

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**ROL DEL TABAQUISMO EN CÁNCER PULMONAR Y DOS DE
SUS TIPOS HISTOLÓGICOS**

MARCIA ERAZO BAHAMONDES

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

DIRECTOR DE TESIS: PROF. DR. HUGO AMIGO C.

2007

SANTIAGO, AGOSTO DE 2007.

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE DOCTORADO EN SALUD
PÚBLICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por el candidato

MARCIA ERAZO BAHAMONDES

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTOR en SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 3 de Agosto de 2007.

**Prof. Dr. Hugo Amigo C.
Director de Tesis**

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. Dr. Gerardo Heiss

PROF. Dr. Sergio Muñoz

PROF. Dr. Alvaro Undurraga

*PROF. Dr. Manuel Oyarzún
Presidente Comisión de Examen*

**A MIS HIJOS SEBASTIÁN, BENJAMÍN Y ÁLVARO, PORQUE SIEMPRE HAN SIDO MI FUENTE DE
INSPIRACIÓN.**

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes que aceptaron participar en este estudio, porque sin ellos, esta tesis no podría haber sido realizada.

A mi familia por darme la fuerza para seguir adelante.

A mi amigo Hugo Amigo, por compartir reflexiones sobre la ciencia y la vida.

A los miembros de la comisión de tesis por sus comentarios siempre acertados que ayudaron a la concreción de esta tesis.

A los profesores del Programa de Doctorado por compartir sus conocimientos y experiencia.

A la Dra. Ana Navas-Acien y demás académicos y estudiantes de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins por ayudarme a reflexionar sobre la actividad científica y compartir conmigo sus vivencias y amistad.

A todos mis innumerables amigos por permitirme compartir con ellos la vida y darme su apoyo siempre incondicional y permanente.

A CONICYT por el apoyo económico a través de una beca de estudios de Post-Grado, que me permitió tener tiempo para desarrollar el programa.

A la Escuela de Post Grado de la Universidad de Chile por el financiamiento parcial de esta tesis.

Al Dr. Jaime Guachalla, por compartir información que permitió hacer parte del análisis de esta tesis.

INDICE

I. Marco Teórico	8
<i>a. Cáncer Pulmonar</i>	8
<i>b. Etiología</i>	11
<i>c. Evidencia existente</i>	14
<i>d. Epidemiología del tabaquismo</i>	21
<i>e. Evaluación de la asociación causal</i>	23
II. Pregunta de Investigación	35
Hipótesis	35
III. Objetivos	37
<i>a. General</i>	37
<i>b. Específicos</i>	37
IV. Material y Método	39
<i>a. Tipo y Diseño de estudio</i>	39
<i>b. Definición y Operacionalización de las variables</i>	40
<i>c. Universo</i>	45
<i>d. Selección de pacientes</i>	45
<i>e. Tamaño muestral</i>	46
<i>f. Criterios de inclusión</i>	47
<i>g. Recolección de la información</i>	48
<i>h. Procesamiento y Análisis de la información</i>	50
<i>i. Procedimientos para garantizar aspectos éticos</i>	54
V. Resultados	56
VI. Discusión	66
VII. Referencias Bibliográficas	84
VIII. Tablas	109

RESUMEN

Introducción: El tabaquismo es un hábito prevalente en Latino América. Entre sus enfermedades asociadas se encuentra el Cáncer de Pulmón. La asociación causal está documentada, pero se desconoce el impacto epidemiológico en el país. **Objetivo:** Determinar la fuerza de asociación e impacto epidemiológico del tabaquismo en los tipos histológicos Adenocarcinoma y Epidermoide de cáncer pulmonar. **Material y Métodos:** Estudio caso-control pareado por edad. Se estimó la fracción atribuible (FA) y la fracción atribuible poblacional (FAP), crudas y ajustadas por potenciales variables confundentes e interacción. **Resultados:** El número de pacientes con Escamoso fue 47 y 68 con Adenocarcinoma. La mediana edad de los casos con Adenocarcinoma fue 63 y 4 años más para los con Epidermoide. Para las mujeres fue 63 y 67 en los hombres. Los casos tienen mayor prevalencia de tabaquismo (fumar al menos 100 cigarrillos durante la vida: Adenocarcinoma 62.7 vs. 42.7; Escamosos 93.6 vs. 57.4; mujeres: 64.5 vs. 39.7; hombres: 95.8 vs. 67.1); la proporción de grandes fumadores es 4 veces mayor, fuman entre 5 y 10 años más y consumen 3 veces más cigarrillos al día. La FA para Adenocarcinoma fue de 60.47% y 98.43 para Escamosos (ambos sexos), de 64.4% para las mujeres y para los hombres llegó a 90.4% (ambos tipos histológicos). La FAP fue de 55.44 y 93.24% para Adenocarcinoma y Escamoso; y de 41.99 y 86.36% para mujeres y hombres. Si estos parámetros se proyectaran a nivel poblacional alrededor de 1975 personas por año serán diagnosticadas con Cáncer de Pulmón debido al consumo de cigarrillo en el país. **Conclusiones:** El impacto epidemiológico del consumo de tabaco en la población con cáncer pulmonar es alto, siendo especialmente importante para el tipo histológico Epidermoide y en los hombres.

Palabras clave: Tabaquismo; Cáncer pulmonar; tipos histológicos; genero; impacto epidemiológico.

ABSTRACT

Background: Tobacco consumption is prevalent in Latin America. Lung cancer is one of its associated diseases. Its causal association is well documented, but population burden of lung cancer attributable to cigarette smoking has not been estimated from studies conducted in Chile. **Aim:** To estimate risk of two histological types of lung cancer: Adenocarcinoma and Squamous cell carcinoma attributable to cigarette smoking and their population attributable risk, from patients enrolled in Santiago's Public Health Services. **Materials and methods:** A case control study matched by age was carried out. Crude and adjusted attributable and population attributable risks were estimated, controlled by potential confounders and interaction variables. **Results:** The number of patients with squamous carcinoma cell was 47 and 68 with Adenocarcinoma. Median of age for Adenocarcinoma patients was 63, and 4 years more in squamous ones. For women were 63 in cases and controls, and 67 and 66 for men. Compared to controls, cases had higher prevalences of smoking (at least 100 cigarettes in lifetime: Adenocarcinoma 62.7 vs. 42.7; Squamous 93.6 vs. 57.4; women 64.5 vs. 39.7; men 95.8 vs. 67.1). The proportion of heavy smokers was 4 times higher, between cases as they smoked between 5-10 years longer and 3 times more cigarettes per day. The attributable risks for Adenocarcinoma were 60.47% and 98.43 for Squamous, respectively, for women 64.4% and 90.4% for men, respectively. The population attributable fractions were 55.44 and 93.24% for Adenocarcinoma and Squamous; and 41.99 and 86.36% for women and men, respectively. Based on these estimates, approximately 1975 new cases of lung cancer per year are attributable to tobacco smoking. **Conclusions:** The population burden of lung cancer attributable to tobacco smoking is high, particularly for men and Squamous Cell Carcinoma.

Key words: Tobacco smoking; lung cancer; histological types; gender; population impact.

I. MARCO TEÓRICO

A. CÁNCER PULMONAR

El Cáncer de Pulmón es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo señalándose que el número de casos que son diagnosticados por año sería de 1,2 millones (Stewart, 2004; Parkin, 2000), siendo además el que posee unas de las tasas más altas de letalidad, debido a que presenta un rápido crecimiento y al bajo porcentaje de pacientes que, al momento del diagnóstico se encuentran en una etapa curable (Bains, 1991), señalándose que sólo un 15% de los pacientes sobrevive a la enfermedad (Landis, 1998).

En estudios que han analizado la sobrevida de los pacientes con cáncer de pulmón se ha determinado que a un año del diagnóstico es de 20% y a los 5 años de 5%. Para los casos con tumor extirpable quirúrgicamente puede aumentar a 35% a los 5 años (González, 2004). Al mirar la sobrevida según estadio al momento del diagnóstico, en un estudio se señala que a los 5 años éste fue de 65% en el estadio I, 16% en el II y en el estadio III de 19% (Dumont, 1998), mientras que en otro, las cifras obtenidas señalan que a los 5 años los pacientes en estadio I A tendrían un 61% de sobrevida, 38% los en I B, los en II A 34% y 24%, los con II B, cifras que descienden a 23, 7 y 1% cuando los estadios son III A, III B y IV, respectivamente (Mountain, 1997) . Así también al determinar la diferencia de sobrevida en pacientes que mantuvieron el hábito tabáquico versus no fumadores, se observó que el 16% de los fumadores sobrevivieron a los 5 años, en cambio el 23% de los que nunca fumaron vivieron más allá de 5 años,

planteándose que el cigarro es además un fuerte predictor de sobrevida en pacientes con cáncer pulmonar (Nordquist, 2004).

En la última década, el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte por cánceres en Estados Unidos, siendo el único que no disminuyó sus tasas de mortalidad (Stewart, 2004), en Canadá fue la primera causa de mortalidad, superando al Infarto Agudo al Miocardio (Makomaski Illing, 2004) y en China se ha observado un aumento en sus tasas en poblaciones urbanas y rurales (Yang, 2003). En los dos primeros estudios se observó que la mayor tasa de mortalidad la presentaron las mujeres, en cambio en el estudio en China fue similar en ambos sexos.

En Chile, el cáncer pulmonar se ubica noveno entre todas las causas de muerte, siendo séptima en los hombres y decimo tercero en mujeres y en los períodos 80-98 aumentó su tasa de mortalidad de 17 a 19 por 100.000 habitantes (Medina, 2000). Al analizar la situación del cáncer pulmonar entre todos los cánceres, se observa que ocupa el segundo lugar con el 10,3 % de las muertes y varía de posición a medida que aumenta la edad de la población: tercer lugar entre 40 y 59 años, el segundo entre 60 y 79 y quinto en los mayores de 80 años (Medina, 2001).

También se ha observado que los cánceres no se distribuyen homogéneamente en el país, ubicándose mayoritariamente en la Región Metropolitana, concentrando a casi el 40% de los cánceres del país, aunque es necesario

considerar que en la capital existen centros de referencia y tratamiento nacionales. Al analizar por sexo la mortalidad en la Región Metropolitana, es la segunda en hombres y en mujeres ocupa el cuarto lugar, se observa además un aumento en ambos sexos a partir de los 45 años, declinando en los hombres después de los 75 años, no así en las mujeres. Al estimar los años de vida potencialmente perdidos para la totalidad de cánceres, el cáncer de pulmón fue uno de los que más años aportó debido al gran número de defunciones ocurridas por esta causa, más que por la edad de ocurrencia (Szot, 2003).

Se ha postulado que la susceptibilidad al cáncer de pulmón varía por raza y etnia. Un estudio realizado en hombres blancos y afro americanos en Estados Unidos señala que aquellos individuos de raza negra presentan mayores tasas ajustadas por edad que los de raza blanca (Stewart, 2001). En otro estudio se observó una disminución en las tasas de cáncer en individuos de 20 a 44 años hombres y mujeres, en dos períodos de tiempo que abarcaron hasta fines de los ochenta, pero en períodos posteriores la disminución sólo ocurrió en los hombres de los dos grupos raciales (Polednak, 2004).

También se han llevado a cabo estudios que comprenden población caucásica y asiática. En ellos se ha comunicado que las mujeres asiáticas presentan tasas de mortalidad absoluta por cáncer pulmonar mayor a las estado unidenses (Peto, 1999). Situación que es distinta en Japón, donde las tasas de cáncer pulmonar en hombres fumadores son inferiores a las presentadas por sus pares en Estados Unidos (Stellman, 2001).

B. ETIOLOGÍA

Para que se produzca el cáncer pulmonar es necesario que existan lesiones precursoras (precancerosas) de la mucosa bronquial que se han identificado como hiperplasia de células basales y de células caliciformes, metaplasia epidermoide, displasia y carcinoma in situ (González 2004).

En la hiperplasia, el epitelio está engrosado debido a un aumento en el número de células basales, de células caliciformes o de ambas. Se distinguen tres grados de displasia: leve, moderado y avanzado, según la intensidad de las atipias y la extensión de la distorsión arquitectural del epitelio.

En casos de carcinoma bronquial manifiesto, en las zonas vecinas se encuentran la hiperplasia y la metaplasia casi en el 90% de los casos, displasia en alrededor del 40% y carcinoma in situ en 20-30%. El tiempo de transformación calculado citológicamente para la fase displasia moderada-carcinoma invasor es de 3,2 años (González, 2004).

Existe una gran variedad de tumores, siendo los más frecuentes los carcinomas. Los tipos histológicos de este grupo, según la clasificación de la OMS (Kreyberg, 1981), son:

- Carcinoma epidermoide o escamoso: Es el prototipo del carcinoma bronquial. Se origina aparentemente en los bronquios mayores y medianos. Es el tipo histológico más frecuente en las biopsias (cerca del 45% de todas las biopsias

bronquiales positivas). Es más frecuente en el hombre y la sobrevida a los 5 años es de 22%. (González, 2004).

- Carcinoma indiferenciado de células pequeñas: Representa alrededor del 20% de todos los carcinomas bronquiales y el 40% de todas las biopsias positivas. Afecta predominantemente a hombres en proporción de 19:1. Al momento del diagnóstico más del 80% tiene extensión extratorácica. La sobrevida a los 5 años es de 2% (González, 2004).
- Adenocarcinoma: Representa alrededor del 10% de los carcinomas en el hombre y el 50% en las mujeres. Es predominantemente periférico. Sobrevida a los 5 años es de 10%. Se asocia en 45-65% de los casos a cicatrices de infarto, tuberculosis y otros granulomas (González, 2004).
- Carcinoma indiferenciado de células grandes y Carcinoma combinado adeno-epidermoide o adeno-escamoso: Constituyen el 0,4 - 5% de los casos (González, 2004).

El carcinoma pulmonar puede originarse en zonas periféricas o centrales del pulmón. El de localización central es aquél cuyo tumor principal está en relación aparente con un bronquio principal y el periférico es aquél sin relación a un bronquio. Los carcinomas epidermoide y de células pequeñas tienden a ser centrales y los adenocarcinomas y los de células grandes, periféricos (González, 2004).

El carcinoma bronquial da metástasis preferentemente por vía linfática a los ganglios mediastínicos. La diseminación extratorácica es predominantemente vía

hemática. Los órganos más comprometidos son hígado, suprarrenal, hueso y encéfalo. El adenocarcinoma tiene predilección por metástasis encefálicas (González, 2004).

En la etiología del cáncer pulmonar hay que considerar factores ocupacionales, hereditarios, contaminación ambiental y hábitos personales como tabaquismo y alto consumo de alcohol (Korte, 2002). Los trabajadores de industrias textiles, automovilísticas o mineras en que se utilizan sustancias químicas para la manufactura de sus productos tienen mayor incidencia de cáncer pulmonar, debido a que están más expuestos a sustancias nocivas que han demostrado producir esta enfermedad (Mastrangelo, 2002; Delzell, 2003; Joshi, 2004).

En el aire contaminado de las grandes ciudades se encuentran además de los irritantes comunes, sustancias carcinógenas tales como benzopireno, ozono, polvo de asbesto, trazas de níquel, cromo, compuestos de arsénico, óxido de nitrógeno, formaldehído, hidrocarburos (Abbey, 1999). Este hecho es importante de destacar dado que Santiago es una ciudad altamente contaminada, donde hace algunos años se reportó una asociación positiva entre los niveles de contaminantes ambientales y mortalidad por algunas enfermedades respiratorias (Salinas, 1995).

Sin embargo, estos factores representan una proporción mínima de causas cuando se comparan con el cigarrillo. Está comprobada la relación causal entre humo de cigarrillo y cáncer pulmonar (WHO-IARC, 2004). Las evidencias estadísticas y experimentales, así como la frecuente observación de lesiones

precursoras en el epitelio bronquial de fumadores, son irrefutables. El humo del cigarrillo contiene benzopireno y otros cancerígenos, así como irritantes, tales como cianuro, acroleína, formaldehído y óxido nitroso, que causarían un daño epitelial. El epitelio bajo y el metaplásico, que reemplazan al epitelio respiratorio destruido por los irritantes del humo del cigarrillo, son más sensibles a la acción de los carcinógenos y la ausencia de factores defensivos mecánicos y funcionales favorecería la penetración de los carcinógenos y el contacto de éstos con las células en fase proliferativa, generándose de esta manera las lesiones pre cancerosas (Kuper, 2002).

C. EVIDENCIA EXISTENTE

El carácter etiológico del consumo de tabaco en el Cáncer Pulmonar también ha sido ampliamente estudiado y reportado en diversos estudios epidemiológicos (Au, 2004; Sobue, 2002; Henley, 2004), estableciéndose por primera vez su asociación causal en la década de los 50 con los estudios de Doll y Hill (Doll, 1957).

Cabe señalar que el nivel de evidencia científica que apoya la asociación causal es 2^a, 2b, 3^a y 3b, es decir innumerables estudios de cohorte y casos control y revisiones sistemáticas de estos diseños de estudios, los que fueron desarrollados con rigurosidad a fin de disminuir la probabilidad de sesgo. También resaltan algunos estudios experimentales con animales, a los cuales se les ha expuesto a diferentes cancerígenos contenidos en el humo de tabaco y se ha observado el crecimiento tumoral en ellos. Estos estudios están resumidos en la última

monografía de IARC (WHO-IARC, 2004), y a continuación, se presentan los que más han contribuido a esclarecer el rol del tabaco en el Cáncer Pulmonar.

En un estudio que ha seguido durante 50 años una cohorte de médicos en Reino Unido, se demuestra que existe un exceso de mortalidad asociada al consumo de tabaco, entre las causas se incluía al Cáncer de Pulmón. En él se observó que aquellos hombres que fumaron durante toda su vida, tuvieron en promedio 10 años menos de vida que aquellos que nunca fumaron, a la vez que aquellos que eran ex fumadores, lograron incrementar su expectativa de vida en la medida que aumentaban los años sin fumar (Doll, 2004).

Se ha demostrado en distintos estudios que el factor que más afecta el riesgo de cáncer pulmonar es el tiempo de duración de consumo regular de tabaco (Flanders, 2002). En uno de ellos, que consideró el seguimiento de una cohorte durante 20 años (Doll, 1978), estimó que el exceso de incidencia anual de Cáncer de Pulmón incrementó en cien veces cuando hombres que habían fumado durante 45 años fueron comparados con aquellos que lo habían hecho durante 15 años, observándose este incremento en los que tenían un consumo moderado y grande de tabaco. Apoyan este hallazgo, las publicaciones que señalan que los riesgos disminuyen cuando una persona deja de fumar (Abdullah, 2004).

El efecto de la edad sobre el cáncer de pulmón ha sido cuestionado debido a que en algunos estudios se observó que las tasas de mortalidad incrementaban en forma exponencial con la edad tanto en hombres como en mujeres. No obstante lo

anterior, los efectos de la duración del consumo del tabaco son tan fuertes y están tan relacionados con la edad que es difícil determinar si la edad por si sola tiene un efecto independiente en el exceso de incidencia de cáncer pulmonar a diferentes edades, pero con igual historia de tabaquismo (Flanders, 2003).

En relación al género existen publicaciones contradictorias que proponen que las mujeres serían más susceptibles a desarrollar Cáncer de Pulmón como resultado del tabaquismo. Distintos estudios han demostrado que los riesgos relativos en mujeres son menores que los de los hombres (Kreuzer, 2000; Mao, 2001; Simonato, 2001), mientras otros han indicado lo contrario (Pacella-Norman, 2002, Engeland 1996).

Investigaciones iniciales señalaban que la asociación entre consumo de tabaco y cáncer era muy fuerte entre los hombres, en la actualidad, los estudios plantean que esa diferencia entre géneros se está perdiendo (Kreuzer, 2000). A su vez, de todos los tipos histológicos de cáncer, el adenocarcinoma ha sido señalado como aquel que presentaría una menor asociación con consumo de tabaco, especialmente en mujeres, pero publicaciones recientes mencionan que esta relación sería mayor a la reportada históricamente en ambos sexos (Yang, 2002; Marugame, 2004), especialmente jóvenes. Aunque en un meta-análisis que incluyó 48 estudios que comprenden distintos tipos histológicos y por sexo, se encontró una asociación más fuerte en los tipos histológicos escamoso y células pequeñas y menos fuerte, aunque significativa con células grandes y adenocarcinoma y adicionalmente se precisa que la asociación es mayor en

mujeres que en hombres en los tipos escamoso y células pequeñas (Khuder, 2001).

Entre las explicaciones que se han entregado para argumentar este posible riesgo aumentado en mujeres, tiene relación con diferencias biológicas entre ambos géneros en donde se ha reportado una mayor frecuencia de receptores de estrógeno y progesterona en los tumores pulmonares de las mujeres, especialmente en aquellas que presentan adenocarcinoma (Kaiser, 1996), aunque una publicación más reciente no encontró esta asociación antes descrita planteando que es posible que los tumores pulmonares que presentan receptores de estrógeno y progesterona serían metástasis de otros tumores (Di Nunno, 2000).

Otra de las posibles explicaciones que apoya una diferencia por género es el hallazgo que las mujeres a un mismo nivel de tabaquismo que los hombres, tienen niveles más elevados de un marcador biológico intermedio (carcinogen-DNA adducts) que representaría un signo de activación tóxica y ausencia de detoxificación y mecanismos de control de muerte celular, que estaría a su vez mediada en parte por susceptibilidad genética (Mollerup, 1999).

La intensidad en el consumo de tabaco también ha sido señalada como un factor de riesgo de Cáncer de Pulmón, ya que en diversos estudios se ha observado que a medida que incrementa el número de cigarrillos diarios consumidos, es mayor el riesgo, aunque ha sido señalado que el número de cigarrillos fumados sería

insuficiente para estimar la intensidad, debido a que personas que han reducido el número de cigarrillos por día, podrían aumentar la profundidad de la inhalación, el número de inhalaciones realizadas por cigarrillo e incluso el tiempo de retención del humo, para mantener ciertos niveles de nicotina circulantes (Tyczynski, 2003).

En la literatura se ha señalado que existe una relación dosis respuesta entre el consumo de tabaco y distintos tipos histológicos, a excepción del adenocarcinoma que siempre se ha señalado una asociación débil o nula. No obstante, en este último tiempo se ha reportado un aumento en la asociación entre tabaquismo y adenocarcinoma. Dos estudios de cohorte realizados con dos décadas de diferencia señalaron que la asociación entre tabaquismo y adenocarcinoma es mayor en la última cohorte, al observarse que el riesgo en hombres aumentó de 4,6 a 19 y en mujeres de 1,5 a 8,1. También se observó que la tasa estandarizada por edad para adenocarcinoma fue levemente menor que las tasas para epidermoide en la última cohorte (Thun, 1997).

Al mismo tiempo de comunicarse un aumento en la asociación del tabaquismo con adenocarcinoma, es necesario señalar que también se ha reportado un aumento en la incidencia de adenocarcinoma a nivel mundial (Travis, 1995; Sobue, 1999; Levi, 1997; Russo, 1997), que podría estar mediado por avances tecnológicos en el diagnóstico, no obstante estos avances no explicarían el aumento en su asociación con tabaquismo.

Para explicar este aumento se han concentrado esfuerzos en identificar si el tipo de cigarrillo consumido y la inhalación se asocian a Cáncer Pulmonar. Es importante señalar que la composición química de la hoja de tabaco está determinada entre otras cosas por la genética de la planta, cuidados en el cultivo, clima y la forma de secar (Beauman, 1996; Hoffmann, 2001). Los cigarrillos se fabrican con distintas mezclas de tabaco y el tipo utilizado es el que explica los compuestos químicos que se expele en el humo y se ha planteado que presentaría relativa homogeneidad en la cantidad de alquitrán y nicotina, no así en nitrosaminas, aunque cabe señalar que estos compuestos varían entre las distintas naciones (Tso, 1991; Stratton, 2001; WHO-IARC, 2004).

Algunos estudios reportaron una relación dosis respuesta entre el contenido de alquitrán del cigarrillo y el riesgo relativo de cáncer pulmonar, observándose el mayor riesgo asociado a los niveles más altos de alquitrán en individuos de ambos sexos que presentaron los tipos histológicos Epidermoide y Adenocarcinoma (Kabat, 1996; Zang, 1992).

Por otro lado hay que considerar que en muchos países se ha comenzado a consumir en forma habitual cigarrillos con filtro. Esta introducción de cigarrillos con filtro resultaría en una aspiración más profunda y de mayor duración del humo debido a que los fumadores necesitan mantener ciertos niveles de nicotina circulantes, este mecanismo compensatorio implicaría que llegan mayores dosis de humo de tabaco a nivel distal en las vías aéreas, que es la ubicación más común de Adenocarcinoma. Los filtros además serían menos efectivos en eliminar

partículas más pequeñas, que unido a una inhalación más profunda del humo se produciría un depósito de estas partículas en las zonas más periféricas del pulmón, que es donde se desarrolla el Adenocarcinoma (Janssen-Heijnen, 2003).

En forma complementaria se ha señalado que los cigarrillos con filtro bajos en alquitrán poseen una alta concentración de nitrosaminas, especialmente NNK, compuestos que en experimentos con animales ha demostrado ser inductor de Adenocarcinoma (Hoffmann, 1997). Este hallazgo ha sido corroborado con el análisis de un registro de cáncer en que se observó que las tasas de este tipo histológico se elevaron en la cohorte de los nacidos entre los años 1930 y 1939, que coincide con los cambios que ocurrieron durante los años 50 en el uso de filtros y composición del cigarro (Thun, 1997).

Finalmente, también se ha planteado que el tabaquismo pasivo estaría asociado a Cáncer Pulmonar: De todas las formas de tabaquismo ambiental, las más utilizadas han sido las relacionadas al hogar y al lugar de trabajo, de éstas se ha planteado que la del hogar es la mejor definida y validada en diversos estudios, señalándose que esta exposición sería un buen indicador de exposición general a humo de tabaco ya que las personas que viven con fumadores tienden a relacionarse con fumadores fuera del hogar (WHO-IARC, 2004). Así es como una publicación reciente que analiza la información de dos estudios plantea que existe una relación dosis respuesta consistente con asociación causal entre cáncer de pulmón y exposición a humo de tabaco proveniente del esposo, lugar de trabajo y lugares públicos (Brennan, 2004). Este hallazgo es importante debido a que en

diversos países de Latino América se ha detectado una alta concentración de Nicotina en el aire en distintos lugares públicos (Navas-Acien, 2004).

D. EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO

El tabaquismo es la principal causa de enfermedad, discapacidad y muerte prematura prevenible (Ezzati, 2002), estimándose que a mediados de los noventa existían alrededor de 1100 millones de fumadores en el mundo (WHO, 1995). A nivel mundial, se le han atribuido más casos de muertes por cáncer que a cualquier otro cancerígeno conocido y que además de cáncer también produce muertes por enfermedades cardiovasculares y respiratorias (Peto, 1994; Parkin, 2000).

El consumo de tabaco es un hábito ampliamente difundido en el mundo entero, estimándose que más de mil millones de personas son fumadoras y que cada año alrededor de treinta millones de adultos jóvenes adquieren el hábito. En América Latina, el hábito tabáquico es alto, en una publicación realizada hace algunos años calificaba la situación de la mayoría de los países en estadio 2, es decir, con un claro aumento en la prevalencia de tabaquismo en los hombres, un leve incremento en las mujeres y una mortalidad atribuible al tabaco que aún no reflejaba el aumento en la prevalencia de su consumo. En el momento de ese estudio, ninguno de los países analizados pareció estar en fase 3, es decir disminución en la prevalencia de tabaquismo en hombres y gran aumento en mujeres, la excepción fue Paraguay, que estaba emergiendo de la fase uno, caracterizada por presentar baja prevalencia en hombres (da Costa e Silva, 1998).

En Chile, varias publicaciones señalan que a mediados de los noventa era un país con altas prevalencias de tabaquismo (Medina E, 1995; Gutiérrez M, 1995; Jadue L, 1995). Estudios realizados posteriormente indican que esta frecuencia se ha mantenido estable en la población general con una prevalencia superior a 40%, observándose además un incremento de este hábito en las mujeres y una disminución en la edad de inicio de su consumo (Alvarado, 2002). Si bien Chile presenta una prevalencia alta de tabaquismo, es necesario señalar que el consumo promedio de tabaco entre los fumadores es moderado, ya que otros países exhiben consumos mayores (WHO, 2002, 2003,a).

En un estudio reciente se ha estimado que el 42% de la población chilena es fumadora actual, el 33% son fumadores ocasionales. También se estimó que la prevalencia de fumadores actuales presenta una estrecha relación con la edad, siendo mayor a edades menores (55% en menores de 24 años y 11% en mayores de 65). Al separar el análisis por sexo, se observó que existen diferencias significativas entre hombres y mujeres (48 y 37%, respectivamente), además que los hombres presentan mayor prevalencia de tabaquismo en todas las edades, observándose en ellos una curva unimodal con la máxima prevalencia entre 20 y 30 años (65%) que luego desciende en forma sostenida hasta llegar al menor nivel a los 80 años (menos 10%). En las mujeres la prevalencia de tabaquismo actual presentó una distribución bimodal, la primera entre los 20 y 25 años (59%) y luego entre los 40 y 50 años (40%), manteniendo la edad fértil con valores inferiores (30%). Finalmente al analizar el número de cigarrillos fumados por día, se observó

que en promedio los chilenos fuman 8,2 cigarrillos diarios, fumando los hombres en promedio 1,5 cigarrillos diarios más que las mujeres (MINSAL, 2004).

También se realizó un estudio en jóvenes como parte de la encuesta mundial de tabaquismo, y se encontró que dos tercios de los escolares entrevistados declaró haber consumido tabaco alguna vez en la vida, concentrándose el mayor consumo en la Región Metropolitana. Al desagregar el análisis por sexo, observaron que las mujeres tuvieron un mayor consumo de tabaco en las 3 regiones donde se llevó a cabo el estudio y que a los 13 años de edad más de la mitad de los alumnos consumió tabaco y a los 16 años y más el 80% lo había hecho (U. Chile, 2001).

E. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN CAUSAL.

e.1. Diseños de estudio y sesgos

La asociación causal entre tabaquismo y Cáncer Pulmonar fue establecida en los cincuenta y posteriormente fue considerada como tal a mediados de los ochenta basándose en los hallazgos de diversos estudios que existían hasta ese momento (WHO-IARC, 1986). En la actualidad existe una cantidad considerable de evidencia, mucha de la cual ha sido generada a partir de estudios casos control (WHO-IARC, 2004).

Estos tipos de estudios son altamente utilizados porque brindan respuesta a problemas importantes en poco tiempo y con bajo esfuerzo y costo. Los estudios caso control son eficientes en investigaciones de enfermedades que tienen un

largo período de latencia, como por ejemplo, cáncer (Schulz, 2002), pero también poseen desventajas al ser comparados con otros diseños de estudios. Por ejemplo, es difícil reconstruir la secuencia temporal entre la exposición y el evento de interés, a diferencia de un estudio de cohorte que sigue la secuencia natural de eventos. Otra ventaja que tiene el diseño cohorte por sobre el caso control se refiere al tiempo de sobrevida, especialmente en aquellas enfermedades que presentan un desenlace fatal en corto tiempo y que pueden ser identificadas utilizando este diseño, en cambio no son detectadas por un estudio caso control, así también, si la frecuencia de una exposición es baja, la cohorte es más eficiente que el diseño caso control, debido a que con este último se necesitaría reclutar muchos casos y controles para encontrar alguno que presente la exposición.

Finalmente, los estudios cohorte pueden calcular tasas de incidencia, tablas de sobrevida, curvas de sobrevida, riesgos relativos, razón de riesgos, entre otros, a diferencia del diseño caso control en que sólo se puede obtener odds ratio o razón de disparidad (OR) (Grimes a, 2002).

Como ya ha sido mencionado, el diseño caso control a diferencia de los de cohorte no puede estimar tasas de incidencia, sino razón de disparidad (OR), que se deriva de la proporción de individuos expuestos en los grupos caso y control y se señala que cuando la incidencia de un evento en particular en la población de interés es bajo (< 5%), el odds ratio es un buen estimador del riesgo relativo (Schulz, 2002).

La selección de casos y controles es fundamental. Idealmente, los casos debieran ser casos incidentes más que prevalentes, debido a que algunos individuos de la última categoría durante el desarrollo de su enfermedad pueden haber fallecido o bien haberse recuperado. Además se ha señalado que los patrones diagnósticos varían con el tiempo, por lo que diagnósticos recientes pudieran ser más consistentes que los obtenidos hace algún tiempo (Grimes a, 2002; Schulz, 2002).

El grupo control provee la proporción básica de exposición esperada en el grupo de casos. Los controles deben estar libres de la enfermedad a ser estudiada y deben representar la población a riesgo de convertirse en casos. La selección de los controles debe ser independiente de la exposición que se quiere investigar y puede llegar a ser problemática si la variable respuesta es relativamente común, como es el caso de estudiar enfermedades asociadas al tabaquismo en Chile. La población para seleccionar los controles puede ser de base poblacional o de base hospitalaria, que es una alternativa más pragmática, pero en cuyo caso, la aplicabilidad de los resultados serían sólo extrapolables a la población de estudio (Shulz, 2002; Daya, 2003).

La naturaleza retrospectiva del estudio caso control tiene grandes desventajas que puede traducirse en que la investigación presente sesgos. Los sesgos denotan una “desviación de la verdad” y en general los estudios observacionales están

expuestos a ellos. Éstos se agrupan básicamente en tres categorías: información, selección y confusión (Grimes b, 2002).

Ya que la información referente a la exposición se recolecta después que ha ocurrido el evento, es altamente probable que sea incompleta o inexacta. Si el recuerdo de los casos acerca de la exposición es distinto al de los controles y eso se traduce en las respuestas que dan, se introduce el sesgo de memoria a la información obtenida. Este sesgo puede ocasionar que el valor del odds ratio disminuya o aumente y como alternativa para reducirlo se plantea que la obtención de información debiera ser realizada por personas que desconozcan la condición de caso o control de los entrevistados (Daya, 2003; Grimes b, 2002).

Otro posible sesgo se puede producir al seleccionar el grupo control. Los casos son relativamente fáciles de identificar, pero el control debe representar a la población de donde fue extraído el caso (Daya, 2003). Se han detectado distintos tipos de sesgos de selección, como el que se produce al existir un aumento en las tasas de admisión hospitalaria a personas con determinadas exposiciones de interés (sesgo de Berkson), lo que podría redundar en un aumento espúreo del odds ratio (Feinstein, 1985). Por ejemplo, si los especialistas que tratan mujeres con salpingitis fuesen más proclives de hospitalizar a aquellas que utilizan un dispositivo intrauterino y menos a las con anticoncepción oral, en un estudio de base hospitalaria existirían más casos expuestos a dispositivos intrauterinos, aumentando su OR (Burkman, 1981; Kronmal, 1991).

El sesgo denominado incidencia-prevalencia (sesgo de Neyman) ocurre cuando se produce un espacio de tiempo entre la exposición y la selección de los participantes para el estudio y es especialmente evidente en estudios de enfermedades fatales, transitorias o sub clínicas, lo que se traduce en un grupo de casos poco representativos de los casos de la comunidad (Grimes b, 2002). Por ejemplo, si se quiere estudiar la relación entre infarto agudo al miocardio y estrés por conducción, es posible que los casos que presenten esa asociación no hayan llegado al hospital porque murieron en la vía pública, teniendo como consecuencia una disminución en el OR.

Finalmente existen dos tipos de sesgos más que incluyen el sesgo denominado “desenmascarar” o “señal de detección” y el sesgo de la falta de respuesta. El primero se produce cuando una exposición induce a buscar una variable respuesta o diagnóstico, por ejemplo, la terapia de reemplazo hormonal con estrógeno puede causar sangramiento en pacientes con cáncer endometrial asintomático, desencadenando la búsqueda de un diagnóstico. En este ejemplo, la exposición (terapia hormonal de reemplazo con estrógeno), desenmascaró el cáncer subclínico, resultando en un aumento espúreo del OR. Los que responden son distintos a los pacientes que responden, siendo un ejemplo clásico aquellos que fuman, que tienden a no responder las encuestas, resultando en una disminución de la OR (Feinstein, 1977).

Otro aspecto que es importante de considerar es el sesgo de confusión, que se define como una distorsión en la asociación entre exposición y evento de salud, debido a un tercer factor que se encuentra asociado a la exposición y al efecto, pero que no está en la cadena causal, por lo tanto, la aparente asociación exposición-efecto no existe. La confusión se puede controlar desde el diseño y análisis de la información. Desde el diseño se utiliza la restricción que consiste en contar con criterios de inclusión, la desventaja es que al dejar fuera a ciertos grupos, las conclusiones del estudio son sólo válidas para ese grupo. Otra estrategia desde el diseño es la aleatorización, cuyo objetivo es distribuir en forma homogénea los potenciales confusores entre los grupos a investigar. Finalmente, el pareo es el método más utilizado en los estudios casos controles y consiste en seleccionar casos y controles con el mismo valor de la variable confusora. Es un método efectivo para controlar confusores constitucionales como edad y sexo y se ha señalado que aumenta la precisión de los resultados al asignar igual número de casos y controles a cada nivel de confusor (Daya, 2003).

Desde el análisis de datos las estrategias que se utilizan son la estratificación, que consiste en separar a los casos y controles en distintos estratos de acuerdo a un determinado nivel de confusor, por ejemplo, distintos intervalos etáreos, y posteriormente analizar las relaciones entre los dos grupos (casos y controles) en forma separada por cada estrato. Entre sus desventajas se encuentra que sólo un número reducido de variables confusoras pueden ser controladas y que el número de casos que permanezcan en cada grupo sea pequeño, afectando la variabilidad

de la estimación de la asociación. Por último, se ha señalado que el análisis multivariado es un método muy efectivo para manejar la confusión. Para respuestas binarias como la presencia o ausencia de enfermedad, la regresión logística provee una alternativa muy útil al identificar los factores de confusión mediante cambios en el coeficiente de la variable de exposición cuando se agrega el potencial confusor (Daya, 2003).

Por último es importante considerar el “chance” y se refiere a que el estudio puede haber dado una conclusión “falso-positiva” o cometer error tipo I, es decir, la investigación da una asociación causal, cuando en realidad no existe. Un error muy común es fundamentar el efecto causal en el valor p, cuando en realidad es necesario determinar si el estudio tiene el poder adecuado para encontrar las diferencias, lo cual se obtiene a través de presentar junto con las medidas de asociación, sus respectivos intervalos de confianza. Para solucionar este problema se ha planteado que diseñar estudios con un tamaño muestral adecuado permitirá determinar la magnitud del efecto (Daya, 2003; Grimes b, 2002).

Una vez que se ha determinado que los resultados de un estudio no son explicados por sesgos ni “chance”, es necesario determinar si la asociación que se muestra es causal. La causalidad es un concepto que ha ido evolucionando a través del tiempo y a partir del desarrollo de los ensayos clínicos controlados que pasaron a convertirse en la prueba de oro para estimar efecto causal, se han desarrollado intentos por justificar causalidad a partir de estudios observacionales

(Kaufman, 2000). La discusión se inició al intentar establecer la asociación causal entre consumo de tabaco y Cáncer Pulmonar (Hill, 1953; Hill, 1965) y derivó en el planteamiento de nueve aspectos de una asociación empírica que se debieran considerar para evaluar si una asociación es causal (Hill, 1965). En la actualidad, se reconoce que de los nueve, la temporalidad es el criterio *sine qua non* (Rothman, 1998), a pesar que la gran cantidad de evidencia en tabaquismo y Cáncer Pulmonar, también cumple con los restantes criterios elaborados por Hill (WHO-IARC, 1986; WHO-IARC, 2004).

e.2. *Proporción de enfermos de Cáncer Pulmonar atribuibles al tabaco*

Para estimar la proporción de enfermos con Cáncer Pulmonar que son explicados por el hábito de fumar se ha utilizado el riesgo atribuible. Pocos estudios han sido realizados con esta metodología y entre los publicados se encuentra un estudio en Hong Kong que estimó que el riesgo atribuible de fumar en forma activa para cáncer de pulmón fue de 45,8% en hombres y 6,2% en mujeres (Chan-Yeung, 2003). En otro estudio realizado en Australia encontró que la proporción atribuible al consumo de tabaco en hombres y mujeres era similar, 86 y 87%, respectivamente (Blizzard, 2003).

El concepto de riesgo atribuible fue introducido por Levin en 1953 para cuantificar el impacto del tabaquismo en la ocurrencia de cáncer pulmonar y desde ese momento se ha comenzado a utilizar para estimar las consecuencias de una asociación entre exposición y una enfermedad a nivel poblacional. Se define como

la proporción de casos que pueden ser atribuidos a una determinada exposición o dicho de otra forma, es la fracción de casos observados que hubiesen sido evitados si nadie en la población estuviese expuesta (Benichou, 2001; Wacholder, 1994).

El riesgo atribuible puede ser estimado a partir de diversos estudios epidemiológicos como cohorte, casos controles, cortes transversales y caso cohorte. En los estudios casos control se estima directamente a partir de la Odds Ratio y la probabilidad de estar expuesto se obtiene de la proporción de expuestos entre los controles (Benichou, 2001).

En relación a la clasificación de la exposición, se ha planteado que el riesgo atribuible es sensible a su definición, pero que los efectos de esa definición son distintos. Así es como se plantea que el riesgo atribuible disminuye cuando sujetos expuestos se clasifican como no expuestos, en cambio cuando sujetos no expuestos se clasifican como expuestos, la fracción atribuible no sufre modificaciones, salvo una disminución en su precisión (Wacholder, 1994).

Considerando además la propiedad distributiva de la fracción atribuible que plantea que la suma de las distintas categorías de exposición es igual a la exposición total y si el foco de interés es la estimación total del riesgo atribuible de un determinado factor, se ha propuesto una definición más amplia para clasificar a

los expuestos y así reducir errores de clasificación, lo que implicaría utilizar variables dicotómicas (expuestos/no expuestos) (Wacholder, 1994), pero en un artículo posterior se señala que esta dicotomización asume que la población objetivo y la población muestreada poseen la misma distribución en la exposición, lo cual no necesariamente es correcto, por lo que el autor propone hacer una clasificación más estricta de la exposición y dividir la exposición en más categorías, ya que podremos tener mayor claridad de los beneficios reales de una intervención (Greenland, 2001).

Otro aspecto a considerar es el ajuste de los estimadores de la fracción atribuible. Se han propuesto distintas formas entre las que se encuentran las aproximaciones basadas en la estratificación, entre ellas Mantel-Haenszel. Al respecto se ha señalado que posee propiedades favorables como escaso o nulo sesgo incluso en datos escasos como caso control pareados individualmente, además de una buena eficiencia, pero cuando existe interacción entre la exposición y los factores de ajuste, la estimación de la fracción atribuible a través de Mantel-Haenszel se vuelve inconsistente (Benichou, 2001).

Una alternativa que se ha planteado para superar el problema de la interacción ha sido utilizar modelos de regresión para ajustar por distintas variables, ya que posee flexibilidad y es eficiente en la estimación de parámetros y pruebas de hipótesis. Los modelos de regresión permiten ajustar y evaluar interacción en uno, varios o todos los factores a ser ajustados, a diferencia de los métodos de

estratificación que sólo permiten tomar en cuenta el factor por el cual se estratifica dejando de lado otro posible confusor (Benichou, 2001).

Finalmente es importante considerar que el uso de la fracción atribuible tiene gran importancia en la determinación de prioridades en Salud Pública, ya que estudios que entreguen como resultados una alta fracción atribuible estarán indicando cuáles debieran ser las prioridades en las acciones de regulación, control y fomento.

Cabe señalar que en Chile no existen estudios que determinen la fuerza de asociación entre consumo de tabaco y Cáncer Pulmonar, por lo que no es posible dimensionar el impacto en la morbimortalidad de nuestra población, que este hábito prevalente pero de consumo moderado entre los fumadores pueda estar causando.

El punto anteriormente señalado no es trivial, ya que derivado del aumento del consumo de tabaco a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud impulsó la iniciativa de un Convenio Marco (WHO,b, 2003) que es un instrumento jurídico internacional que pretende disminuir la carga de enfermedad, discapacidad y muerte evitable producida por este hábito (Ezzati, 2003). El Parlamento chileno ratificó este Convenio, promulgando medidas orientadas a la reducción de la demanda, promover y fortalecer la concientización del público, promover el

abandono del consumo de tabaco y el tratamiento adecuado de la dependencia
(Acuña, 2003).

II. 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- a. ¿Es la fuerza de asociación entre el consumo de tabaco y Cáncer Pulmonar de los tipos histológicos epidermoide y adenocarcinoma similar?
- b. ¿Es la fracción atribuible poblacional del tabaquismo similar en los tipos histológicos epidermoide y adenocarcinoma?

2. HIPÓTESIS

a.

H_0 : *El tabaquismo es un factor de riesgo con similar fuerza de asociación en los tipos histológicos epidermoide y adenocarcinoma en cáncer pulmonar.*

H_1 : *El tabaquismo es un factor de riesgo que presenta una mayor fuerza de asociación con el tipo histológico epidermoide que con el adenocarcinoma en el cáncer pulmonar.*

Fundamento: En el pasado, de todos los tipos histológicos el epidermoide presentaba la mayor fuerza de asociación, en cambio al adenocarcinoma no se le atribuía relación con tabaquismo. Últimamente se ha señalado que la asociación entre tabaco y adenocarcinoma se habría hecho significativa, con valores de OR cercanos a 3 y en el epidermoide, se confirma la asociación con valores cercanos a 3,5 (WHO-IARC, 2004). Entre las posibles explicaciones a este hecho se ha planteado el uso de cigarrillos con filtro y una mayor concentración de nitrosaminas y alquitrán en el humo de tabaco.

b.

H_0 : *La fracción atribuible poblacional del tabaquismo en el tipo histológico epidermoide en cáncer pulmonar es similar al del adenocarcinoma.*

H_1 : *La fracción atribuible poblacional del tabaquismo en el tipo histológico epidermoide es mayor que en adenocarcinoma.*

Fundamento: Existen una prevalencia de tabaquismo de un 42% entre la población nacional (MINSAL, 2004) y el epidermoide continúa siendo el tipo histológico más común entre los pacientes con cáncer pulmonar en el país (Hernández, 2002), aunque a nivel mundial se ha reportad un aumento en la incidencia de Adenocarcinoma.

III. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

a. General:

1. Estimar la fuerza de asociación entre tabaquismo y Cáncer Pulmonar tipo escamoso y adenocarcinoma.
2. Estimar el impacto poblacional del tabaquismo para los tipos histológicos adenocarcinoma y epidermoide.

b. Específicos:

1. Estimar el odds ratio (OR), fracción atribuible (FA) y fracción atribuible poblacional (FAP) entre consumo de tabaco activo y cáncer pulmonar tipos histológicos Epidermoide y Adenocarcinoma.
2. Evaluar si las asociaciones entre consumo de tabaco y cáncer pulmonar tipo escamoso y adenocarcinoma se ven modificadas por otras potenciales fuentes contaminantes intradomiciliarias, exposiciones laborales, tabaquismo pasivo, antecedentes familiares de cáncer pulmonar y consumo de alcohol.
3. Estimar el odds ratio (OR), fracción atribuible (FA) y fracción atribuible poblacional (FAP) entre consumo de tabaco activo y cáncer pulmonar según sexo.
4. Evaluar si las asociaciones entre consumo de tabaco activo y cáncer pulmonar por sexo se ven modificadas por otras potenciales fuentes contaminantes intradomiciliarias, exposiciones laborales, tabaquismo pasivo, antecedentes familiares de cáncer pulmonar y consumo de alcohol.

5. Calcular el odds ratio (OR), fracción atribuible (FA) y fracción atribuible poblacional (FAP) del tabaquismo involuntario en pacientes no fumadores con cáncer pulmonar tipos histológicos Epidermoide y Adenocarcinoma.

c. Propósito:

Brindar antecedentes que permitan tomar decisiones en relación al control y regulación del consumo de tabaco en el país.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

a. Tipo y diseño del estudio

Esta tesis se enmarcó en un estudio cuyo objetivo fue estimar los costos de atención en cuatro países latinoamericanos (Brasil, Colombia, Chile y México), para tres patologías asociadas al consumo de tabaco. Las patologías estudiadas fueron Infarto Agudo al Miocardio, Cáncer de Pulmón y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Para poder estimar los costos por países fue necesario estimar primero la fracción atribuible en cada enfermedad mediante tres estudios caso control pareados. En el Cáncer de Pulmón, se trabajó con casos prevalentes (hasta dos años de diagnóstico) y en Chile se estimó la fracción atribuible en 56 hombres y 119 mujeres, sin considerar sus tipos histológicos.

Para este estudio, se continuó con el diseño casos y controles en una proporción 1:2, pareado por edad y sexo y se estimó Odds Ratio, fracción atribuible y fracción atribuible poblacional. Se planificaron tres estudios caso-control: el primero para Cáncer Pulmonar, indistintamente del tipo histológico; el segundo para el tipo histológico Epidermoide y el tercero para Adenocarcinoma.

Se denominó caso a aquel individuo que presentó diagnóstico clínico de Cáncer Pulmonar primario de hasta dos años de diagnóstico, ratificado con una biopsia realizada en el hospital donde se estaba controlando e informada por el anatómo patólogo del servicio quien ratificó el diagnóstico e identificó el tipo histológico del Cáncer y que además fue corroborada por un anatómo patólogo ajeno al hospital

donde asistía el paciente, destacando que no hubo discrepancias en el diagnóstico anátomo patológico.

Para cada paciente caso se seleccionó en forma aleatoria dos pacientes que asistan a control al mismo centro asistencial que el caso, de igual sexo y edad (± 3 años). Los pacientes controles no debían tener antecedentes de Cáncer de ningún tipo, tuberculosis ni infarto agudo al miocardio, información que fue corroborada con la ficha clínica. La decisión de tomar dos controles por caso fue con el fin de aumentar el poder del estudio.

b. Definición y operacionalización de las variables

b.1. Variables consideradas en el estudio

b.1.1. *Variable Dependiente:* Cáncer Pulmonar y sus tipos histológicos:

Epidermoide y Adenocarcinoma.

Se definió Cáncer de Pulmón de acuerdo al resultado de biopsia realizado por el histopatólogo del centro asistencial donde se recolectaron los pacientes. Para confirmar el tipo histológico del cáncer se procedió a corroborar el resultado histológico descrito en la biopsia con un nuevo análisis histopatológico de la placa de cada paciente, realizado por otro anátomo patólogo.

De esta manera, existieron dos tipos de casos, caso 1 paciente con epidermoide y caso 2 paciente con histología adenocarcinoma.

b.1.2. Variable exposición: Consumo de tabaco activo con distintos grados de exposición.

Para cada individuo se identificó edad de inicio de consumo, cantidad (Nº de cigarrillos), frecuencia (diaria, mensual, etc.), años de duración de uso y tipo (con o sin filtro).

La variable tabaquismo se trabajó de diferentes maneras. La primera fue considerar si la conducta existía o no, independientemente del grado de tabaquismo que presentó la persona, en la segunda se determinaron distintos indicadores de dosis de exposición, como por ejemplo paquete/año. Para hacer la subdivisión, se hizo primero una distribución de los paquetes años fumados por la población en estudio, y se ubicaron los puntos de corte en función de esta distribución. También se analizó el tipo de cigarrillo fumado poniendo especial énfasis en el consumo de cigarrillo con o sin filtro.

b.1.3. Potenciales variables de interacción y/o confusión:

Como posibles variables confusoras o de interacción se identificaron las siguientes:

- Antecedente familiar de Cáncer Pulmonar
- Exposición laboral a otros contaminantes.
- Exposición a contaminantes intra domiciliarios
- Consumo de alcohol
- Tabaquismo pasivo

El antecedente de cáncer pulmonar en la familia, y exposición a otros contaminantes en el ambiente laboral e intradomiciliario se trabajaron como variable binaria, pero en el caso de exposiciones laborales e intradomiciliarias además se identificaron las fuentes de contaminación. Como una misma persona presentó más de una exposición a contaminantes ya sea en su trabajo o domicilio, se construyeron en ambos casos una nueva variable que resumió para cada individuo el número de exposiciones a las que estuvo sometido en su vida, tanto en el domicilio como en el trabajo.

En el consumo de alcohol se identificó la cantidad, frecuencia, duración de uso y tipo de alcohol consumido. Con estos antecedentes se determinó para cada individuo los gramos de alcohol que ha consumido en su vida y se procedió a construir indicadores de dosis de exposición.

La exposición pasiva al tabaco se evaluó en el domicilio y lugar de trabajo. Para esto se consideró si la persona estuvo o no expuesta a tabaquismo ambiental, primero en forma separada (en el hogar y en el trabajo) y posteriormente se construyó un índice que agrupó estas dos exposiciones, dividiendo a las personas entre las que no estuvieron expuestas, las que presentaron una de ellas y las con dos exposiciones.

Los valores asignados a cada variable se muestran en la tabla 1.

Tabla 1
Definición de variables

Variable	Indicador	Valor asignado
Epidermoide	Biopsia	Binaria 1: Si; 0: No
Adenocarcinoma	Biopsia	Binaria 1: Si; 0: No
Tabaquismo	Presencia hábito	1: Si; 0: No
	Edad de inicio del consumo	Continuo
	Nº de cigarrillos consumidos	Continuo
	Frecuencia de consumo	0: No consume; 1: Diaria; 2: Semanal; 3: Mensual;
	Años de uso	4: Anual
	Tipo de cigarrillo fumado	Continuo
	Marca de cigarrillo	Binaria 1: con filtro; 0: sin
	Paquete año (Nº cigarrillos diarios x años fumados) / 20	filtro Nominal
		Continuo y categorizado: 0: No consume; 1 < 20; 2 ≥ 20.
	Antecedente familiar de Ca Pulmonar	Familiar directo (padre, madre, abuelos, hermanos).
Exposición laboral a otros contaminantes	Identificación contaminantes	fuentes Binaria: 1: Si; 0: No y Ordinal (Nº de exposiciones)

Exposición	en Identificación	fuentes	Binaria: 1: Si; 0: No y
domicilio a otros	contaminantes		Ordinal (Nº de exposiciones)
contaminantes			
Alcohol	Presencia hábito		Binaria: 1: Si; 0: No
	Edad de inicio del consumo		Continuo
	Nº de unidades consumidas		Continuo
	Frecuencia de consumo		0: No consume; 1: Diaria; 2: Semanal; 3: Mensual;
	Años de uso		4: Anual
	Gramos de alcohol consumido		Continuo
	Dosis exposición		Continuo
			Continua y luego se categorizó en puntos de corte teóricos
Tabaquismo pasivo	Tabaquismo hogar		Binaria: 1: Si; 0: No
	Tabaquismo trabajo		Binaria: 1: Si; 0: No
	Exposición tabaquismo pasivo (hogar + trabajo)		Categórica: 0: No está expuesto; 1: 1 de las 2; 2: las 2.

c. Universo de estudio

El universo de este estudio lo conformaron todos los pacientes con Cáncer Pulmonar que viven en Santiago.

d. Selección de pacientes

Para seleccionar a los casos primero se identificaron los hospitales que brindan atención a pacientes con Cáncer de Pulmón (Tórax, Instituto Nacional del Cáncer, Universidad Católica, Sótero del Río, IRAM, Barros Luco). Posteriormente, dentro de cada hospital se identificaron en los distintos servicios asociados al diagnóstico y tratamiento de ellos. Posteriormente se construyó un listado de los pacientes por centro asistencial con diagnóstico de Cáncer Pulmonar primario, Una vez identificado en el hospital, se le explicaron los objetivos del estudio e invitó a participar en la investigación y si aceptaba fue entrevistado.

Los controles fueron reclutados de los servicios ambulatorios de oftalmología, otorrino, traumatología, ginecología y cirugía del hospital donde se obtuvo el caso. Los controles fueron elegidos del listado de personas que tienen hora para atención profesional en los servicios antes mencionados, hasta un mes posterior al reclutamiento de caso y que cumplían con los criterios de pareo (edad y sexo igual al caso). Del listado de pacientes, se procedió a sortear a los que se invitó a participar como controles en el estudio y si alguno de ellos no deseaba participar, se procedió a sortear otro paciente del listado.

e. Tamaño muestral

Para estimar el tamaño de muestra se especificó un nivel de significancia de 0.05 y una potencia (1- β) del test de 80% y el tipo de test fue de un lado. Para estos cálculos, se consideró el porcentaje de pares discordantes y de OR esperados en Cáncer Pulmonar y para cada tipo histológico. En la tabla siguiente se muestra la estimación del tamaño de muestra con los parámetros y sus valores considerados.

Tabla 2

Parámetros y valores considerados en el cálculo del tamaño muestral

Parámetros		Cáncer Pulmonar	Adenocarcinoma	Epidermoide
Tipo de Test		Un lado	Un lado	Un lado
Nivel de significancia (α)		0,05	0,05	0,05
Potencia del test (1- β)		80%	80 %	80 %
Porcentaje de pares discordantes		20%	22 %	20 %
Valor Odds Ratio		2,0	3,0	3,5
Tamaño muestral	Caso	172	55	46
	Controles	344	110	92

El tamaño de muestra se obtuvo mediante la siguiente fórmula (Machin, 1997; Lachin, 1992):

$$n = \frac{2x \left\{ Z_{1-\alpha/2}(\psi + 1) + Z_{1-\beta} \sqrt{(\psi + 1)^2 - (\psi - 1)^2 \pi Disc} \right\}}{(\psi - 1)^2 \pi Disc}$$

donde $\Psi = s/t$ es una estimación preliminar del riesgo relativo indirecto y $\pi Disc = (s+t)/N$ es la proporción de pares discordantes.

Los datos de entrada con sus respectivos límites son:

α = probabilidad de error tipo I o nivel de significación “**Error tipo I**” (0,1).

β = probabilidad de error tipo II “**Error tipo II**” (0,1).

$\pi Disc$ = “Proporción de pares discordantes” (0,1).

ψ = “Riesgo relativo preliminar” (0, ∞).

f. Criterios de inclusión

Se determinaron los siguientes criterios de inclusión al estudio:

Caso

1. Ser caso prevalente (máximo 2 años de diagnóstico de Ca) con una biopsia que ratifique el diagnóstico de Cáncer Pulmonar que explicita el tipo histopatológico de acuerdo a lo descrito previamente y que sea corroborada por un segundo especialista.
2. Ser caso primario
3. No haber presentado algún otro Ca

Control

1. Igual sexo del caso
2. Igual edad que el caso (± 3 años)
3. No tener antecedentes de cualquier tipo de cáncer, tuberculosis ni infarto.

g. Recolección de la información

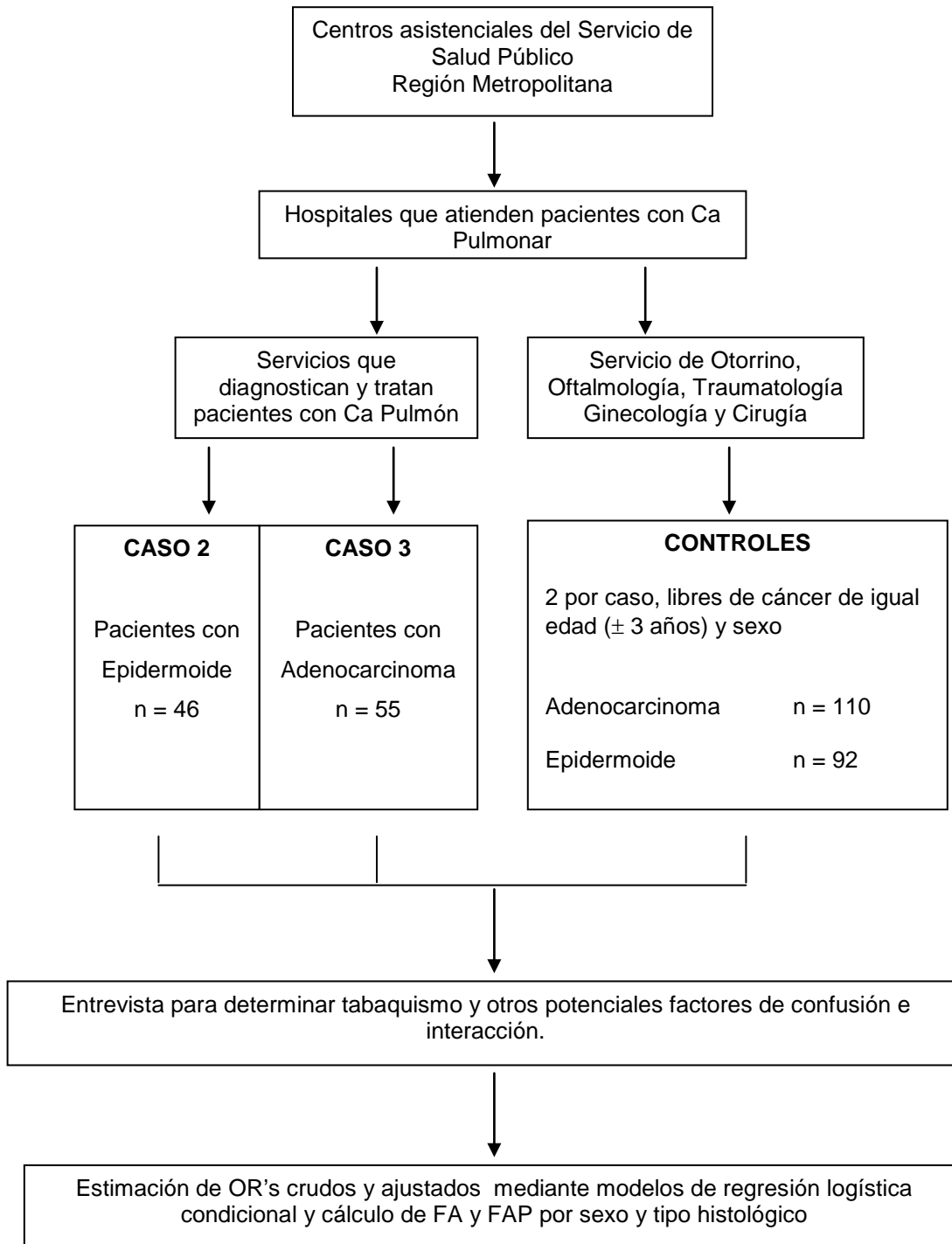
Para recolectar la información se planificaron dos estrategias. La primera fue la aplicación de una encuesta a cada uno de los pacientes. Todas las encuestas fueron hechas con un formulario especialmente diseñado para capturar la información y por enfermeras especialmente capacitadas y supervisadas en forma periódica.

En la capacitación se familiarizó a los encuestadores con el instrumento y se estandarizó su recolección de información. La supervisión consistió en participar en forma aleatoria de algunas de las entrevistas a fin de comprobar que los encuestadores no cometieron error de medición ni sesgo. Contaron además con un manual de instrucciones que explicitó para cada pregunta de la encuesta la forma de abordarla así como una orientación en relación a como transcribir la respuesta entregada.

En la figura 1 se observan los componentes del estudio.

Figura 1

Componentes del estudio



h. Procesamiento y análisis de la información

h.1. Procesamiento de datos

El procesamiento de la información se realizó a través de máscaras creadas en el programa EPI Data versión 2.1 (Lauritsen, 2001), efectuándose doble digitación a fin de evitar errores en el ingreso de datos.

h.2. Estrategia de análisis

Para realizar el análisis se planificaron diferentes estrategias:

Primero se realizó una fase exploratoria de los datos obtenidos, identificando su distribución y valores atípicos y estimando medidas de tendencia central y dispersión. Una vez identificada la distribución de cada variable se procedió a realizar las distintas categorizaciones (ej. Fumador leve, moderado, intenso) y creaciones de indicadores (ej paquete año, fumador pasivo, exposición laboral o domiciliaria a otros contaminantes).

Una vez creadas las nuevas variables se estimaron los OR en forma cruda y ajustada entre las distintas exposiciones de tabaco y Cáncer Pulmonar a través de la construcción de modelos de regresión logística condicional, controlando por posibles efectos de confusión y de interacción, realizando modelos para cada tipo histológico. Se consideraron significativos $p < 0,05$ para las asociaciones y para las interacciones $p < 0,1$. Se estimaron primero los OR, luego se estimó la fracción atribuible al tabaco según tipo histológico a partir de los OR's obtenidos con

anterioridad y finalmente se calculó la fracción atribuible poblacional según tipo histológico.

La estimación de la fracción atribuible (FA) se realizó de acuerdo a la siguiente fórmula (Kuritz, 1988).

$$FA = \frac{(OR-1)}{OR}$$

Y para la fracción atribuible poblacional (FAP) (Levin, 1953)

$$FAP = \frac{p_e \times (OR - 1)}{p_e \times (OR-1) + 1}$$

p_e = Proporción de expuestos entre los controles.

La transformación de las variables se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 12.0 (SPSSInc, 2000) y el análisis en el Programa Stata versión 8.0 (StataCorp, 2003).

En el cálculo de los riesgos, se constató que los valores para el tipo histológico epidermoide eran más elevados que los publicados en la literatura, especialmente en las categorías mayores de exposición a tabaquismo, debido a que la distribución de pacientes de acuerdo a dosis de consumo de tabaco, se agruparon básicamente en los que eran grandes fumadores, con una muy baja proporción de no fumadores y fumadores leves y moderados, se planteó la posibilidad que existiera sesgo de Berkson en la conformación de casos de la muestra debido a

que todos los casos habían sido contactados durante su hospitalización y al ser grandes fumadores, ésta podría haber sido una condición asociada a la hospitalización.

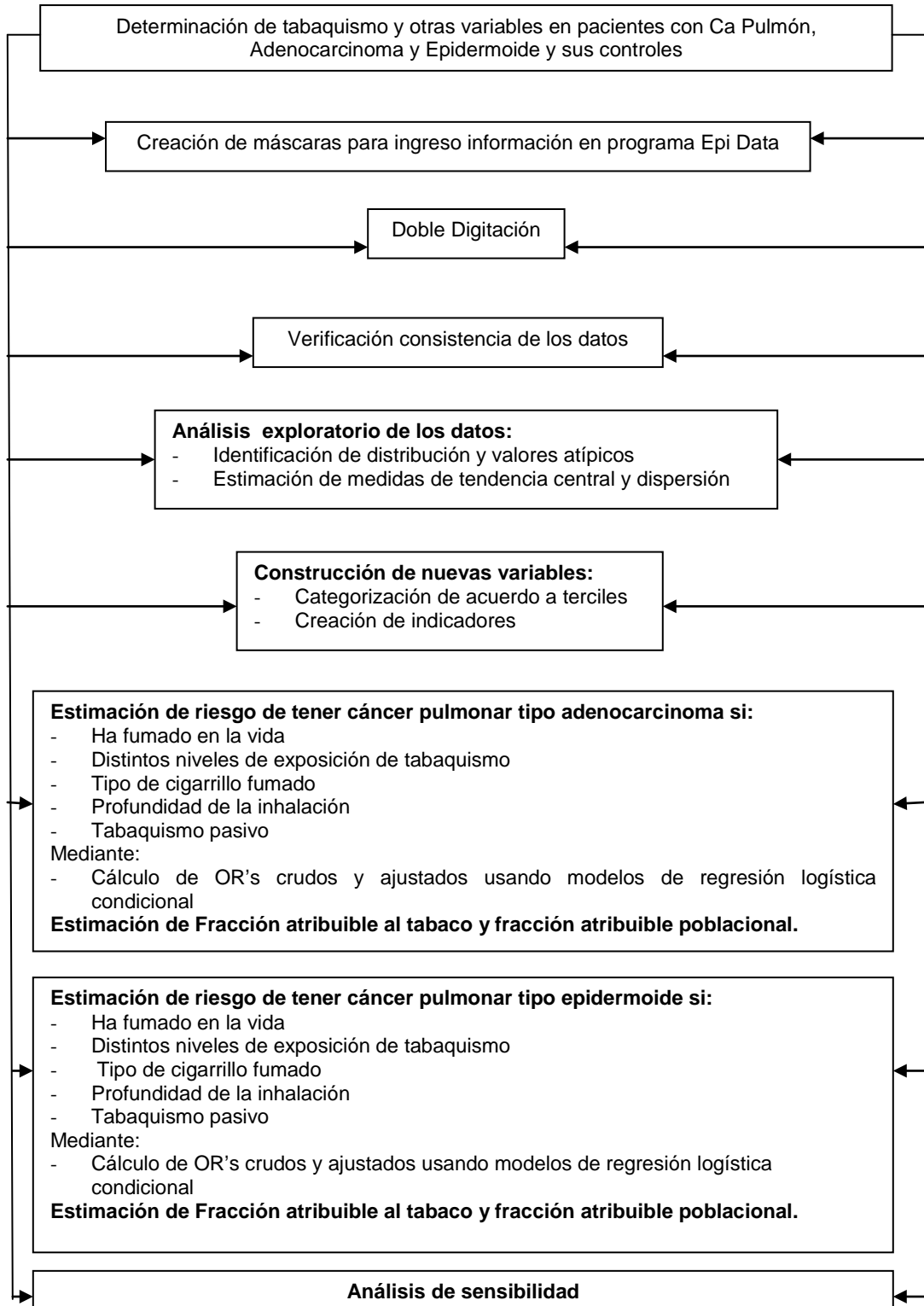
Con el fin de verificarlo, se procedió a desarrollar análisis de sensibilidad, para lo cual se consiguió un registro de todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer Pulmonar entre los años 1991 y 1999, atendidos en el Hospital de Tórax, que además contaban con tipificación histopatológica y antecedentes de consumo de tabaco. Con esta información se re-estimó cuál sería la distribución de casos en el estudio si siguieran la distribución de consumo de tabaco de la población de referencia, y se procedió a recalcular los valores de riesgo para fumar en la vida y las categorizaciones de acuerdo a paquete-año debido a que era la información con la que se contaba en la base de datos, quedando sin comparar si los pacientes fumaban cigarrillos con o sin filtro y la profundidad de la inhalación.

Como el estudio original es pareado por edad y sexo, no todos los casos lograban ser pareados con los controles ya existentes, por lo que se corrieron análisis no pareados a través de modelos de regresión logística incondicionales y lo mismo se hizo con la población del estudio, para poder hacer comparables los resultados. Para el cálculo de fracciones atribuibles y fracciones atribuibles poblacionales se utilizaron las mismas fórmulas que en el estudio y la proporción de expuestos correspondió a los controles de este estudio por no contar con población de referencia que posea la información desagregada por exposición a tabaquismo.

En la figura 2 se observan los procedimientos para manejo y análisis de los datos.

Figura 2

Estrategias de procesamiento y análisis de la información



i. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.

i.1. Información a ser entregada a los sujetos

Para realizar esta investigación primero se procedió a contactar a las autoridades (Directores de Hospitales y Unidades Asistenciales) de los distintos centros asistenciales que atienden pacientes con Cáncer Pulmonar. A ellos se les explicó los objetivos de la investigación y la utilización que se iba a dar a los resultados obtenidos. Sólo una vez que se contó con la autorización de las respectivas autoridades se procedió a identificar y seleccionar a los pacientes.

A los pacientes identificados para participar en el estudio se les explicó los objetivos de la investigación, la forma en que se iba a recolectar la información (entrevista) y se les explicitó que la participación en el estudio era absolutamente voluntaria pudiendo rechazar alguna pregunta o negarse a seguir contestando la encuesta si así lo consideraban pertinente, esta información fue entregada por escrito y la entrevistadora respondió a todas las preguntas que el paciente solicitó, además se le brindará el nombre, dirección y teléfonos de contacto de los investigadores responsables. Cuando estuvieron de acuerdo con participar en la investigación, se les solicitó firmaran un acta de consentimiento informado.

i.2. Confidencialidad de la información

Como fue necesario hacer control de calidad de los datos se debió identificar los nombres de los pacientes así como teléfonos y direcciones de contactos. Una vez corroborada la información, ésta fue transcrita a una base de datos que no

identificó de ninguna manera al paciente y las encuestas fueron guardadas y sólo consultadas por los investigadores.

V. RESULTADOS

a. Caracterización de la muestra

La mediana de edad de las personas con Adenocarcinoma fue de 63 años y 1 año más para controles y los con Epidermoide tenían 4 años más tanto casos como controles. Al analizar la escolaridad en la población con Adenocarcinoma ésta fue de 12 años para los casos y de cinco años menos para los controles, en cambio para los con el tipo histológico Epidermoide ésta es 4 años menor en comparación con los pacientes con Adenocarcinoma (8 años para casos) (Tabla 3).

La exposición a otros contaminantes en el lugar de trabajo es aproximadamente 8 veces menor que en el hogar, observándose los controles están más expuestos que los pacientes con cáncer en ambos lugares. En relación al antecedente familiar de Cáncer Pulmonar, los casos presentan en mayor proporción algún familiar directo con Cáncer de Pulmón que sus controles (Tabla 3).

Los pacientes con Adenocarcinoma y Epidermoide, al ser comparados con sus controles, han fumado con mayor frecuencia en la vida (>20%), al menos un tercio de ellos es fumador actual, la proporción de grandes fumadores es 5 veces mayor y fumaron al menos 5 años más y consumieron 3 veces más cantidades diarias de cigarrillo. Al analizar el tipo de cigarrillo consumido, los casos tanto Adenocarcinoma como Epidermoide fumaron con mayor frecuencia cigarrillos con filtro, superando en más del 20% a sus controles. En la profundidad de la inhalación se observa un comportamiento diferenciado entre pacientes con Adenocarcinoma y Epidermoide, en que los primeros inhalaban de manera

profunda con mayor frecuencia, en cambio los con Epidermoide lo hacían de manera leve a moderada (Tabla 3).

Cabe señalar que una alta proporción de pacientes están expuestos a tabaquismo involuntario tanto en el hogar como en el lugar de trabajo, destacando la exposición en el hogar, siendo siempre mayor entre los casos de ambos tipos histológicos. Al analizar la situación entre los no fumadores, llama la atención que más del 50% de los casos con Adenocarcinoma está expuesto a tabaquismo involuntario en el hogar, a diferencia del Epidermoide en que ésta disminuye en un 20% y se duplica en sus controles (Tabla 3).

b. Fuerza de asociación entre tabaquismo activo y tipos histológicos de Cáncer Pulmonar.

Se estimó la fuerza de asociación entre consumo de tabaco y cáncer de pulmón a través del cálculo del “Odds Ratio”. Para aquellos individuos que han fumado al menos cien cigarrillos durante la vida, se observa que para el Epidermoide es diez veces más fuerte que para el Adenocarcinoma, situación que se mantiene al ajustar por distintas variables de confusión (Tabla 4).

Al estimar los riesgos considerando dosis de exposición, se observa que en aquellos individuos que fumaron hasta 20 paquetes año, el riesgo de tener Cáncer Pulmonar tipo Adenocarcinoma es no significativo, y cuando se calcularon los “Odds Ratio” en aquellos individuos que eran fumadores de más de 20 paquetes

año, estos valores fueron superiores a 9. En el caso de los pacientes con Cáncer tipo Epidermoide, el riesgo es significativo en ambas categorías de fumador, observándose un efecto exposición respuesta, en que en los fumadores leves a moderado éste fue de 9 y en los que fumaban más de esa cantidad, el OR aumentaba casi 7 veces, situación que se mantenía al ajustar por potenciales variables contundentes. Es importante resaltar que en el caso de los riesgos de estos pacientes, los intervalos de confianza son muy amplios, por lo tanto el estimador tiende a ser inestable debido a que existen muy pocos casos en la población de referencia (Tabla 4).

Al analizar la exposición considerando si el cigarrillo contenía filtro o no y la profundidad de la inhalación, se observa que los pacientes con Epidermoide tienen valores más altos de riesgo cuando fuman cigarrillos sin filtro y la inhalación es leve-moderada, situación que es opuesta a lo observado en los que presentan el tipo histológico Adenocarcinoma en que los riesgos son mayores en los que inhalan profundamente y fuman cigarrillos con filtro.

c. Tabaquismo involuntario entre no fumadores.

El riesgo de presentar cáncer pulmonar entre los no fumadores que estuvieron expuestos a tabaquismo involuntario fue posible de estimar sólo en los pacientes con Adenocarcinoma debido al tamaño muestral, en ellos se observan riesgos de 1,5 aunque el estimador no fue significativo (Tabla 4).

Cabe señalar que no se encontraron valores atípicos ni interacción en la construcción de los modelos.

d. Impacto poblacional del tabaquismo en los tipos histológicos Adenocarcinoma y Epidermoide.

En el caso de los pacientes con Adenocarcinoma, la fracción atribuible y fracción atribuible poblacional para los individuos que habían fumado en la vida fue 60 y 40% respectivamente, y para los que han fumado más de 20 paquetes año, 89 y 44%, respectivamente, valores que se mantienen cuando se ajusta por potenciales variables de confusión.

Por otro lado, en los pacientes con tipo histológico Epidermoide, tanto las fracciones atribuibles como las fracciones etiológicas poblacionales son altas, superando el 90% en dos grupos, los que fumaron al menos cien cigarrillos y más de 20 paquetes año, situación que se mantiene al ajustar por potenciales variables confusoras, en los que fumaron menos de 20 paquetes año, ambas medidas son altas, superando el 70% (Tabla 5).

Llama la atención que la fracción atribuible a tabaquismo involuntario supera el 30% y cuando ésta se evalúa a nivel poblacional, destaca que en el trabajo es más del doble que en el hogar (Tabla 3).

Análisis desagregado por sexo

e. Descripción de la muestra.

La diferencia en edad entre casos hombres y mujeres fue de 4 años y entre los controles se redujo a 3. En relación a la escolaridad, al estratificar por sexo las diferencias entre casos y controles son de un año en los hombres y en las mujeres tres, y al comparar las diferencias entre sexos, los casos de ambos sexos tuvieron la misma escolaridad, no así los controles en que las mujeres presentaron dos años menos (Tabla 6).

Se observa que tanto hombres como mujeres presentan una alta exposición a contaminantes en el domicilio, superando en todos los pacientes el 90%. En relación a la exposición en el lugar de trabajo, ésta es baja en la mujeres caso, alcanzando un valor cercano al 8% y se duplica en sus controles. En los hombres se observa la misma tendencia de duplicación en los controles, aunque en relación con las mujeres, ésta es mayor en tres veces. En relación a la historia familiar de cáncer pulmonar, cabe señalar que es más prevalente en las mujeres que en los hombres (el doble), siendo más frecuente como es de esperar entre los casos que los controles (Tabla 6).

Los pacientes hombres con Cáncer de Pulmón, al ser comparados con las mujeres, han fumado con mayor frecuencia en la vida (30% más), continúan siendo en similar proporción fumadores activos, las personas que fuman más de 20 paquetes año es 2 veces mayor, fumaron una cantidad similar de años (1 año

más) y tendieron a consumir 5 cigarrillos diarias más. Al ser comparados con sus controles, en ambos sexos los casos presentaron una mayor prevalencia de tabaquismo, presentan una menor proporción de fumadores activos, iniciaron a edades similares el consumo de cigarrillo, pero el número de cigarrillos diarios fue 3 veces mayor. El tipo de cigarrillo más consumido por hombres y mujeres es el con filtro, en que los casos lo utilizaron un 20% más que sus controles. En relación a la profundidad de la inhalación, la leve a moderada fue más prevalente que la profunda en ambos sexos (Tabla 6).

Se observa que la exposición a tabaquismo ambiental en toda la muestra es alta, superando en todos las series de pacientes el 50% en el hogar, resaltando que las mujeres están más expuestas que los hombres a este tipo de tabaquismo en el hogar, situación que es inversa en el lugar de trabajo (Tabla 4). Al analizar la situación de tabaquismo involuntario entre los no fumadores, se observa que la situación se invierte a nivel de domicilio, presentando los hombres casos la mayor exposición de todos, situación que se repite cuando se analiza en el lugar de trabajo (Tabla 6).

f. Fuerza de asociación entre tabaquismo activo y cáncer pulmonar según sexo.

Cuando se analizan los riesgos entre hombres y mujeres, se observa que en aquellos que han referido fumar más de cien cigarrillos en su vida, hay una diferencia de cinco veces en la fuerza de asociación, en que es mayor para los hombres, la cual se mantiene al ajustar por potenciales variables confundentes.

Cuando se analiza por paquete año, en los que fumaron menos de 20 paquetes año, los riesgos son el doble en los hombres en comparación con las mujeres, aunque no son significativos en ninguno de los dos casos, situación que se mantiene al ajustar por potenciales confusores. En los grandes fumadores, el riesgo para hombres es más de seis veces mayor que para las mujeres. Al ajustar por potenciales variables confundentes, el riesgo en los hombres aumentó a casi 60, situación opuesta a lo observado en las mujeres, en que ahora la diferencia es de casi diez veces entre ambos (Tabla 7).

Las mujeres presentan una relación dosis respuesta en sus riesgos cuando se considera el uso de filtro en el cigarrillo como variable de exposición, en ella se observa que los valores son significativos en ambas categorías y aumentan al doble cuando fumaron cigarrillos sin filtro. Esta tendencia también es significativa, aunque inversa cuando se analiza la profundidad de la inhalación, en ella, los valores más altos se observan cuando inhalaron el humo de tabaco de manera leve a moderada. En los hombres, también se observa una relación dosis respuesta en las dos variables de exposición analizadas, aunque en ninguno de ellos fue significativo (Tabla 7).

Es importante plantear que no se encontraron valores atípicos ni interacción en la construcción de los modelos.

g. Impacto poblacional del tabaquismo en el Cáncer Pulmonar según sexo.

Al calcular los valores de la FA en los individuos que han fumado cien cigarrillos al menos, en las mujeres es poco mayor de 60%, siendo este valor levemente mayor al 90% en los varones (Tabla 8). Cuando se estiman las fracciones atribuibles poblacionales, se observa que ésta es levemente mayor al 40% en las mujeres, obteniéndose un valor que se duplica para los hombres (Tabla 8).

Finalmente, se calculó la población con Cáncer atribuible al consumo de tabaco considerando las fracciones poblacionales del fumador de al menos cien cigarrillos en la vida. El número de habitantes del país mayor de 20 años que cada año se diagnosticarían con Cáncer Pulmonar atribuible al consumo de tabaco llegaría a casi 2000, resaltando la gran cantidad de hombres que es tres veces mayor que las mujeres, debido a la mayor prevalencia y fracción atribuible poblacional de este sexo (Tabla 9).

Análisis de sensibilidad

h. Distribución del hábito tabáquico en la población de referencia.

Como ya fue señalado previamente en la metodología, se realizó análisis de sensibilidad a fin de evaluar la existencia de sesgo en la estimación del riesgo, para eso se consideró la exposición a tabaquismo en una población de referencia que fueron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar atendidos durante los años 1991 a 1999 en un hospital especializado en enfermedades respiratorias.

Se observa una baja prevalencia de no fumadores entre los pacientes con tipos histológicos Epidermoide, el que se eleva levemente por sobre el 10%, duplicándose entre los con Adenocarcinoma. En la distribución de acuerdo a exposición a tabaquismo, la razón entre los fumadores leves y grandes fumadores es 1:6 en Epidermoide y 1:2 en los con Adenocarcinoma. Una situación similar a la descrita anteriormente se observa en mujeres y hombres en que los hombres son más fumadores que las mujeres y la proporción entre grandes fumadores y fumadores leves es mayor en los varones cuando se compara con las mujeres (Tabla 10).

Al calcular los valores de riesgo de la población de referencia se observa que existe una gradiente respuesta en que para ambos tipos histológicos los riesgos en la categoría de menor exposición a tabaquismo (menos de 20 paquetes-año) no son significativos. Al ser comparados estos valores de riesgo con los obtenidos

por la población en estudio se observa que en todas las categorías de tabaquismo analizadas, en los pacientes con Adenocarcinoma, los riesgos de la población del estudio son menores, habiendo una subestimación que varía entre un 44 y 62%. En el caso de pacientes con Epidermoide, existe una sobreestimación del indicador de riesgo que varía entre un 57 y 178,6% (Tabla 11).

Estas diferencias en los valores del Odds Ratio, se reflejan también en la fracción atribuible y fracción atribuible poblacional en que en general, existe una subestimación en el caso del tipo Adenocarcinoma y una sobreestimación de las dos medidas de impacto en el Epidermoide (Tabla 12).

Al analizar la situación en mujeres y hombres, se observa que en ambos casos hay una sobreestimación del riesgo con respecto de la población de referencia, que varía entre un 6% y 31% en las mujeres y entre un 341 y 401% en los hombres (Tabla 13), situación que también se refleja en los valores de fracciones atribuibles y fracciones atribuibles poblacionales (Tabla 14).

Al recalcular el número de pacientes que por año serían diagnosticados con Cáncer Pulmonar considerando los valores de fracciones atribuibles poblacionales obtenidos con la población de referencia, éste alcanza a los 1850, 125 pacientes menos que los estimados con los valores obtenidos con la población del estudio (Tabla 15).

VI. DISCUSIÓN

Cabe señalar que en este trabajo se confirma que el tabaquismo activo es un factor fuertemente asociado a Cáncer Pulmonar, con riesgos e impacto epidemiológico altos. En los dos tipos histológicos analizados, el epidermoide fue el que presentó las asociaciones más fuertes en las diferentes dosis de exposición, fumar cigarrillos sin filtros y con inhalación leve a moderada, a diferencia del adenocarcinoma que aunque significativas, fueron más débiles en las dosis de exposición, pero altas en fumar cigarrillos con filtro e inhalación profunda. Así mismo, se encontró una asociación no significativa entre tabaquismo involuntario en no fumadores, pero sólo en los con tipo histológico adenocarcinoma.

En el análisis por sexo, se observó una diferenciación en que los hombres presentan valores muy superiores a las mujeres a un mismo nivel de exposición de tabaquismo, una diferencia menor cuando se analizó la profundidad de la inhalación y valores menores en el uso de filtro.

En relación al cáncer pulmonar, es importante indicar que si bien a nivel mundial ha sido reportada su asociación con tabaquismo, ésta es la primera vez que se estudia en Chile, resultando no tan solo con valores altos de riesgos, sino además con un gran impacto epidemiológico, debido a la alta prevalencia de la exposición en la población estudiada. En la literatura circulante (WHO-IARC, 2004), los valores publicados son similares a los reportados por este estudio, se muestran en las tablas 16 a 18 y se discuten a continuación.

Hay un estudio caso control publicado que trabajó con paquete-año como definición de tabaquismo y que analiza los riesgos de acuerdo a histología y sexo (Zang & Wynder, 1996). En él se observa que el tipo histológico escamoso presenta valores de riesgo más altos que el adenocarcinoma a un mismo nivel de exposición a tabaquismo tanto en hombres como mujeres. Estos valores presentan en ambos tipos histológicos una gradiente respuesta que varía entre 6,5 y 95,2 en el escamoso y de 2,4 a 32,7 en el adenocarcinoma, valores que en el caso del epidermoide son similares a los presentados por este estudio, aunque es necesario resaltar que en el mencionado estudio hubo más categorías de exposición, y en éste sólo dos. Para el adenocarcinoma, los valores de riesgo presentados por este estudio son menores al reportado por el estudio de Zang y Wynder, aunque siguen una tendencia exposición respuesta, el riesgo mayor es cercano a 10 en cambio el reportado por ellos es 32, 7.

La razón que podría explicar que los valores señalados para adenocarcinoma en este trabajo sean bajos, es que reflejan el patrón de consumo y el tipo de cigarrillo fumado hace algunos años atrás, ya que la población entrevistada, tanto pacientes con cáncer como sus controles, son mayores de 60 años, es probable que el tipo de cigarrillo fumado en esa época haya sido distinta (sin filtro) a la que fumaba la población de la que provino el estudio de comparación, además que ellos eran fumadores activos al momento de la entrevista, situación que también es distinta a la población de este estudio, ya que la gran mayoría de estos pacientes habían abandonado el hábito.

En el caso de los estudios caso-control que reportan riesgos separados por sexo (Jockel, 1992; Risch, 1993; Sankanarayanan, 1994; De Stefani, 1996^a; De Stefani, 1996^b; Pawlega, 1997; Schwartz & Swanson, 1997; Jöckel, 1998; Wunsch – Filho, 1998; Osan, 2000; Mao, 2001; Bhurji, 2002), se observa que las mujeres presentan valores más altos que los hombres a un mismo nivel de exposición a tabaquismo, independientemente si el estudio ajustó los valores de riesgo por potenciales variables de confusión o si pareó por edad y sexo. Así es como los valores para las mujeres varían entre 0,8 y 81,9, cifra muy amplia. Este estudio presentó valores cercanos a 7 entre las mujeres consideradas como grandes fumadoras, cifra que es menor comparada con los otros estudios. En el caso de los hombres, este estudio reporta cifras de odds ratio cercanos a 50 para los grandes fumadores (más de 20 paquetes-año), que es en general mayor a lo que informan los otros estudios, en que las cifras no superan 28, a excepción de un estudio (Sankanarayanan, 1994) que señala un riesgo de 113 para los fumadores de más de 61 paquetes-año, aunque con un intervalo de confianza muy amplio.

Como ya se ha señalado previamente, todos los estudios indican riesgos mayores para mujeres, a diferencia de uno de ellos (Jöckel, 1998) en que los hombres presentaron cifras de riesgo mayores, situación que también se observó en este estudio, aunque es necesario señalar que los valores son casi el doble (en el caso de los hombres) a los reportados por Jöckel.

Nuevamente, se podría señalar que la diferencia que se observa entre hombres y mujeres en este estudio, al compararlo con lo reportado en la literatura

internacional, se debería a que en esta muestra los hombres presentaron mayor prevalencia de tabaquismo, fumaban más cigarrillos diarios y durante más años que las mujeres, por lo cual estos valores de riesgo representan ese comportamiento en el hábito.

En relación a la profundidad de la inhalación, también se han publicado estudios caso-control que reportan información para hombres y mujeres y a veces desagregados por tipo histológico, con una definición de exposición que en ocasiones es inspira profundamente o no y en otras hacen más de dos categorías (Osan, 1991; Pezzotto, 1993; Benhamou, 1994; Sobue, 1994; Suzuki, 1994; Rachtan & Sokolowski, 1997; Wakai, 1997; Khuder, 1998; Agudo, 2000; Rachean, 2002). En estos estudios, se ha reportado que aquellos pacientes que inhalan presentan mayor riesgo de tener cáncer pulmonar que los que no lo hacen, con valores que van entre 0,9 y 15,4, no habiendo una diferencia entre hombres y mujeres, aunque por histología, hay sólo dos estudios que lo analizan (Sobue, 1994; Wakai, 1997) y muestran que el mayor riesgo lo muestran los pacientes con adenocarcinoma con valores de 1,4 y 3,0, lo que es consistente con los reportado por este estudio.

Dado que la epidemiología del tabaquismo en Chile ha ido cambiando (la edad de inicio de consumo de tabaco ha disminuido, número moderado de cigarrillos y las mujeres presentan una mayor prevalencia, aunque en comparación con los hombres aún presentan una tasa menor de tabaquismo), resultaría interesante poder evaluar los efectos del patrón actual, sobre los riesgos según sexo y tipo

histológico en los pacientes que presentarán Cáncer de Pulmón en algunos años más.

Es importante resaltar que desde hace algunos años, ha sido reportada ampliamente evidencia epidemiológica que apoya la asociación causal con tabaquismo, entre las que se cuentan una caracterización de la relación dosis-respuesta para el riesgo de cáncer pulmonar, las consecuencias de los cambios en las características de los cigarrillos que incluyen la incorporación de filtros y la disminución de los niveles de nicotina y alquitrán, cambios en la incidencia de cáncer pulmonar una vez que se ha dejado de fumar, así como los cambios en la asociación del tabaquismo con distintos tipos histopatológicos (Surgeon General's Report, 2004).

En los diferentes estudios se ha planteado que entre los fumadores, el aspecto que más explica el alto riesgo de cáncer pulmonar es el tiempo de exposición y el número de cigarrillos fumados (Samet ,1996), lo cual se observó en este estudio ya que los pacientes casos fumaban más años y números de cigarrillos diarios que sus controles, lo que es apoyado por el cálculo de riesgos que utilizó como uno de los indicadores el paquete año, que agrupa tiempo de exposición y cantidad de cigarrillos fumados.

Así también, muchos estudios han mostrado riesgos altos de presentar cáncer de pulmón cuando se comparan fumadores con no fumadores (USDHHS 1990; Wu-Williams and Samet 1994), situación que en este estudio también se realizó y fue

verificada a través de valores de riesgo altos y significativos en todos los grupos analizados, pero especialmente evidentes en el tipo histológico epidermoide y al desagregar por sexo, en los hombres.

Hay que resaltar que no se han detectado niveles de tabaquismo libres de riesgo, e incluso la exposición involuntaria a humo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer pulmonar entre los no fumadores (USDHHS 1986), situación que se observó en este estudio a través de una mayor exposición a tabaquismo involuntario de los casos de cáncer. Finalmente, se ha observado en distintos estudios de seguimientos que los riesgos disminuyen en las personas que cesan de fumar y se mantienen en abstinencia, aunque nunca a los niveles de los no fumadores, incluso 20 años después (USDHHS 1990).

La base biológica que apoya estos hallazgos epidemiológicos ha sido estudiada durante este último tiempo y se han generado modelos conceptuales que explicarían el desarrollo del cáncer. Se ha desarrollado un modelo multietápico de carcinogénesis en el que existen promotores e iniciadores. Básicamente el modelo hipotetiza que los iniciadores son agentes causales externos que inducen una serie de cambios genéticos en las células normales que son la base del desarrollo de tumores posteriormente (Berenblum; 1947). En 1954, Armitage y Doll (Armitage; 1954) propusieron un modelo multietápico de carcinogénesis basados en la interpretación del aumento del riesgo de cáncer con la edad. En él se propone que se necesitan “k” cambios para la transformación de una célula normal

en una maligna, y que estos cambios ocurren de una manera aleatoria, independientemente de la edad de la célula al momento de los cambios.

Estos modelos conceptuales han justificado acciones para la cesación del hábito tabáquico, al señalar que el riesgo de presentar cáncer disminuye al momento de dejar de fumar, si los cambios a nivel celular aún no se han completado al momento del cese (Surgeon General's Report, 2004). Este modelo también implica que a menor edad de inicio del consumo de tabaco, mayor sería el tiempo de exposición a una edad en particular con el consiguiente aumento en el riesgo de cáncer pulmonar (Surgeon General's Report, 2004), aunque recientemente se ha publicado evidencia de epidemiología molecular que indica que a menor edad de inicio del hábito se producirían cambios que aumentan la susceptibilidad biológica de la exposición a los carcinógenos del tabaco (Wiencke, 1999).

Al analizar la asociación entre los dos tipos histopatológicos se observó que el tipo Epidermoide presentó la fuerza de asociación más fuerte, siendo más de diez veces mayor a la reportada para el Adenocarcinoma. Este hallazgo es consistente con lo publicado en el último periodo de tiempo (Khuder, 2001). En un meta-análisis realizado con todos los estudios que consideraban distintos tipos histológicos, se señalan valores combinados de riesgo para Epidermoide de 25,9 cuando la base poblacional es hospitalaria, valor que es muy similar al encontrado en este estudio.

En ese mismo artículo se señalan valores poco superiores a 8,5 para el Adenocarcinoma, situación que es distinta en esta investigación, ya que la fuerza de asociación encontrada para la población nacional es 2,5, probablemente debido a los patrones de consumo de tabaco de la población estudiada, que pueden ser distintos a las de los artículos publicados (Khuder, 2001).

Entre las explicaciones que se han dado para explicar la menor fuerza de asociación entre Adenocarcinoma y consumo de tabaco, es que este tipo histológico también pudiera ser explicado por factores genéticos, exposiciones ambientales y laborales a otros contaminantes, así como tabaquismo pasivo (Khuder, 2001), pero en este estudio, la fuerza de asociación permaneció similar cuando fue ajustado por esas variables.

Es interesante mencionar que la incidencia de los distintos tipos histológicos ha cambiado en las últimas décadas, disminuyendo los epidermoides en los hombres y manteniéndose estables en las mujeres, y el adenocarcinoma ha disminuido levemente en hombres, pero ha aumentado en las mujeres (Surgeon General's Report, 2004). También la evidencia señala que el adenocarcinoma se ha convertido en el tipo histológico más frecuente entre los cánceres de pulmón, debido a mejoras en las técnicas diagnósticas (Thun, 1997), pero se ha hipotetizado que el aumento en la asociación con tabaquismo se debe a un potencial rol en el cambio de las características del cigarrillo y por consiguiente, un cambio en las dosis inhaladas de carcinógenos (Wynder, 1995; Hoffmann, 1997).

En nuestro país, esa tendencia no se ha podido verificar debido a que no hay estadísticas oficiales sobre el tipo de cigarrillos que se expende, aunque en la actualidad el 100% es con filtro. Por otro lado, el epidermoide continúa siendo el tipo histológico más frecuente entre los pacientes con cáncer pulmonar, seguido por células pequeñas y en tercer lugar el adenocarcinoma, probablemente debido al patrón de consumo y características del cigarrillo fumado.

En este trabajo se pudo observar que la asociación entre tipo histológico y profundidad de la inhalación y uso de filtro en los cigarrillos tiende a seguir el patrón descrito en la literatura, en que los pacientes con Adenocarcinoma inhalan con mayor profundidad y fuman cigarrillos con filtro, no así los con Epidermoide en que la inhalación es menos profunda y consumen cigarrillos sin filtro (Stellman, 1997^a; Stellman, 1997b).

La explicación que se ha dado para este fenómeno radica en que la reducción en el contenido de nicotina de los cigarrillos produce un fenómeno compensatorio en los fumadores, en que aumentan el número de *puff* por cigarrillo, el volumen fumado y además inhalan con mayor fuerza con el fin de producir la respuesta fisiológica a la nicotina (Herning, 1981; Wynder, 1984; Wynder, 1994; Djordjevic, 1995). Este cambio en el patrón de consumo de cigarrillo implicaría una modificación en el depósito de partículas en el pulmón, así es como se ha estimado que las partículas con dimensiones mayores de 0.20µm tienden a depositarse en las porciones superiores del árbol respiratorio (vía aérea central que incluye tráquea y bronquios mayores) (Wynder, 1960; Hollander, 1986). Sin

embargo, en una inhalación profunda, el 50% de las partículas son atrapadas en la región alveolar de los pulmones (Hollander, 1986; Hoffmann 1997), las que al estar desprovistas de mecanismos de defensa como epitelio ciliado y células secretoras de mucus, se tornan más susceptibles de la acción de los cancerígenos contenidos en el humo de tabaco (Stellman; 1997).

También se ha planteado que los niveles de nitrato presentes en la combustión del humo de tabaco han aumentado, debido a que una combustión más completa disminuye las concentraciones de hidrocarburos aromáticos policíclicos, aumentando la producción de óxidos de nitrógeno, los que a su vez contribuyen al aumento de la formación de nitrosaminas tabaco específicas. Se ha postulado que un aumento en las nitrosaminas, especialmente 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butatone (NNK), sería un factor importante en la mayor incidencia de adenocarcinomas (Hoffmann 1997; Hecht 1999), ya que en ratones, se ha observado que induce adenomas y adenocarcinomas (Hecht 1999).

Tal vez un aporte interesante de esta investigación fue el hallazgo en la asociación entre tabaquismo involuntario y el tipo histológico Adenocarcinoma. Aunque no fue estadísticamente significativo debido probablemente al escaso número de pacientes tanto en el grupo de referencia como en los expuestos, la proporción de pacientes con ese tipo celular que son explicados es levemente mayor al 30%, y cuando se estima la fracción atribuible poblacional, llama la atención que en el lugar de trabajo el valor es el doble que en el hogar.

Se han desarrollado distintos trabajos con el fin de estimar el riesgo de presentar cáncer pulmonar en no fumadores a causa del tabaquismo involuntario. La medida más frecuentemente utilizada de exposición ha sido la del esposo, ya que de acuerdo con los expertos, esta exposición está bien definida, ha sido validada con estudios de cotinina y en general la gente que convive con fumadores tiende a relacionarse con fumadores fuera del hogar (WHO-IARC, 2004). En varios estudios caso-control llevados a cabo a nivel mundial que consideran como exposición la del esposo, los riesgos varían entre 0,4 y 2,7, y en los que la exposición ocurrió en el lugar de trabajo, los valores estuvieron entre 0,5 y 3,3, cifras que son similares a la reportada en este estudio.

Es importante tener en consideración que sólo los estudios que utilizaron la exposición proveniente del esposo presentaron riesgos aumentados y sólo unos pocos fueron significativos (Trichopoulos, 1983; Lam, 1987; Geng, 1988; Fontham, 1994; Zaridze, 1998; Lee, 2000) y en los que utilizaron la exposición a nivel del lugar de trabajo, los riesgos fueron mixtos y sólo un estudio presentó asociaciones estadísticamente significativas (Reynolds, 1996).

En esta investigación, la fracción atribuible poblacional a tabaquismo involuntario fue mayor en el trabajo que en el hogar, debido a que la exposición ese lugar es más prevalente que en la casa en la población objetivo. Esto ha sido previamente reportado en un estudio publicado algunos años atrás, en que se encontraron altos niveles de vapor de nicotina en lugares de uso público como escuelas, hospitales, bares, restaurantes y el aeropuerto (Navas, 2004). Este hecho representa un

desafío interesante de evaluar debido a que en Chile se ha implementado una nueva ley que regula el consumo de tabaco en lugares públicos, por lo que es posible esperar una disminución de ambas fracciones atribuibles.

En relación a la diferencia en la asociación por sexo, hay que señalar que en la literatura existe controversia acerca de si la mujer es más susceptible que el hombre a los efectos carcinogénicos del tabaco. Cuando se utilizan los resultados de los estudios caso control, aparece que las mujeres presentan valores de Odds Ratio mayores que los hombres a un mismo nivel de exposición (Patel; 2004), en cambio, cuando se analizan los valores entregados por los estudios de cohorte, se observa que los riesgos para las mujeres son menores que para los hombres (Patel, 2004). Entre las explicaciones que se han entregado para esta diferencia está un posible sesgo mediado por un sub reporte de exposición al tabaquismo activo y un efecto confundente del tabaquismo pasivo que podría ser mayor en los hombres (Patel, 2004).

Independientemente de lo reportado por los estudios epidemiológicos, se ha señalado que el cáncer pulmonar pareciera una enfermedad distinta para mujeres, ya que en la distribución por tipos histológicos, ellas presentarían en mayor proporción el tipo Adenocarcinoma, que se ha vuelto el tipo histológico más común en los últimos años, sugiriendo que hay factores asociados a su etiología que son distintos al de los hombres (Patel, 2004).

Entre las razones que se han dado se encuentran una mayor susceptibilidad genética al estar más predispuestas a aberraciones metabólicas producto del tabaquismo. Se han encontrado mayores mutaciones específicas en los genes p53, CYP1A1, GSTM1 y K-Ras, y mayor cantidad de aductos de DNA en mujeres que en hombres, a menor nivel de exposición de tabaquismo. Así mismo, presentarían una menor capacidad para reparar los daños en el ADN, independientemente del nivel de tabaquismo (Patel, 2004; Quoix, 2006).

También se ha planteado que las hormonas cumplirían un rol en la carcinogénesis al haberse identificado receptores de estrógeno α en tumores de pulmón, señalándose que en tumores hormona-dependientes tendría un rol importante, aunque en el caso de pulmón éste es poco claro y los resultados son inconsistentes. En el caso de los receptores β , se señala que se expresan tanto en el pulmón sano y en el con tumor, causando una proliferación celular en cánceres de células no pequeñas (Patel, 2004). En el desarrollo del adenocarcinoma, el estrógeno también jugaría un rol ya que en un estudio caso control se demostró que a menor edad de menopausia, las mujeres presentaron menor riesgo de presentar este tipo histológico, pero que el uso de terapia estrogénica aumentaba el riesgo, constatándose además una interacción entre el uso de estrógenos exógenos y tabaquismo (Taioli, 1994).

En esta investigación, se constató que en todos los niveles de tabaquismo analizados, las mujeres presentaron valores de riesgo menores que en los hombres, siendo consistentes con los estudios de cohorte, tal vez debido a que en

este estudio se realizó una identificación exhaustiva de la exposición al tabaquismo en cada individuo. También es interesante señalar que al igual que en análisis por tipo histológico, estos valores de riesgo representan el consumo de una población que inició el hábito hace aproximadamente 50 años, en las mujeres presentaban una menor prevalencia de consumo unido a una menor cantidad de cigarrillos, por lo que resultaría interesante poder evaluar la tendencia de los riesgo en las próximas poblaciones de pacientes con cáncer pulmonar, especialmente mujeres, ya que de acuerdo a las encuestas de consumo de tabaco, son ellas las que han aumentado la prevalencia de consumo, disminuido la edad de inicio y aumentado la cantidad de cigarrillos fumados (MINSAL, 2004).

En relación al impacto epidemiológico, como ya ha sido señalado previamente, los valores encontrados son altos. Al respecto, los estudios internacionales señalan valores de fracción etiológica similares a los reportados en este estudio. En un artículo publicado recientemente se señalan valores cercanos al 70% de fracción atribuible poblacional en Vietnam (Ngoan le T, 2006) y algo superior al 80% en India (Dikshit RP, 2000). Cabe señalar que existe una diferenciación por tipo histológico y sexo, en que las fracciones atribuibles son mayores en el tipo epidermoide y en los hombres, situación que no ha sido reportada.

En este trabajo ha quedado de manifiesto que una gran proporción de los casos incidentes diagnosticados cada año en el país serían evitados si la población dejara de consumir tabaco, así también en otros estudios ha quedado demostrado el alto impacto que tiene el desarrollar acciones tendientes a desincentivar el

consumo de tabaco. En un estudio se demostró que aquellas personas que dejaron de fumar a una edad media, disminuyeron el 90% del riesgo atribuible de cáncer de pulmón atribuible al tabaco (Peto, 2000), por esta razón es pertinente implementar y mantener los esfuerzos que se están realizando para disminuir el consumo de tabaco entre la población, especialmente los jóvenes.

Entre las ventajas de este estudio se encuentra que es el primero a nivel nacional y que además considera la exposición a distintos contaminantes tanto intradomiciliarios como laborales a los que está expuesta la población. Además en esta investigación fue posible indagar la asociación con tabaquismo considerando distintas variables como exposición, siendo tal vez de las más interesantes el tipo de cigarrillos, si es con o sin filtro y la profundidad de la inhalación, lo que permitió corroborar hipótesis que han sido planteadas en publicaciones internacionales que dicen relación con una asociación entre el tipo histológico adenocarcinoma, aspirar el humo de tabaco profundamente y consumir cigarrillos con filtro (Wynder, 1995; Hoffmann, 1997). En el tipo histológico epidermoide, se corroboró la alta fuerza de asociación con tabaquismo activo que ya ha sido reportada en estudios previos (WHO-IARC, 2004). Al mismo tiempo, también se analizó la diferencia por género y tipo histológico, cuyos resultados señalan que la asociación encontrada es similar a la que exhibían hace algunos años los países “más desarrollados” (WHO-IARC, 2004), por lo que aparece como un desafío interesante poder evaluar la evolución de esta asociación. Tal vez el aporte más interesante fue estimar el impacto del tabaquismo pasivo, dado que apoya la implementación de acciones tendientes a evitarlo.

Entre las limitaciones se puede considerar sesgo (de Berkson) en la obtención de los casos, especialmente en los con tipo histológico epidermoide y en los hombres, ya que cerca del 100% era fumador y consumidores de grandes cantidades diarias de cigarrillos, por lo que se concentraron en la categoría de gran fumador, prácticamente no dejando población de referencia, lo que implicó por un lado que los valores de riesgo y fracción atribuible fueran muy elevados para la categoría de gran fumador y en cambio en la de fumador leve a moderado éstos fueran no significativos y además muy inestables al presentar valores de intervalo de confianza muy amplios.

La literatura señala que el sesgo de Berkson se produce cuando el estudio se realiza con pacientes hospitalizados y son incorporados individuos con la patología en estudio como casos y se reclutan en el hospital en el momento que probablemente han sido hospitalizados por una condición ligada a la exposición a investigar, por lo que todos o la gran mayoría de los casos presentan la exposición en estudio, incrementando el valor del estimador (Flanders, 1989). Esta situación antes descrita es la que podría explicar los altos valores de riesgo obtenido entre tabaquismo y cáncer pulmonar, dado que todos los pacientes casos fueron reclutados durante su estadía en el hospital.

Como una manera de evaluar este sesgo, se realizó una reestimación de los valores de riesgos utilizando una base de datos de un hospital que es referencia nacional. La desventaja de la utilización de esta base de datos radica en que no fue posible parear a los pacientes con cáncer pulmonar debido a que el estudio

originalmente fue diseñado pareado y no todos los casos podían ser empatados con los controles, por lo que hubo que calcular los riesgos de manera incondicional, lo que dificultó en primera instancia la comparación, pero posteriormente se tomó la decisión de reestimar los valores del estudio como si se tratara de una investigación no pareada, sólo para fines de hacer la comparación con la población de referencia en el análisis de sensibilidad.

Como ya fue señalado en los resultados, se observó una sobreestimación de los valores en el epidermoides y en los hombres debido a que en la muestra del estudio prácticamente el 100% de ellos fumaban, situación que fue el opuesto a lo sucedido en mujeres y pacientes con adenocarcinoma ya que en la muestra de esta investigación, la proporción de población que no fumaba era mayor a la de la población de referencia, con la consiguiente sub estimación de los valores de riesgo. También es importante señalar que es posible que la población de referencia no represente totalmente a la población del estudio debido a que la primera corresponde al universo de enfermos con cáncer pulmonar que fueron diagnosticados entre 1991 y 1999 y en cambio los pacientes de este estudio fueron diagnosticados entre los años 2001 y 2005, por lo que pudieran existir diferencias entre los consumos de cigarrillos en las dos cohortes.

A partir de esta investigación se abren algunas interrogantes que serían interesantes de poder contrastar en investigaciones futuras. La primera de ellas es evaluar la tendencia de los riesgos en los distintos tipos histológicos con tabaquismo activo debido a cambios en la característica de la exposición, tales

como inicio a menores edades del consumo, aumento en la prevalencia de tabaquismo entre las mujeres y tal vez aumento del número de cigarrillos diarios fumados.

Para poder realizar este seguimiento en el tiempo, sería importante contar con un registro de cánceres a nivel del Ministerio de Salud, que de cuenta de los casos nuevos y algunas características que permitan comprender cambios en las tasas de incidencia, como por ejemplo en el tipo histológico adenocarcinoma, que ya se ha dicho, ha aumentado a nivel mundial y no se sabe que sucede en Chile. También sería interesante poder contar con información referente al tipo de cigarrillos que se está vendiendo en el país, en términos de su composición y características como poseer filtro, lo que permitiría hacer asociaciones con tipos histológicos.

También aparece como relevante poder estimar con mayor precisión la fuerza de asociación e impacto del tabaquismo pasivo sobre la salud, especialmente entre los no fumadores, debido a que se podrá precisar los beneficios de una ley que tiende a proteger los ambientes libres de humo de tabaco. En relación a ello, también pareciera pertinente poder evaluar el cumplimiento de la ley en términos de medir la exposición a vapor de nicotina en lugares públicos, teniendo en consideración que ya se cuenta con información basal (Navas, 2004).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence Beeson W, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 373-82.

Abdullah AS, Husten CG. Promotion of smoking cessation in developing countries: a framework for urgent public health interventions. *Thorax*. 2004; 59: 623-30.

Acuña M, Bello S. El Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco: Un instrumento jurídico al servicio de la salud pública mundial. *Rev Chil Enf Respir* 2003;19: 143-145

Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V & Gonzalez CA. Lung cancer and cigarette smoking in women: A multicenter case control study in Europe. *Int J cancer* 2000; 88: 820-7.

Alvarado R, Talavera G. La epidemia de tabaquismo en Chile: Evolución durante la última década. *Rev Chil Salud Pública* 2003; 7: 69-73.

Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer* 1954; 8:1–11.

Au JS, Mang OW, Foo W, Law SC. Time trends of lung cancer incidence by histologic types and smoking prevalence in Hong Kong 1983-2000. *Lung Cancer*. 2004; 45:143-52.

Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991; 100: 826 -37.

Beauman E, Cowling P, Leister D & Roope R. Reconstituted tobacco material and method for its production. 1996, United States Patent Office.

Benhamou S, Benhamou E, Auquier A & Flamant R. Differential effects of tar content by type of tobacco and use of a filter on lung cancer risk in male cigarette smokers. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 437- 43.

Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res*. 2001;10:195-216.

Berenblum I, Shubik P. A new, quantitative, approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *British Journal of Cancer* 1947; 1: 383–91.

Bhurgi Y, Decullier E, Bhurgi A, Nassar S, Usman A, Brennan P & Boffetta P. A case-control study of lung cancer in Karachi, Pakistan. *Int J Cancer* 2002; 98: 952-55.

Blizzard L, Dwyer T. Case-control study of lung cancer during 1994-1997 in the birth cohort in Tasmania, Australia, with an excess of female cases during 1983-1992. *Cancer Causes Control*. 2003;14:123-9.

Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, Pershagen G, Jockel KH, Benhamou S, Greenberg RS, Merletti F, Winck C, Fontham ET, Kreuzer M, Darby SC, Forastiere F, Simonato L, Boffetta P. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. 2004;109:125-31.

Burkman RT. Association between intrauterine device and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 269-76.

Chan-Yeung M, Koo LC, Ho JC, Tsang KW, Chau WS, Chiu SW, Ip MS, Lam WK. Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong. *Lung Cancer*. 2003; 40:131-40.

da Costa e Silva VL, Koifman S. Smoking in Latin America: a major public health problem. *Cad Saude Publica*. 1998;14 Suppl 3:99-108.

Daya S. Characteristics of good causation studies. *Semin Reprod Med*. 2003; 21:73-83.

Delzell E, Brown DA, Matthews R. Mortality among hourly motor vehicle manufacturing workers. *J Occup Environ Med.* 2003; 45: 813-30.

a De Stefani E, Fierro L, Correa P, Fonham E, Ronco A, Larrinaga M, Balbi J & Mendilaharsu M. Mate drinking and risk of lung cancer in males: A case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 515-9.

b De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A & Mendilaharsu M. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: A case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 679-82.

Di Nunno L, Larsson LG, Rinehart JJ, Beissner RS. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 1467-70.

Dikshit RP, Kanhere S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 609-14.

Djordjevic MV, Fan J, Ferguson S, Hoffmann D. Self-regulation of smoking intensity. Smoke yields of the low-nicotine, low-'tar' cigarettes. *Carcinogenesis.* 1995;16: 2015-21.

Doll R, Hill AB, Kreyberg L. The significance of cell type in relation to the aetiology of lung cancer. *Br J Cancer* 1957; 11:43-8.

Doll, R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health*. 1978; 32:303-13.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328:1519.

Dumont P, Gasser B, Rougé M, Massard G, Wihlm JM. Histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. *Chest* 1998; 113: 391 - 5.

Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28' years' observation of 26000 Norwegian men and women. *Cancer causes Control* 1996; 7: 366-76.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347-60.

Ezzati M, Lopez A. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.

Feinstein AR & Horwitz RI. Oestrogen treatment and endometrial carcinoma. *BMJ* 1977; 2: 766-7.

Feinstein AR. *Clinical epidemiology: the architectural of clinical research*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985.

Flanders WD, Boyle CA, Boring JR. Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 395-401.

Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res.* 2003; 63: 6556-62.

Fontham ETH, Correa P, Wu-Williams AH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler PA, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF & Liff J. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1752-9.

Geng GY, Liang ZH, Zhang AY & Wu GL. On the relationship between smoking and female lung cancer. In: Aoki M, Hisamichi S & Tominaga S eds. *Smoking and Health*, Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 483-486.

González S. 2004 Anatomía Patológica del Aparato Respiratorio. Capítulo 2 de Lecciones de Anatomía Patológica. Chuaqui R, Duarte I, González S, Etchart M, Rosenberg H eds. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/02Respiratorio/2cancer_bronquial.html (consultado el 15 de Agosto de 2004)

Greenland S. Attributable fractions: bias from broad definition of exposure. *Epidemiology*. 2001;12: 518-20.

a Grimes DA and Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359: 341-345.

b Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002; 359: 248-52.

Gutierrez M, Rioseco F, Rojas A et als. Prevalencia de tabaquismo en la población general de Valparaíso y Viña del Mar. *Rev Med Chile* 1995; 123: 250-6.

Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Institute* 1999; 91:1194–210.

Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 853-61.

Hernández E, Lilayú R, Guachalla J, Lilayú D. Cáncer Pulmonar en Chile. Relación entre hábito tabáquico y tipo histológico. Rev Chil Salud Publica 2002; 6: 75-9.

Herning RI, Jones RT, Bachman J, Mines AH. Puff volume increases when low-nicotine cigarettes are smoked. Br Med J (Clin Res Ed). 1981; 283:187-9.

Hill AB. Observation and experiment. N Engl J Med 1953; 248: 995-1001.

Hill AB. The environment and disease: association or causation?. Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.

Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. J toxicol environ health. 1997; 50: 307-64.

Hoffmann D & Hoffmann I. The changing cigarette: Chemical studies and bioassays. In: Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine (Smoking and Tobacco Control Monograph No. 13; NIH pub 02-5074), Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2001: 159-191.

Hollander W, Stober W. Aerosols of smoke, respiratory physiology and deposition. Arch Toxicol Suppl. 1986; 9: 74-87.

Jadue L, Vergara J, Escobar M, Delgado I, Garrido C, Lastra P, Espejo F, Peruga A. Factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles: Metodología y

Resultados globales del programa CARMEN. Rev Med Chile 1999; 127: 1004-1013

Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2003; 41: 245-58.

Jöckel KH, Ahrens W, Wichmann HE, Becher H, Bolm-Audorff U, Jahn I, Molik B, Briser E & Timm J. Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. Int J Epidemiol 1992; 21: 202-13.

Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabein H & Bolm-Audorff U. Occupational risk factors for lung cancer: A case control study in West Germany. Int J Epidemiol 1998; 27: 549-60.

Joshi TK, Gupta RK. Asbestos in developing countries: magnitude of risk and its practical implications. Int J Occup Med Environ Health. 2004; 17:179-85.

Kabat GC. Aspects of the epidemiology of lung cancer in smokers and nonsmokers in the United States. Lung Cancer 1996; 15: 1-20.

Kaiser U, Hofmann J, Schilli M, Wegmann B, Klotz U, Wedel S, Virmani AK, Wollmer E, Branscheid D, Gazdar AF, Havemann K. Steroid-hormone receptors in cell lines and tumor biopsies of human lung cancer. Int J Cancer. 1996; 67: 357-64.

Kaufman JS, Poole C. Looking back on “causal thinking in the health sciences”.
Annu Rev Public Health. 2000;21:101-19.

Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. Am J Epidemiol. 2002;155: 496-506.

Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA: International Histologic Classification of Tumours: No. 1. Histological Typing of Lung Tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1981.

Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, Jockel KH, Kreienbrock L, Mallone S, Merletti F, Roesch F, Zambon P, Simonato L. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. Br J Cancer. 2000; 82: 227-33.

Kronmal RA, Whitney CW, Mumford SD. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease: The women’s Health Study reanalyzed. J Clin Epidemiol 1991; 44: 109-22.

Kuper H, Adami H-O, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. J Int Medicine 2002; 251: 455 - 66.

Kuritz S. & Landis JR. Attributable risk estimation from matched case-control data. *Biometrics* 1988; 44: 355 - 67.

Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB, Willey JC & Dayal G. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer in men. *Lung cancer* 1998; 22: 15-21.

Khuder S. Effect of cigarette smoking on major historical types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31: 139 - 48.

Lachin J.M. Power and Sample Size Evaluation for the McNemar Test With Application to Mached Case-Control Studies. *Statistics in Medicine*. 1992; 11, 1239- 1251.

Lam TH, Kung IT, Wong CM, Lam WK, Kleevens JW, Saw D, Hsu C, Seneviratne S, Lam SY & Lo KK. Smoking, passive smiking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women. *Br J cancer* 1987; 56: 5-12.

Landis S H, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Statistics, 1998*. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.

Lauritsen JM, Bruus M, Myatt MA, EpiData, version 2.1. An extended tool for validated entry and documentation of data. The EpiData Asociation, Odense, Denmark. 2001.

Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL & Wang HZ. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 224-31.

Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974 -1994. *Cancer*, 1997; 79: 906-14.

Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio int contra cancrum*. 1953; 9: 531-41.

Machin, D., Campbell, M.J. Fayers, P.M., y Pinol. A.P.Y. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. Segunda edición. Blackwell Science. Oxford. New York. 1997

Makomaski Illing EM, Kaiserman MJ. Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions, 1998. *Can J Public Health*. 2004; 95: 38-44.

Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, Genka K, Nishizawa N, Natsukawa S, Kuwahara O, Tsubura E. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case—control study in Japan. *Br J Cancer*. 2004; 90: 646-51.

Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Lange JH. Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol Ind Health*. 2002; 18: 171-81.

Mao Y, Hu J, Ugnat AM, Semenciw R & Fincham S. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 809-17.

Medina E, Kaempfer A, Cornejo E, Hernández E. Tabaquismo en Santiago, 1993-94. *Rev Med Chile* 1995; 123: 652-8

Medina E, Kaempfer A. Mortalidad del adulto en Chile. *Rev Med Chile* 2000; 128: 1144-9.

Medina E, Kaempfer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1195 -1202.

Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2003. Disponible en: <http://www.minsal.cl> (consultado 24 agosto de 2004)

Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res*. 1999; 59: 3317-20.

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest; 111: 1710 - 1717.

Navas-Acien A, Peruga A, Breysse P, Zavaleta A, Blanco-Marquizo A, Pitarque R, Acuna M, Jimenez-Reyes K, Colombo VL, Gamarra G, Stillman FA, Samet J. Secondhand tobacco smoke in public places in Latin America, 2002-2003. JAMA. 2004; 291: 2741-5.

Ngoan le T. Anti-smoking initiative and decline in incidence rates of lung cancer in Viet Nam. Asian Pac J Cancer Prev. 2006; 7: 492-4.

Nordquist L, Simon G, Cantor A, Alberts M, Bepler G. Improved survival in never smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. Chest 2004; 126: 347-51.

Organización Panamericana de la Salud. World Bank. La epidemia de tabaquismo: los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Washington, D.C:- OPS, 2000 (Publicación científica 577).

Osann KE. Lung cancer in women: The importance of smoking, family history of cancer and medical history of respiratory disease. Cancer Res 1991; 54: 44-8.

Osann KE, Lowery JT & Schell MJ. Small cell lung cancer in women: Risk associated with smoking, prior respiratory disease and occupation. *Lung cancer* 2000; 28: 1-10.

Pacella-Norman R, Urban MI, Sitas F, Carrara H, Sur R, Halr M, Riff Patel M, Newton R, Bull D, Beral V. Risk factors for oesophageal, lung, oral and laryngeal cancers in black South Africans. *Br J Cancer* 2002; 86: 1751 - 6.

Parkin DM, Pisani P, Masuyer E. Tobacco-attributable cancer burden: A global review. En: Lu R, Mackay J, Niu S, Peto R, eds. *Tobacco: The growing Epidemic*, London, Springer-Verlag, 2000, pp. 81-84.

Patel J, Bach P, Kris M. Lung cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291: 1763-8.

Pawlega J, RachtanJ & Dyba T. Evaluation of certain risk factors for lung cancer in Cracow (Poland)-A case control study. *Acta oncol* 1997; 36: 471-6.

Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: Indirect estimates from National Vital Statistics, Oxford, Oxford University Press, 1994.

Peto R, Chen ZM, Boreham J. Tobacco-The growing epidemic. *Nat Med* 1999; 5:15-17.

Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000; 321: 323-9.

Pezzotto SM, Mahuad R, Bay ML, Morini JC, Poletto L. Variation in smoking related lung cancer risk factors by cell type among men in Argentina: A case control study. *Cancer causes control* 1993; 4: 231-7.

Polednak A. Lung Cancer incidence trends in black and white young adults by gender (United States) *Cancer Causes and Control* 2004;15: 665–670.

Quoix E, Menecier B. What's new in the epidemiology of lung cancer: the female aspect. *Breathe* 2006; 2: 339-44.

Rachtan J & Sokolowski A. Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung cancer* 1997; 35: 129-36.

Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung cancer* 2002: 35: 129-36.

Reynolds P, Von Behren J, Fontham ETH, Wu A, Buffler P & Greenberg R. Occupational exposure to environmental tobacco smoke (letter) *J Am Med Assoc* 1996; 275: 441-2.

Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ & Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-93.

Russo A, Crosignani P, Franceschi S, Berrino F. Changes in lung cancer histological types in Varese Cancer registry, Italy 1976-1992. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1643 -7.

Salinas M, Vega J. The effect of outdoor air pollution on mortality risk: an ecological study from Santiago, Chile. *World Health Stat Q.* 1995; 48: 118-25.

Sankanarayanan R, Varghese C, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE & Nair MK. A case-control study of diet and lung cancer in Kerala, South India. *Int J Cancer* 1994; 58: 644-9.

Samet JM, editor. *Epidemiology of Lung Cancer*. New York: Marcel Dekker, 1994

Samet JM. The changing cigarette and disease risk: current status of the evidence. In: National Cancer Institute. *The FTC Cigarette Test Method for Determining Tar, Nicotine, and Carbon Monoxide Yields of U.S. Cigarettes*. Report of the NCI Expert Committee. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 7. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National

Institutes of Health, National Cancer Institute, 1996:77–92. NIH Publication No. 96-4028.

Schwartz AG & Swanson GM. Lung cancer in African American and whites. A population based study in metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer* 1997; 79: 45-52.

Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359: 431-4.

Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Bonffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rosch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91: 876 - 87.

Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, Furuse K, Fukuoka M, Yasumitsu T, Kuwahara O, Kono K, Taki T, Kuwabara M, Nakahara K, Endo S, Sawamura K, Kurata M, Ichitani M & Hattori S. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: Comparison with the results from western Europe. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 464-73.

Sobue T, Tsukuma H, Oshima A, Genka K, Tamori H, Nishizawa N, Natsukawa S. Lung cancer incidence rates by histologic type in high and low risk areas: A

population based study in Osaka, Okinawa and Saku Nagano, Japan. J Epidemiol 1999; 9: 134 -42.

Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S; JPHC Study Group. Japanese Public Health Center. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: JPHC study. Int J Cancer 2002; 99: 245-51.

SPSS para Windows. Versión 12.0.1. Chicago: SPSSInc. 2000.

StataCorp. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation, 2003.

a Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. Prev Med. 1997; 26: 451-6.

b Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. Cancer 1997; 80: 382-8.

Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, Harlap S, Muscat JE, Neugut AI, Wynder EL, Ogawa H, Tajima K, Aoki K. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10: 1193-9.

Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance-United States, 1990-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2004; 53: 1-108.

Stratton K, Shetty P, Wallace R & Bondurant S, eds. Products for tobacco exposure reduction. In: *Clearing the smoke. Assessing the Science Base for tobacco harm reduction.* Washington DC, National Academy Press. 2001: 82-92.

Surgeon general's report. 2004. Disponible en: http://www.cdc.gov/Tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm, consultado 30 Octubre 2006.

Suzuki I, Hamada GS, Zamboni MM, Cordeiro PD, Watanabe S & Tsugane S. Risk factors for lung câncer in Rio de Janeiro, Brazil: A case-control study. *Lung cancer* 1994; 11: 179-90.

Szot J. Análisis epidemiológico de la mortalidad por tumores sólidos en la Región Metropolitana, Chile, 1999. *Rev Med Chile* 2003; 131: 641-9.

Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-70.

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1580 - 6.

Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung Cancer. *Cancer* 1995; 75 (Suppl): 191-202.

Trichopoulos D, Kalandidi A & Sparros L. Lung cancer and passive smoking: Conclusions of Greek study. *Lancet* 1983; ii: 677-8.

Tso TC. The production of tobacco. In: *Production, physiology and biochemistry of tobacco plant*. Beltsville, MD, Ideals. 1991: 55-64.

Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4: 45-55.

Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Salud Pública. Encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes (EMTAJOVEN) – Informe final. 2001. Disponible en: <http://www.uata.org.ar/biblioteca/chile/CHILE.PDF> (consultado 26 Junio de 2007).

U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1986. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416.

Wacholder S, Benichou J, Heineman EF, Hartge P, Hoover RN. Attributable risk: advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 303-9.

Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Aoki K & Fukuma S. Smoking habits, local brand cigarettes and lung cancer risk in Okinawa, Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 99-105.

Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ, Christiani DC. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 614-9.

World Health Organization. The World Health Report 1995. Bridging the gap. Ginebra.WHO:1995

WHO-Tobacco Free Initiative, 2002, disponible en: http://tfi.wpro.who.int/eco_consumption.asp?nation_code=231 (visitado, 26 de agosto de 2004).

WHO, a, 2003 disponible en: http://www.nationmaster.com/graph-T/hea_tob_cig_con (consultado el 26 de agosto de 2004)

WHO, b, 2003, Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA56/sa56r1.pdf, (Consultado, 3 Agosto, 2004)

WHO-IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 38, Tobacco smoking. Lyon, France, IARC Press, 1986.

WHO-IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 83, Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France, IARC Press, 2004.

Wunsch-Filho V, Moncau JE, Mirabelli D & Boffetta P. Occupational risk factors of lung cancer in Sao Paulo, Brazil. Scand J Work Environ Health 1998; 24: 118-24.

Wu-Williams AH, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, editor. Epidemiology of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, 1994:71–108.

Wynder EL, Hoffmann D. Some practical aspects of the smoking-cancer problem. N Engl J Med. 1960; 262: 540-5.

Wynder EL, Goodman MT, Hoffmann D. Demographic aspects of the low-yield cigarette: considerations in the evaluation of health risk. *J Natl Cancer Inst.* 1984; 72: 817-22.

Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54: 5284-95.

Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environmental Health Perspectives* 1995;103(Suppl 8):143–8.

Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, Parker AS, Anderson KE, Sellers TA. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1114-22.

Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y. Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999. *Int J Cancer.* 2003; 106: 771-83.

Zang EA, Wynder EL. Cumulative tar exposure. A new index for estimating lung cancer risk among cigarette smokers. *Cancer* 1992; 70: 69-76.

Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risks between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-92.

Zaridze D, Maximovitch D, Zemlyana G, Aitakov ZN & Boffetta P. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *Int J Cancer* 1998; 75: 335-8.

Tabla 3. Características de los participantes en el estudio.

	Adenocarcinoma		Carcinoma de células escamosas	
	Casos (n=68)	Controles (n=136)	Casos (n=47)	Controles (n=94)
Socio-demografico				
Edad (años)	63 (54,71)	64 (53,72)	67 (63,73)	68 (63,73)
Masculinidad (%)	30.9	30.9	51.0	51.0
Educación (años)	12 (6,13)	7 (4,11)	8 (5,12)	7 (4,11)
Otras exposiciones*				
Trabajo (%)	13.2	26.5	12.5	35.4
Hogar (%)	85.3	95.6	89.6	93.8
Historia familiar de Cáncer Pulmonar (%)	19.1	3.7	16.7	3.1
Tabaquismo activo				
Haber fumado en la vida (%)	62.7	42.7	93.6	57.4
- Actual (%)	14.3	32.1	8.9	25.9
- Exfumador (%)	85.7	67.9	91.1	74.1
<i>Paquete-año:</i>				
- No-fumadores (%)	37.3	57.3	6.4	42.6
- 0.1 a 19.99 (%)	13.4	33.1	21.3	35.1
- ≥ 20 (%)	49.3	9.6	72.3	22.3
Edad de inicio (años)	17 (13,20)	18 (14,23)	18 (14,20)	17 (15,20)
Duración (años)	35 (26,46)	27 (17,40)	40 (30,51)	35 (21,47)
Cigarrillos por día	20 (10,30)	4 (1,10)	20 (10,24)	6 (3,19)
Tipo cigarrillo				
Con filtro (%)	57.4	39.0	83.3	47.9
Sin filtro (%)	4.4	1.5	10.4	8.3
Profundidad de la inhalación				
Leve-moderada (%)	25.0	29.4	56.3	33.3
Profunda (%)	36.8	11.8	37.5	22.9
Tabaquismo Involuntario				
<i>General:</i>				
- Vivir con fumador (%)	77.9	65.4	66.6	39.4
- Trabajar con fumador (%)	50.0	27.2	59.6	34.0
<i>Entre no fumadores:</i>				
- Vivir con fumador (%)	(n=26) 65.4	(n=80) 58.8	(n=3) 33.3	(n=42) 61.9
- Trabajar con fumador (%)	42.3	25.0	33.3	21.4

Valores representan mediana (dispersión intercuartílica) o porcentaje. * Exposición a asbestos, gas radon, plomo, arsénico, leña, kerosene y carbón.

Tabla 4. Odds ratios (95% intervalo de confianza) para carcinoma de células escamosas y Adenocarcinoma de acuerdo a distintos grados de exposición a tabaquismo.

Exposición a tabaquismo	Adenocarcinoma		Carcinoma de células escamosas	
	OR Crudo (95% CI)	OR Ajustado * (95% CI)	OR Crudo (95% CI)	OR Ajustado* (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Haber fumado en la vida	2.53 (1.31, 4.86)	2.48 (1.28, 4.81)	25.22 (3.38, 187.90)	28.06 (3.55, 221.57)
0.1 a 19.99 paq-año	0.71 (0.29, 1.79)	0.47 (0.15, 1.47)	9.40 (1.16, 76.13)	10.74 (1.23, 93.20)
≥ 20 paq-año	9.61 (3.55, 26.03)	10.61 (2.63, 42.74)	59.38 (6.91, 510.32)	53.56 (5.33, 537.91)
<i>Tipo de cigarillo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Con filtro	1.10 (0.59, 2.01)	1.10 (0.59, 2.01)	2.07 (0.89, 4.79)	2.07 (0.89, 4.79)
Sin filtro	0.52 (0.057, 4.79)	0.52 (0.057, 4.79)	4.33 (0.85, 21.83)	4.33 (0.85, 21.83)
<i>Inhalación</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Leve-moderada	0.90 (0.43, 1.86)	0.90 (0.43, 1.86)	2.35 (0.96, 5.73)	2.35 (0.96, 5.73)
<i>Tabaquismo involuntario en no fumadores</i>				
No expuesto a tabaquismo involuntario	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Expuesto a tabaquismo involuntario	1.50 (0.25, 8.97)	1.60 (0.26, 10.43)	-	-

* Ajustado por Educación, exposición a otros contaminantes en el hogar y trabajo y antecedente familiar de cáncer pulmonar.

Tabla 5. Fracción atribuible y fracción atribuible poblacional según exposición al tabaquismo.

	Estimador	Adenocarcinoma		Carcinoma de células escamosas	
		Crudo (95% CI)	Ajustado* (95% CI)	Crudo (95% CI)	Ajustado* (95% CI)
Haber fumado en la vida	FA	60.47 (59.87, 61.07)	59.67 (59.07, 60.27)	96.03 (94.79, 97.27)	98.43 (95.19, 97.67)
	FAP	39.68 (39.46, 39.90)	38.89 (38.66, 39.11)	93.24 (93.07, 93.41)	93.91 (93.74, 94.07)
0,1 a 19,99 paquetes/año	FA	-	-	89.36 (87.99, 90.73)	90.68 (89.31, 92.06)
	FAP	-	-	73.48 (73.06, 73.91)	76.27 (75.84, 76.69)
≥ 20 paquetes/año	FA	89.59 (88.94, 90.24)	90.57 (89.92, 91.22)	98.31 (97.02, 99.06)	98.13 (96.83, 99.42)
	FAP	46.26 (46.06, 46.46)	49.00 (48.80, 49.21)	92.27 (92.64, 92.21)	92.04 (91.90, 92.17)
Tabaquismo involuntario en no fumadores	FA	33.33 (32.28, 34.38)	37.50 (36.45, 38.54)	-	-
	FAP Hogar	11.11 (10.36, 11.85)	13.04 (12.30, 13.78)	-	-
	Trabajo	24.64 (23.89, 25.38)	28.18 (27.43, 28.92)		

Tabla 6. Características de los participantes según sexo.

	Mujeres		Hombres	
	Casos (n=138)	Controles (n=276)	Casos (n=72)	Controles (n=144)
Socio-demografico				
Edad (años)	63 (56,71)	63 (55,72)	67 (57,72)	66 (58,72)
Educación (años)	9 (6,13)	6 (4,10)	9 (6,12)	8 (4,12)
Otras exposiciones*				
Trabajo (%)	7.9	18.3	20.5	46.6
Hogar (%)	89.9	95.7	90.4	97.3
Historia familiar de Cáncer Pulmonar (%)	18.7	5.4	9.6	2.1
Tabaquismo activo				
Haber fumado en la vida (%)	64.5	39.7	95.8	67.1
- Actual (%)	13.6	34.6	11.6	27.6
- Exfumador (%)	86.4	65.4	88.4	72.4
<i>Paquete-año:</i>				
- No-fumadores (%)	35.5	60.2	4.2	32.9
- 0.1 a 19.99 (%)	27.5	31.5	20.8	45.2
- ≥ 20 (%)	37.0	8.2	75.0	21.9
Edad de inicio (años)	18 (14,20)	20 (15,25)	17 (14,18)	17 (15,20)
Duración (años)	35 (26,47)	25 (15,39)	40 (30,49)	35 (20,44)
Cigarrillos por día	15 (5,10)	4 (2,10)	20 (10,30)	6 (2,20)
Tipo cigarillo				
Con filtro	58.3	37.4	82.2	56.8
Sin filtro	5.0	1.1	12.3	9.6
Profundidad de la inhalación				
Leve-moderada	33.1	22.7	52.1	41.1
Profunda	30.2	15.8	42.5	26.0
Tabaquismo Involuntario				
<i>General:</i>				
- Vivir con fumador (%)	76.1	69.2	62.5	59.6
- Trabajar con fumador (%)	44.2	24.0	61.1	32.2
<i>Entre no fumadores:</i>				
	(n=51)	(n=171)	(n=4)	(n=48)
- Vivir con fumador (%)	66.7	63.7	75.0	56.3
- Trabajar con fumador (%)	33.3	19.9	50.0	25.0

Valores representan mediana (dispersión intercuartílica) o porcentaje. Exposición a asbestos, gas radon, plomo y arsénico en el trabajo. En el hogar: leña, kerosene y carbón.

Tabla 7. Odds Odds ratios (95% intervalo de confianza) por sexo de acuerdo a distintos grados de exposición a tabaquismo.

Exposición a tabquismo	Mujeres		Hombres	
	OR Crudo (95% CI)	OR Ajustado* (95% CI)	OR Crudo (95% CI)	OR Ajustado* (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Haber fumado en la vida	2.81 (1.80, 4.38)	2.86 (1.83, 4.48)	10.45 (3.14, 34.76)	10.61 (3.09, 36.40)
0.1 a 19.99 paq-año	1.49 (0.89, 2.51)	1.39 (0.77, 2.50)	2.65 (0.66, 10.59)	2.83(0.62, 12.92)
≥ 20 paq-año	7.49 (3.97, 14.15)	6.24 (2.99, 13.02)	44.71 (9.06,220.70)	57.17 (8.46,386.04)
<i>Tipo cigarillo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Con filtro	1.83 (1.20, 2.81)	1.83 (1.20, 2.81)	1.69 (0.81, 3.50)	1.69 (0.81, 3.50)
Sin filtro	3.94 (1.09, 14.32)	3.94 (1.09, 14.32)	2.58 (0.86, 7.73)	2.58 (0.86, 7.73)
<i>Inhalación</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Leve-moderada	2.11 (1.28, 3.46)	2.11 (1.28, 3.46)	1.92 (0.86, 4.27)	1.92 (0.86, 4.27)
Profunda	1.70 (1.01, 2.90)	1.70 (1.01, 2.90)	2.02 (0.90, 4.55)	2.02 (0.90, 4.55)

* Ajustado por Educación, exposición a otros contaminantes en el hogar y trabajo y antecedente familiar de cáncer pulmonar.

Tabla 8. Fracción atribuible y fracción atribuible poblacional.

	Estimador	Mujeres		Hombres	
		Crudo (95% CI)	Ajustado* (95% CI)	Crudo (95% CI)	Ajustado* (95% CI)
Haber fumado en la vida	AF	64.41 (63.98, 64.83)	65.03 (64.61, 65.45)	90.43 (89.22, 91.63)	90.57 (89.36, 91.78)
	PAF	41.99 (41.85, 42.14)	42.66 (42.51, 42.80)	86.36 (86.21, 86.50)	86.55 (86.40, 86.70)

Tabla 9. Proyección de población con Cáncer de Pulmón mayor de 20 años atribuible al tabaco en Chile. Fumar al menos 100 cigarrillos en la vida.

Población	Población Total †	Incidencia de Cáncer de Pulmón*	Población con Cáncer de Pulmón	Fracción atribuible poblacional	Población con Cáncer de Pulmón atribuible al tabaquismo
			Nacional		
Mujeres	7668740	9,4	721	0,42	303
Hombres	7447695	26,1	1944	0,86	1672
Total	15116435		2665		1975

† Censo 2002.

* Por 100 mil habitantes. Globocan 2002.

Análisis de Sensibilidad

Tabla 10. Distribución del hábito tabáquico en la población de referencia.

Población	No fumador		Fumar en la vida		0.10 a 19.99 paq-año		≥ 20 paq-año		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cáncer Pulmonar	169	21.4	621	78.6	145	18.4	476	60.3	790	100
Epidermoide	31	11.9	230	88.1	32	12.3	198	75.9	261	33.0
Adenocarcinoma	60	25.6	174	74.4	56	23.9	118	50.4	234	29.6
Otros tipos histológicos	78	26.4	217	73.6	57	19.3	160	54.2	295	37.4
Mujeres	81	31.8	174	68.2	59	23.1	115	45.1	255	32.3
Hombres	88	16.5	445	83.5	88	16.1	359	67.4	533	67.7

Tabla 11. Odds ratios (95% intervalo de confianza) para carcinoma de células escamosas y Adenocarcinoma de acuerdo a distintos grados de exposición a tabaquismo, considerando población de referencia.

Exposición a tabquismo	Adenocarcinoma		Carcinoma de células escamosas	
	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Haber fumado en la vida	2.31 (1.22, 4.41)	4.03 (2.03, 8.20)	10.86 (3.08,57.74)	6.07 (2.10, 21.22)
0.1 a 19.99 paq-año	0.62 (0.23, 1.53)	1.63 (0.69, 3.80)	4.04 (0.92, 24.33)	1.45 (0.33, 6.57)
≥ 20 paq-año	2.78 (1.38, 5.61)	4.21 (1.98, 9.08)	21.58 (5.58,118.50)	13.71 (4.34, 50.07)

* Número de casos que se hubiesen presentado en el estudio si hubiesen seguido la misma distribución de tabaquismo que la población de referencia.

Tabla 12. Fracción atribuible y fracción atribuible poblacional según exposición al tabaquismo, considerando población de referencia.

Exposición a tabaquismo	Estimador	Adenocarcinoma		Carcinoma de células escamosas	
		Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>					
Haber fumado en la vida	FA	56.7 (56.1, 57.4)	75.2 (74.5, 75.9)	90.8 (89.5, 92.3)	83.5 (82.5, 84.6)
	FAP	36.1 (35.8, 36.3)	56.6 (56.4, 56.8)	84.9 (84.7, 85.1)	74.3 (74.0, 74.5)
0.1 a 19.99 paq-año	FA	-	38.7 (37.9, 39.5)	75.3 (73.8, 76.6)	31.2 (29.9, 32.5)
	FAP	-	18.1 (17.8, 18.4)	50.1 (49.6, 50.5)	13.0 (12.4, 13.6)
≥ 20 paq-año	FA	64.1 (63.4, 64.7)	76.3 (75.6, 76.9)	95.4 (94.0, 96.7)	92.7 (91.6, 93.8)
	FAP	15.1 (14.9, 15.3)	24.3 (24.1, 24.5)	81.9 (81.7, 82.1)	73.7 (73.5, 73.8)

Tabla 13. Odds ratios (95% intervalo de confianza) para mujeres y hombres de acuerdo a distintos grados de exposición a tabaquismo, considerando población de referencia.

Exposición a tabaquismo	Mujeres		Hombres	
	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>				
No-fumadores	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Haber fumado en la vida	2.74 (1.75, 4.28)	3.22 (2.05, 5.09)	11.14 (3.34, 57.75)	2.42 (1.14, 5.41)
0.1 a 19.99 paq-año	1.47 (0.87, 2.50)	1.38 (0.79, 3.41)	3.61 (0.93, 20.40)	0.72 (0.27, 1.93)
≥ 20 paq-año	7.51 (4.02, 14.42)	5.66 (4.77, 15.81)	26.43 (7.38, 140.02)	5.99 (2.60, 14.23)

* Número de casos que se hubiesen presentado en el estudio si hubiesen seguido la misma distribución de tabaquismo que la población de referencia.

Tabla 14. Fracción atribuible y fracción atribuible poblacional según exposición al tabaquismo, considerando población de referencia.

Exposición a tabaquismo	Estimador	Mujeres		Hombres	
		Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)	Población estudio (95% CI)	Población referencia (95% CI)
<i>Tabaquismo Activo</i>					
Haber fumado en la vida	FA	63.5 (63.0, 64.7)	75.2 (74.5, 75.9)	91.0 (89.8, 92.2)	83.5 (82.5, 84.6)
	FAP	41.1 (40.9, 41.2)	56.6 (56.4, 56.8)	87.2 (87.0, 87.3)	74.3 (74.0, 74.5)
0.1 a 19.99 paq-año	FA	32.4 (31.9, 32.9)	38.7 (37.9, 39.5)	72.3 (71.0, 73.6)	31.2 (29.9, 32.5)
	FAP	12.9 (12.7, 13.1)	18.1 (17.8, 18.4)	54.1 (53.6, 54.5)	13.0 (12.4, 13.6)
≥ 20 paq-año	FA	86.7 (86.1, 87.3)	76.3 (75.6, 76.9)	96.2 (94.9, 97.4)	92.7 (91.6, 93.8)
	FAP	83.8 (83.7, 84.1)	24.3 (24.1, 24.5)	84.8 (84.7, 84.9)	73.7 (73.5, 73.8)

Tabla 15. Proyección de población con Cáncer de Pulmón mayor de 20 años atribuible al tabaco en Chile. Fumar al menos 100 cigarrillos en la vida, considerando los valores de fracción atribuible poblacional obtenidos en la población de referencia.

Población	Población Total †	Incidencia de Cáncer de Pulmón*	Población con Cáncer de Pulmón	Fracción atribuible poblacional#	Población con Cáncer de Pulmón atribuible al tabaquismo
			Nacional		
Mujeres	7668740	9.4	721	0.57	411
Hombres	7447695	26.1	1944	0.74	1439
Total	15116435		2665		1850

† Censo 2002.

* Por 100 mil habitantes. Globocan 2002.

Valor obtenido de la población de referencia.

Tabla 16. Estudio caso-control en tabaquismo y cáncer pulmonar según tipo histológico: Paquete-año.

Referencia	Sujetos	Tipo histológico	Paquetes-año	Odds ratio	Comentarios
Zang & Wynder (1996)	Hombres	Escamoso	1 - 19	6.5	Sólo fumadores actuales. Nivel de referencia no fumadores. Ajustado por edad.
			20 - 39	24.1	
			40 - 49	48.9	
			≥ 50	82.1	
		Adenocarcinoma	1 - 19	2.4	
			20 - 39	5.6	
			40 - 49	11.6	
			≥ 50	13.8	
	Mujeres	Escamoso	1 - 19	11.9	
			20 - 39	26.4	
			40 - 49	48.8	
		Adenocarcinoma	≥ 50	95.2	
			1 - 19	6.8	
			20 - 39	11.2	
			40 - 49	21.4	
			≥ 50	32.7	

Tabla 17. Estudios caso-control en tabaquismo y cáncer pulmonar según sexo y tipo histológico: Profundidad de la inhalación.

Referencia	Sujetos	Tipos histológicos	Inhalación	Odds ratio	95% CI	Comentarios
Osan (1991)	Mujeres	Todos	No	1.0		Ajustado por edad.
			Si	9.6	5.0 – 18.5	
Pezzotto et al. (1993)	Hombres	Todos	Leve a moderada	1.0		Ajustado por edad, hospital, duración e intensidad de tabaquismo.
			Profunda	0.9		
Benhamou et al. (1994)	Hombres	Todos	No	1.0		Ajustado por edad y variables de tabaquismo.
			Moderada	1.2	0.9 – 1.6	
			Profunda	1.5	1.2 – 1.8	
Sobue et al. (1994)	Hombres	Todos	No	1.0		Ajustado por número de cigarrillos diarios, duración, fracción de cigarrillo fumada y filtro.
		Escamoso	Si	1.2	0.9 – 1.6	
		Adenocarcinoma	Si	1.0	0.7 – 1.6	
			Si	1.4	0.9 – 2.0	
Suzuki et al. (1994)	Hombres y mujeres	Todos	No	1.0		Ajustado por edad, sexo, raza y paquete-año. Excluye no fumadores.
			Profundo	2.6	1.3 – 5.4	
Rachtan & Sokolowski et al. (1997)	Mujeres	Todos	No	4.5	2.2 – 9.5	Nivel de referencia no fumador.
			Si	8.7	4.5 – 16.7	Ajustado por edad

			No	1.0		
		Todos	Moderado	1.1	0.6 – 2.0	Ajustado por edad, edad inicio tabaquismo, número de cigarrillos por día, fracción de cigarrillo fumada y tipo de cigarrillo.
			Profundo	2.1	1.1 – 3.8	
			No	1.0		
Wakai et al. (1997)	Hombres	Escamoso	Moderado	1.2	0.6 – 2.4	
			Profundo	1.9	0.9 – 4.3	
			No			
		Adenocarcinoma	Moderado	1.3	0.6 – 2.8	
			Profundo	3.0	1.3 – 7.0	
Khuder et al. (1998)	Hombre	Todos	No	1.4	0.8 – 2.4	Nivel de referencia no fumador.
			Si	15.4	9.8 – 24.0	Odds ratios no ajustados.
						Nivel de referencia nunca fumadores y fumadores que han fumado menos de 400 cigarrillos en su vida.
Agudo et al. (2000)	Mujeres	Todos	Nunca	2.5	2.0 – 3.1	
			Siempre	6.9	5.9 – 8.2	
						Ajustado por edad y centro.
Rachtan (2002)	Mujeres	Todos	No	5.8	3.5 – 9.6	Nivel de referencia no fumador.
			Si	12.4	7.9 – 19.2	Ajustado por edad.

Tabla 18. Estudios caso-control en tabaquismo y cáncer pulmonar según sexo: Paquete-año.

Referencia	Sujetos	Paquetes-año	Odds ratio	95% CI	Comentarios
Jockel et al. (1992)	Hombres	0 - 20	7.3	2.4 – 22.3	Nivel de referencia no fumadores. Controles de base hospitalaria y poblacional.
		20 - 40	8.3	2.8 – 25.0	
		≥ 41	16.2	5.1 – 51.3	
	Mujeres	0 - 20	5.7	1.3 – 24.7	
		≥ 21	20.0	5.0 – 80.2	
		1 - 29	5.2	2.4 – 11.5	
Risch et al. (1993)	Hombres	30 – 59	11.0	5.4 – 22.3	Nivel de referencia no fumadores. Ajustado por sexo, edad, residencia y años de cesación.
		≥ 60	22.6	10.0 – 51.2	
		1 - 29	7.3	4.1 – 13.0	
	Mujeres	30 – 59	26.7	14.0 – 50.6	
		≥ 60	81.9	25.3 – 267	
		1 – 5	1.7	0.8 – 3.8	
Sankanarayanan et al. (1994)	Hombres	6 – 10	3.7	1.8 – 7.5	Nivel de referencia no fumadores. Valores de Odds ratio crudos.
		11 – 15	7.7	3.9 – 15.2	
		16 – 20	9.3	4.8 – 17.9	
		21 – 25	21.7	11.0 – 42.8	
		26 – 30	35.8	16.8 – 76.2	
		31 – 40	44.2	23.9 – 81.8	
41 – 50	57.5	25.2 – 131.0			

		51 – 60	71.6	29.3 – 174.5	
		≥ 61	113.6	35.2 – 303.3	
De Stefani et al. (1996 ^a)	Hombres	1 – 29	3.8	2.3 – 6.3	Nivel de referencia no fumadores. Ajustado por edad, residencia urbano/rural y educación.
		30 – 50	7.6	4.6 – 12.6	
		51 – 85	12.7	7.7 – 21.1	
		≥ 86	14.9	8.9 – 24.8	
De Stefani et al. (1996 ^b)	Hombres y mujeres	1 - 33	1.9	1.0 – 3.8	Nivel de referencia no fumadores. Ajustado por edad, sexo, residencia urbano/rural, historia familiar de cáncer e índice de masa corporal.
		34 – 54	6.5	3.5 – 12.1	
		55 – 84	14.5	7.7 – 27.2	
		≥ 85	16.1	8.6 – 30.4	
Pawlega et al. (1997)	Hombres	1 -20	2.9	0.8 – 10.4	Ajustado por edad, residencia, educación, años de exposición ocupacional y frecuencia de consumo de frutas y vegetales.
		21 – 40	15.2	4.8 – 47.5	
		≥ 41	18.7	6.0 – 58.2	
Schwartz & Swanson (1997)	Hombres	40 - 54 años			Riesgos para afro-americanos comparados con blancos en cada categoría de fumador para cada grupo de edad.
		No fumadores	8.0	2.0 – 32.8	
		1 – 40	3.1	1.9 – 5.4	
		≥ 41	1.8	0.7 – 4.7	
		55 – 84 años			
		No fumadores	1.0	0.6 – 1.5	
					Ajustados por edad, educación y años de cesación.
		1 – 40	0.8	0.6 – 1.1	
		≥ 41	0.9	0.7 – 2.1	

		40 - 54 años			
		No fumadores	0.8	0.2 – 3.4	
		1 – 40	1.2	0.7 – 2.1	
		≥ 41	-	-	
	Mujeres	55 – 84 años			
		No fumadores	0.8	0.5 – 1.1	
		1 – 40	1.1	0.8 – 1.6	
		≥ 41	0.8	0.5 – 1.2	
		No fumadores	1.0		
		0 -20	3.8	2.2 – 6.5	
	Hombres	21 – 40	9.7	5.7 – 16.5	No fumadores incluye fumadores ocasionales.
		≥ 41	14.0	8.1 – 24.4	
Jöckel et al. (1998)		No fumadores	1.0		Pareados por edad, sexo y religión. Sin ajuste.
		0 -20	1.8	1.0 – 3.3	
	Mujeres	21 – 40	5.2	2.6 – 10.4	
		≥ 41	11.3	3.1 – 41.2	
		< 21	1.3	0.7 – 2.8	
		21 – 40	4.2	2.2 – 8.1	
	Hombres	41 - 60	6.9	3.6 – 13.0	
		≥ 61	7.7	4.1 – 14.6	No fumadores, nivel de referencia
		< 21	3.9	2.0 – 7.6	
		21 – 40	9.0	3.6 – 22.5	
	Mujeres	41 - 60	7.4	2.9 – 19.0	
Wunsch – Filho et al. (1998)					

		≥ 61	3.6	1.1 – 11.4	
Osann et al. (2000)	Mujeres	< 12	1.0		Sólo carcinoma de células pequeñas. Nivel de referencia, no fumadores (1 caso/146 controles), ajustado por edad y educación.
		12.1 – 24.4	27.0		
		≥ 24.5	56.7		
Mao et al. (2001)	Hombres	≤ 8	2.1	1.4 – 3.2	Nivel de referencia, no fumadores. Ajustado por edad, provincia, años de exposición a tabaquismo pasivo, consumo total de vegetales, jugos de vegetales y carne.
		9 -18	3.6	2.4 – 5.2	
		19 – 32	12.7	9.0 – 17.9	
	≥ 33	27.9	19.8 – 39.4		
	Mujeres	≤ 8	1.5	1.2 – 2.1	
9 -18		4.1	3.1 – 5.4		
19 – 32		13.0	10.2 – 16.6		
Bhurgj et al. (2002)	Hombres y mujeres	≥ 33	29.0	22.1 – 38.0	Nivel de referencia, no fumadores. Ajustado por edad, sexo y hospital.
		1 – 9	4.1	1.8 – 9.2	
		9 – 19	14.5	8.0 – 26.3	
		20 – 29	36.7	20.1 – 67.0	
		≥ 30	85.9	43.9 – 168.3	