



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

# **FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER PULMONAR EN NO FUMADORES**

Norte de Chile, 2007 – 2010.

Por

Paulina Vivanco Aravena

Lic. Kinesióloga

Profesor Guía

Dra. Catterina Ferreccio

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile para optar al grado académico de Magíster en Epidemiología.

Diciembre 2021.

Santiago, Chile

© 2021, Paulina Vivanco Aravena

© 2021, Paulina Vivanco Aravena

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica que acredita al trabajo y su autor.

A Tatiana, Patricio y  
Celinda.

*Debemos estar dispuestos a renunciar a la vida que  
hemos planeado para poder disfrutar de la  
vida que está esperándonos*

Joseph Campbell

## TABLA DE CONTENIDO

Abreviaciones	v
Índice de tablas y figuras	vi
Presentación	viii
Resumen	ix
Abstract	x
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	3
2.1 Epidemiología del cáncer pulmonar en no fumadores en Chile y el mundo	3
2.2 Factores de riesgo de cáncer pulmonar en n no fumadores en Chile y el mundo	6
3. Pregunta de Investigación	19
4. Hipótesis de Investigación	19
5. Objetivo de Investigación	19
5.1 Objetivo general	19
5.2 Objetivos específicos	19
6. Diagrama de asociación causal	20
7. Estrategia metodológica	24
7.1 Estudio original	24
7.2 Estudio actual	24
7.3 Datos perdidos	27
7.4 Análisis estadístico	27
7.5 Ética	28
8. Resultados	31
9. Discusión	35
10. Conclusión	41
11. Referencias	42
12. Anexos	53

## **ABREVIACIONES:**

As: Arsénico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AVISA: Años de vida ajustados por discapacidad

Cols.: Colaboradores

EGFR: Factor de crecimiento epidérmico

ENS: Estrategia Nacional de Salud

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IARC: International Agency for Research on Cancer

IMC: Índice de masa corporal

TBC: Tuberculosis

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Distribución de la muestra según, sexo, exposición a arsénico, EPOC. Norte de Chile, 2007 - 2010.

**Tabla 2:** Características sociodemográficas y exposiciones ocupacionales – ambientales de los controles y los casos de cáncer de pulmón en población no fumadora, Norte de Chile. 2007 – 2010.

**Tabla 3:** Cáncer de pulmón en no fumadores y factores sociodemográficos, ocupacionales y ambientales. Modelo logístico condicional\* Norte de Chile, 2007 – 2010.

**Tabla 4:** Distribución de la muestra según estudio actual y original. Norte de Chile, 2007 - 2010.

**Tabla 5:** Proporción de datos perdidos según factores ambientales y ocupacionales. Norte de Chile, 2007 – 2010.

**Tabla 6:** Análisis de datos perdidos, basado en variable exposición a humo de tabaco, Norte de Chile, 2007 – 2010.

**Tabla 7:** Cálculo de Riesgo Atribuible, según exposición a Arsénico en Agua Potable y Presencia de EPOC.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental, exposición ocupacional y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.

**Figura 2:** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.

**Figura 3:** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ocupacional y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.

## **PRESENTACIÓN**

Es documento se confeccionó para ser presentado como tesis para obtención de grado de Magister en Epidemiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tiene el formato de manuscrito científico, según las normas establecidas por la Universidad.

El estudio se realizó en base a un análisis secundario de los datos recolectados de un proyecto de investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile en asociación con la Universidad de California – Berkeley, financiado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.

Este análisis secundario, aborda una pregunta original y fue llevado a cabo entre el 2017 y 2021.

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por tumores malignos y durante las últimas décadas ha mostrado una tendencia incremental. El tabaco es el principal factor de riesgo, sin embargo, un grupo de sujetos desarrolla esta enfermedad sin haber estado expuesto al tabaco (10 – 15%). Los factores de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores se han estudiado menos extensivamente, logrando identificar diversos factores que podrían estar relacionados. Para explorar factores asociados a cáncer de pulmón en no fumadores, se anidó este análisis en un estudio de casos y controles de cáncer de pulmón realizado en el Norte de Chile, 2007 – 2010.

**Objetivo:** Determinar la importancia relativa de los antecedentes sociodemográficos, ocupacionales y ambientales en los sujetos no fumadores con cáncer de pulmón.

**Método:** Análisis retrospectivo de un estudio de caso – control prospectivo de cáncer de pulmón y exposición a arsénico. La muestra está conformada por sujetos no fumadores, 59 casos de cáncer de pulmón y 242 controles sin cáncer y sin exposición a tabaco, pareados por edad y sexo. Se recopiló información detallada sobre antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental y ocupacional, especialmente del arsénico acumulado en la vida y otros carcinógenos conocidos o sospechosos. Se determinó el peso relativo y riesgo atribuible de cada factor riesgo y el cáncer de pulmón en no fumadores.

**Resultados:** El estudio incluyó 301 sujetos no fumadores, 59 de ellos fueron casos de cáncer de pulmón (19,6%). De los casos, 68% fueron de sexo femenino con una media de edad de  $67 \pm 1,4$  años. El sexo femenino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la exposición a arsénico en agua potable en altas concentraciones mostraron un aumento de riesgo en los casos de cáncer de pulmón no fumadores (OR crudo 2,61 con IC 95% 1,43 – 4,76; OR crudo 7,43 con IC 95%. 2,23 – 24,77; OR crudo 1,87 con IC 95%. 1,01 – 3,46 respectivamente). Un modelo estadístico condicional multivariado, pareado por edad y sexo evidencia que sólo el EPOC se asocia significativamente con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, con un OR 8,66 (IC95% 2,39 – 31,40)

**Conclusión:** Los hallazgos sugieren que presencia de EPOC aumenta en 8,6 veces el riesgo el riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, pareado por edad y sexo y exposición a arsénico. Tanto las exposiciones ambientales como ocupacionales no fueron suficientes para explicar el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, sin embargo, su efecto se materializaría a través del EPOC, la que se transforma en un potencial factor de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón, no fumadores, arsénico, EPOC.

## **ABSTRACT**

**Background:** Lung cancer is the first cause of death by malignant tumors and during the last decades it has shown an incremental trend. Tobacco is the main risk factor; however, a group of subjects develop this disease without having been exposed to tobacco (10 - 15%). Risk factors for lung cancer in non-smokers have been less extensively studied, but several factors that could be related have been identified. To explore factors associated with lung cancer in non-smokers, this analysis was nested in a case-control study of lung cancer conducted in Northern Chile, 2007 - 2010.

**Aim:** To determine the relative importance of sociodemographic, occupational, and environmental antecedents in non-smokers with lung cancer.

**Methods:** Retrospective analysis of a case-control study of lung cancer and arsenic exposure. The sample includes non-smokers, 59 lung cancer cases and 242 controls without cancer and without exposure to tobacco, matched for age and sex. Detailed information on sociodemographic data, environmental and occupational exposure, especially life-time accumulated arsenic and other known or suspected carcinogens, was collected. The relative weight and attributable risk of each risk factor and lung cancer in non-smokers were determined.

**Results:** The study included 301 non-smokers, 59 of whom were lung cancer cases (19.6%). Of the cases, 68% were female with a mean age of  $67 \pm 1.4$  years. Female sex, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and exposure to arsenic in drinking water at high concentrations showed an increased risk of lung cancer in non-smokers (crude OR 2.61 with 95% CI 1.43-4.76, crude OR 7.43 with 95% CI 2.23 - 24.77, crude OR 1.87 with 95% CI 1.01 - 3.46 respectively). A multivariate conditional statistical model, matched by age and sex, shows that only COPD is significantly associated with lung cancer in non-smokers, with an OR 8.66 (95% CI 2.39 - 31.40).

**Conclusions:** The findings suggest that the presence of COPD increases the risk of lung cancer by 8.6 times in non-smokers, matched for age and sex and exposure to arsenic. Both environmental and occupational exposures were not enough to explain lung cancer in non-smokers, however, their effect would materialize through COPD, which becomes a potential risk factor for lung cancer in non-smokers.

**Keywords:** lung cancer, nonsmokers, arsenic, COPD.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

El cáncer es la segunda causa de muerte en la población chilena, seguida de afecciones del sistema circulatorio y cardiovascular, proyectándose a ser la primera causa de muerte en el país. Desde el año 1997, esta patología ha mostrado un aumento progresivo en casi todas las causas específicas de mortalidad por cáncer, desde 115 a 143 muertes por cáncer por cada 100.000 habitantes al 2015 (1).

El cáncer constituye la primera fuente de carga de enfermedad, siendo responsable del 13,8% de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA), correspondiente a una tasa de 3.137,53 por 100 mil habitantes de ambos sexos, que representaría anualmente un total de 570.030 años de vida perdidos (2 – 3). Es tal su importancia que, a partir del año 2011, el cáncer se incorporó dentro de la Estrategia Nacional de Salud (ENS) para la década y se ha planteado como meta sanitaria la reducción de mortalidad proyectada al 2020 (Objetivo Estratégico N° 2.2) (4).

Dentro de la heterogeneidad de los cánceres, a nivel mundial el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en los hombres (Tasa de incidencia de 31,5 por 100.000 habitantes) y tercer lugar en las mujeres (Tasa de incidencia de 14,6 por 100.000 habitantes), independiente del desarrollo económico del país (5). En Chile, según Global Cancer Statistics 2020, la tasa incidencia de cáncer de pulmón para el año 2020 es de 28,3 por cada 100.000 habitantes, ocupado el segundo lugar de todos los cánceres; mientras que, la tasa de mortalidad corresponde a 23 por cada 100.000 habitantes, siendo el primer lugar en esta categoría (6). Por otra parte, dentro de los cánceres, el cáncer pulmonar constituye la segunda fuente de carga de enfermedad, con una tasa de AVISA 365,3 por cada 100.000 habitantes (3). Debido a la magnitud de esta patología, esta neoplasia se ha incorporado al Plan de Garantías Explícitas en Salud desde el año 2019.

En la mayoría de los casos, el hábito de fumar es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón, se estima que el tabaquismo representa aproximadamente el 90% de los casos en hombres y 80% en las mujeres (7). Sin embargo, existe un grupo de sujetos que desarrollan esta enfermedad sin haber estado expuestos al tabaco (10 – 15%) (8). Los factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en no fumadores han sido estudiados menos extensivamente que el cáncer asociado al tabaco. Algunos estudios han determinado que existen importantes diferencias clínicas, epidemiológicas y terapéuticas entre el cáncer de pulmón en fumadores y no fumadores (7).

A pesar de la investigación actual sobre cáncer pulmonar en no fumadores, no se ha logrado establecer una caracterización de los sujetos y las diversas exposiciones que podrían causarlo, por lo que es aconsejable estudiar esta área, para crear nuevas estrategias de detección, manejo y prevención en este grupo de pacientes.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Epidemiología del cáncer pulmonar en no fumadores en Chile y el mundo.**

#### **2.1.1 Definición sujeto no fumador.**

Un “no – fumador” se define como aquel individuo que nunca ha fumado o ha fumado menos de cien cigarrillos en toda su vida (9).

#### **2.1.2 Incidencia, mortalidad y supervivencia.**

El cáncer pulmonar es uno de los cánceres más comunes en el mundo, en el 2020 se encuentra en el segundo lugar con 2,2 millones de personas diagnosticadas y 1,7 millones de muertos, representando uno de cada 10 cánceres diagnosticados (11,4%) y uno cada 5 de las muertes por cáncer (18%) (6). La supervivencia del cáncer pulmonar a los 5 años es menor de 60%, depende directamente del tipo de cáncer y el estadio del al momento de ser detectada; en Estados Unidos la tasa de supervivencia media a los 5 años es de 21%, la cual asciende a 55% en casos diagnosticados en etapa temprana (10).

Varios estudios atribuyen el 80 – 90% de los casos de cáncer pulmonar al tabaquismo (11 – 13), mientras que, 10 a 15% se los cánceres pulmonares surgen en no fumadores. De hecho, de todas las muertes por cáncer, se ha estimado que las muertes por cáncer pulmonar en no fumadores son la séptima causa principal de mortalidad por cáncer. (14). La incidencia de cáncer pulmonar en no fumadores ha aumentado (5 a 10%), no está claro si el aumento representa verdaderamente el aumento de un tipo particular de neoplasia de pulmón, o es simplemente el reflejo del aumento de la población no fumadora (15). La supervivencia del cáncer pulmonar en no fumadores, respecto a los fumadores es 30% mayor en no fumadores. Estudios retrospectivos en pacientes con cáncer pulmonar han demostrado que, en comparación con los fumadores, los no fumadores muestran un mayor beneficio clínico del tratamiento con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento

epidérmico (EGFR), incluidas tasas de respuesta más altas estadísticamente significativas, tiempos de progresión más prolongados y una supervivencia general más prolongada (16).

En Chile, el cáncer de pulmón en hombres ocupa el cuarto lugar, y en mujeres el sexto, con tasas de incidencia ajustadas por edad a la población mundial de 17,0 y 10,6 (5). El 2007 en Chile murieron 1.588 hombres y 929 mujeres por cáncer de pulmón, correspondiendo a tasas de mortalidad ajustadas por edad a la población chilena de 19,7 y 8,8. En 2016, la tasa ajustada de mortalidad en hombres bajó hasta un 16,7 mientras que, las mujeres ascendieron hasta 8,9, de modo que el mayor riesgo en hombres, entre 2007 y 2016, bajó de 70% a 40% (17).

La variación internacional en las tasas y tendencias del cáncer de pulmón refleja en gran medida la madurez de la epidemia de tabaquismo, con patrones de mortalidad que son paralelos a los de incidencia debido a la alta tasa de letalidad. Así, por ejemplo, en los sujetos con cáncer de pulmón no expuestos a tabaco pasivo, porque vivieron antes de la introducción masiva del tabaquismo en lugares de residencia, la curva de edad se inicia después de los 44 años y sigue subiendo hasta más allá de los 80 años, y tienen tasas más bajas que las cohortes que fumaron; en estas últimas el riesgo se inicia 10 años antes, a los 34 años, y se mantiene elevado. Sin embargo, mirando transversalmente la mortalidad de una región en que se mezclan cohortes que fumaron y otras que no fumaron, se ve que las tasas caen después de los 74 años, lo cual es un artefacto resultado de combinar poblaciones con un riesgo muy distinto (18)

Por otra parte, Wakelee y cols., han observado que las tasas de incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores fueron levemente, aunque no significativamente, más altas en mujeres que en de 40 a 79 años en seis estudios de cohorte, mientras que (19). Henschke y cols., han observado que las mujeres tienen más probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de pulmón que los hombres cuando se les realiza un cribado mediante tomografía computarizada en espiral (20). Con base en esta observación, Henschke y cols.,

ha planteado la hipótesis de que la incidencia de cáncer de pulmón podría ser mayor en las mujeres que en los hombres que fuman (19).

### 2.1.3 Distribución geográfica

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón son de 3 a 4 veces más altas en los países en transición; este patrón puede cambiar a medida que evoluciona la epidemia de tabaquismo, dado que el 80% de los fumadores de 15 años o más residían en países de ingresos bajos y medianos en 2016 (6). Sin embargo, es importante considerar que, existen variaciones según el patrón de uso del tabaco, edad de inicio, intensidad, duración, tipo de cigarrillos, intensidad de inhalación (21).

La variación geográfica muestra que más del 90% de los hombres y 75 a 85% de las mujeres en los Estados Unidos y la Unión Europea con cáncer de pulmón son fumadores, mientras que, la proporción de mujeres asiáticas con cáncer de pulmón que fuman es mucho más baja, y el tabaco no explica más del 25% (Corea) al 56% (Hong Kong) de todos los cánceres de pulmón (22). Por el contrario, entre las mujeres, la epidemia de tabaquismo está menos avanzada y definida, y la mayoría de los países siguen observando un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón. En mujeres asiáticas, se cree que refleja la alta contaminación del aire exterior y la exposición a otros agentes inhalables, como la quema doméstica de combustibles sólidos para calentar y cocinar y su baja prevalencia de tabaquismo (23).

En Chile, las mayores tasas de mortalidad por cáncer de pulmón ocurren en el norte del país donde el tabaquismo está dentro de la media nacional, sin embargo, en esta región, ha existido una importante contaminación química por arsénico en agua, que mostró una asociación positiva con el desarrollo del cáncer de pulmón (24, 25).

## **2.2 Factores de riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores en Chile y el mundo.**

A continuación, se muestra la evidencia disponible sobre variables asociadas con cáncer de pulmón en sujetos no fumadores. Aunque se han estudiado múltiples factores de riesgo, incluidos factores ambientales, hormonales, genéticos y virales en la patogénesis del cáncer de pulmón en los que nunca fumaron, no ha surgido ningún factor dominante claro que pueda explicar la incidencia relativamente alta de cáncer de pulmón en los que nunca fumaron (7).

### **2.2.1 Edad**

La edad es empíricamente un importante predictor de cáncer de pulmón tanto en fumadores como en nunca fumadores y posiblemente el factor de riesgo más importante en no fumadores (26). Para la mayoría de los factores de riesgo, la edad es un indicativo de la duración de la exposición y un modificador implícito (27).

Como todos los tumores sólidos, la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón aumenta con la edad. En Chile, la magnitud del riesgo según grupos de edad, muestra variaciones derivadas de la frecuencia de las localizaciones del cáncer, tanto en hombres y mujeres (28).

### **2.2.2 Sexo**

Algunos autores han reportado que existen dos veces más mujeres que hombres de 60 años con cáncer pulmonar, mientras que, otros autores reportan tasas de incidencia similares en hombres y mujeres no fumadores (27, 29). Pese a la sofisticación de la tecnología en detección de cáncer de pulmón, aun no hay consenso sobre si las mujeres y los hombres que nunca fumaron difieren con respecto al riesgo de cáncer de pulmón (30).

### **2.2.3 Susceptibilidad genética heredada**

Los sujetos no fumadores son genéticamente susceptibles debido a componentes de agregación familiar (31). Algunos estudios reportan que el antecedente familiar de cáncer,

en un familiar de primer grado, se asocia con un aumento de 1,5 a 2 veces de desarrollar cáncer de pulmón (32).

Tokuhata y cols., encontraron que los sujetos con cáncer pulmonar no fumadores tenían 40% más de probabilidades que los controles no fumadores de informar un familiar de primer grado con cáncer pulmonar, aunque las mujeres eran más propensas que los hombres a informar tales antecedentes (33). Brownson y cols., mostró que el riesgo de cáncer de pulmón aumentó directamente en relación con el número de miembros de la familia afectados por cáncer, donde antecedentes familiares de dos o más cánceres de pulmón estaban asociados con un exceso de riesgo de más de 2 veces en sujetos no fumadores (OR 2,6; IC 95% 1,1 – 6,2) (34). Wu y cols., se centraron específicamente en el riesgo familiar en mujeres no fumadoras y encontró que el riesgo de adenocarcinoma de pulmón aumentaba más de tres veces con antecedentes familiares de cáncer de pulmón en una madre (OR 3,24; IC 95% 1,1 – 9,9) o hermana (OR 3,59; IC 95% 1,3 – 9,8) (32). Otros estudios no han demostrado un aumento de riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores asociado con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, pero los resultados varían según el tipo de familiar afectado, número de familiares afectados, edad y sexo del familiar afectado (35, 36).

Respecto a la variación genómica, se han identificado varias regiones cromosómicas que pueden explicar las variaciones de riesgo de cáncer pulmonar en sujetos no fumadores. Una región identificada repetidamente como un locus de susceptibilidad ha sido la región 5p15.33, con una correlación significativa de riesgo de cáncer de pulmón, pero solo para el subtipo histológico de adenocarcinoma (37, 38). Estudios previos han reportado que de forma independiente la región cromosómica 15q24-25-1, que contiene receptores nicotínicos de acetilcolina, se asocia con un incremento de riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores (39).

Pese a la asociación de cáncer de pulmón y antecedentes familiares, no hay estudios chilenos que reporten esta asociación, tanto en sujetos fumadores como no fumadores.

#### **2.2.4 Nivel Socioeconómico**

Hasta la fecha, pocos autores han estudiado la asociación entre el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores y el nivel socioeconómico. Clement-Duchene en el 2018, analizó la sobrevivencia de sujetos con cáncer de pulmón no fumadores y no reportó asociación con el nivel socioeconómico, según estrato bajo, medio y altos ingresos (OR 0,82 IC 95% 0,45 – 1,46; OR 0,71 IC 95% 0,32 – 1,57; OR 0,56 IC 95% 0,26 – 1,20) (40).

Por otra parte, Ferreccio y cols., estudiaron la asociación de múltiples variables, entre ellas la exposición a arsénico, carcinógenos ocupacionales y tabaco, con el cáncer de pulmón y vejiga, donde no se encuentran diferencias significativas entre el cáncer de pulmón y el nivel socioeconómico, por estratos (OR 1,03 IC 95% 0,70 – 1,51; OR 1,43 IC 95% 1,00 – 2,04) (24).

#### **2.2.5 Obesidad**

La prevalencia de la obesidad en todo el mundo casi se ha triplicado en las últimas tres décadas, llegando a 650 millones de adultos en 2016 (41). El índice de masa corporal (IMC), el indicador más común de adiposidad general, se ha asociado de manera convincente con al menos 12 tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de pulmón (42). Hasta la fecha, la relación entre la obesidad y la incidencia del cáncer de pulmón sigue siendo poco clara y no concluyente.

Según Lanwei Guo, la asociación entre el IMC y la incidencia de cáncer varió según el sitio del cáncer. Se destaca que, el sobrepeso podría desempeñar un papel protector en la incidencia del cáncer de pulmón y la incidencia del cáncer de vejiga en los hombres y la obesidad podría desempeñar un papel protector en la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres no fumadores (43).

Yang Yang, en un metanálisis que incluye 31 artículos concluye que, en general, el exceso de peso corporal (índice de masa corporal,  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) se asoció inversamente con la incidencia de cáncer de pulmón ( $RR = 0,79$ ;  $IC\ 95\%: 0,73 - 0,85$ ) en comparación con el peso normal ( $IMC = 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ). Sin embargo, cuando se estratificó por hábito tabáquico, se fortaleció la asociación inversa entre el exceso de peso corporal y la incidencia de cáncer de pulmón en los fumadores actuales ( $RR = 0,63$ ,  $IC\ 95\%: 0,57 - 0,70$ ) y anteriores ( $RR = 0,73$ ,  $IC\ 95\%: 0,58 - 0,91$ ). En los no fumadores, la asociación también fue estadísticamente significativa ( $RR = 0,83$ ,  $IC\ 95\%: 0,70-0,98$ ), aunque el vínculo se debilitó en cierta medida; por lo tanto, los resultados de este metanálisis indican que el sobrepeso y la obesidad son factores de protección contra el cáncer de pulmón, especialmente en los fumadores actuales y anteriores (44).

En Chile, Steinmaus y cols., estudiaron la asociación entre IMC y el riesgo de cáncer de pulmón y vejiga, en sujetos expuestos a altas concentraciones de arsénico, donde se evidenció que los sujetos con un IMC mayor al percentil 90 en la edad adulta temprana muestran un OR de 1,00; 1,84 ( $IC\ 95\% 0,75 - 4,52$ ) y 9,37 ( $IC\ 95\% 2,88 - 30,53$ ; índice de sinergia = 4,05,  $IC\ 95\%, 1,27$  a 12,88) para las concentraciones de arsénico de  $<100$ ,  $100-800$  y  $> 800 \mu\text{g/L}$ , respectivamente. Los ajustes por tabaquismo, dieta y otros factores tuvieron poco impacto (45).

### **2.2.6 Exposiciones ambientales y ocupacionales**

Numerosos estudios han identificado la exposición ocupacional y ambiental a carcinógenos como causantes del cáncer de pulmón (46). Según el estudio Global Burden of Disease, la fracción etiológica del cáncer de pulmón debido a la exposición ocupacional es sustancial; el 86% de las muertes por cáncer debidas a carcinógenos ocupacionales se refieren a casos de cáncer de pulmón (47).

En un estudio que asocia carcinógenos ocupacionales con cáncer, desde 1990 al 2017, sus resultados sugieren que, aunque los niveles de exposición a carcinógenos ocupacionales

han disminuido, la carga general de cáncer aumenta continuamente y por lo tanto los años de vida perdidos por discapacidad atribuibles a carcinógenos ocupacionales en ambos sexos aumentaron (48).

### **2.2.7 Humo de tabaco ambiental**

La asociación entre el cáncer y la exposición a contaminación por humo de tabaco ha sido estudiada ampliamente, debido a que existe plausibilidad biológica por inhalación de carcinógenos presentes en el humo expulsado y la asociación causal en fumadores involuntarios con cáncer de pulmón (49). Un metaanálisis publicado en 1997 demostró que un 25% de exceso de riesgo de desarrollo de cáncer pulmonar en no fumadoras que vivían con un fumador (50). The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimó que el riesgo de desarrollar cáncer varía según sexo, donde en varones se asocia a un incremento del 35% y mujeres 25% expuestos a humo de tabaco, comparado con quienes no fueron expuestos (51).

Recientemente, un metaanálisis con 55 estudios sobre tabaquismo conyugal evidenció un aumento 1,27 veces el riesgo de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras, expuestas a tabaquismo conyugal (OR 1,27; IC 95% 1,17 – 1,37) (52), mientras que, en la cohorte EPIC (*The European Prospective Investigation into Cancer Cohort*), los autores informan un exceso de riesgo de 1,65 veces para cáncer pulmonar en sujetos no fumadores expuestos a humo de tabaco ambiental en el trabajo (OR 1,65; IC 95% 1,04 – 2,63) (53).

En Chile, la prevalencia actual de exposición pasiva al humo del tabaco en el hogar es de 15,2%, según datos recolectados de la Encuesta Nacional de Salud 2016 – 2017 (54). No hay datos específicos que asocien esta exposición con el desarrollo de cáncer pulmonar en no fumadores.

### **2.2.8 Vapores de carbón o Coke**

El humo de cocina es un factor de riesgo ampliamente estudiado especialmente en países como China, donde las mujeres no fumadoras están expuestas crónicamente a vapores de

cocina generados por la quema de leña o grasa al freír a altas temperaturas, han evidenciado tener un mayor riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores, especialmente adenocarcinoma (55).

### **2.2.9 Gas de radón**

El gas radioactivo incoloro, inodoro e insípido. Se produce por la desintegración radiactiva natural del uranio, presente en suelos y rocas. El radón emana fácilmente del suelo y pasa al aire, donde se desintegra y emite otras partículas radiactivas. Al respirar se inhalan esas partículas, que se depositan en las células que recubren las vías respiratorias, donde pueden dañar el ADN y provocar cáncer de pulmón (56).

La carga mundial de mortalidad por cáncer de pulmón que se puede atribuir al radón se estimó en 2012 para 66 países, con una mediana de riesgo atribuible a la población del 16,5% y un número total de muertes por cáncer de pulmón atribuibles al radón de 226.057, lo que representa una mediana del 3,0% del total muertes por cáncer (57).

Las estimaciones actuales sobre la proporción de los casos de cáncer de pulmón atribuibles a este gas varían entre un 3% y un 14% según la concentración media de radón en el correspondiente país y de la prevalencia del consumo de tabaco (56, 58).

### **2.2.10 Asbesto**

El asbesto es un grupo de minerales naturales fibrosos, clasificados como sustancias cancerígenas para el ser humano. La mayor parte de la información cuantitativa sobre el riesgo de enfermedad después de la exposición al amianto se deriva de estudios epidemiológicos de cohortes de trabajadores expuestos ocupacionalmente (30).

Se estimó que la contribución de la exposición al asbesto a la aparición de cáncer de pulmón en Europa da lugar a un riesgo atribuible a la población que oscila entre el 10 y el 20% entre los hombres (59). En Gran Bretaña, el exceso total de muertes por cáncer de pulmón debido a la exposición al asbesto se estimó en el 2-3% del total de muertes por cáncer de pulmón (60). La exposición al asbesto está relacionada principalmente con las actividades laborales, pero se puede encontrar exposición ambiental para aquellos que

viven cerca de asentamientos industriales que usan o procesan asbesto o sujetos no profesionales que frecuentan lugares conocidos por la presencia de asbesto (61, 62).

### **2.2.11 Sílice**

"Sílice" se refiere a partículas cristalinas formadas por la combinación de silicio con oxígeno. La inhalación de partículas de sílice promueve el desarrollo de fibrosis pulmonar que, durante períodos prolongados, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón (63). La IARC clasificó la sílice cristalina como carcinógeno humano en 1997 (64).

Estudios epidemiológicos recientes apoyan firmemente la conclusión de que la exposición a la sílice aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en humanos independientemente de los factores de confusión, incluido el humo del cigarrillo (OR 2,9; IC 95% 2,4 – 3,5). En un estudio de caso-control multicéntrico de 7 países europeos, se evaluó la exposición a 70 agentes, donde resultó que la sílice se asocia con un exceso de riesgo de 1,76 veces para el desarrollo de cáncer de pulmón (RR 1,76; IC 95% 0,97 – 3,21) (65, 66).

### **2.2.12 Arsénico ambiental**

El arsénico es un cancerígeno tipo 1, es un elemento natural ampliamente distribuido en la naturaleza y la exposición a niveles elevados ocurre principalmente en lugares de trabajo, cerca de sitios de desechos peligrosos o en áreas con niveles de arsénico naturalmente elevados (67). La evidencia proviene principalmente de estudios epidemiológicos de mineros y trabajadores de fundiciones que inhalaban altos niveles de arsénico inorgánico en el polvo en el aire (67, 68). Lubin y cols., sugiere que un efecto de concentración directo del arsénico inorgánico inhalado, donde el exceso de riesgo relativo para una exposición acumulativa fija fue mayor cuando se administró a una concentración más alta y una duración más corta que cuando se administró a una concentración más baja y una duración más larga (62, 67, 68).

### 2.2.13 Arsénico en agua

Los seres humanos están expuestos al arsénico orgánico e inorgánico a través de fuentes ambientales y ocupacionales. Es conocido que el cáncer de pulmón es causado por la exposición ocupacional al arsénico por inhalación (67). Sin embargo, la exposición humana más extensa al arsénico inorgánico es de forma natural en el agua potable, donde destacan áreas como Taiwán, Bangladesh, West Bengal, el norte de Chile y la provincia de Córdoba en Argentina (25, 69).

Ferreccio y cols., en un estudio de caso-control, demostró que el arsénico en agua en combinación con algún otro agente carcinógeno, incluyendo el humo del tabaco, sílice y polvo de madera, tienden a aumentar más de 10 veces el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Además, demostró que los efectos combinados de múltiples carcinógenos tienen un efecto aditivo (24, 25).

En Chile, la exposición por arsénico en el agua potable alcanzó niveles epidémicos entre 1958 y 1970, donde la media de exposición en las ciudades de Antofagasta y Mejillones estaba sobre los 800  $\mu\text{g/L}$  de agua potable; esto es 80 veces mayor de lo que hoy se considera el máximo tolerable en Chile y a nivel internacional, que es de 10  $\mu\text{g/L}$ . Esta exposición fue el resultado del cambio de la fuente de agua que alimentaba ambas ciudades, originalmente era el río Siloli con una media de arsénico bajo los 80  $\mu\text{g/L}$  y a partir de 1958 se usó el río Toconce, con medias de arsénico mayores a los 800  $\mu\text{g/L}$ . La población más expuesta, fueron aquellos que nacieron en ese período en dichas ciudades. Los efectos en salud de esta exposición son múltiples y todos han sido documentados (24, 25, 70).

A los 30 a 40 años después de la alta exposición se inició la epidemia de cáncer de pulmón. El exceso de muertes por cáncer de pulmón atribuibles a la exposición al arsénico en la infancia supera con creces las muertes por cáncer de pulmón asociadas a las radiaciones de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki (71). En el norte de Chile, el riesgo de

desarrollar cáncer de pulmón es 3,8 veces mayor en los fumadores, pero se multiplica llegando a 16 veces más entre los que además han estado expuestos a arsénico (24). Smiths y cols., han evidenciado que la exposición al arsénico podría estar asociada con una serie de efectos adversos y pueden producir efectos que se manifiestan en adultos, con una 6,1 veces más de riesgo de generar cáncer de pulmón y 42,2 veces más de riesgo de desarrollar bronquiectasias (71). Sin embargo, se desconoce el mecanismo específico por el cual el arsénico puede aumentar el riesgo de cáncer a largo plazo, sin embargo, varios estudios reportan efectos epigenéticos, como el ADN global y la hipo e hipermetilación de genes específicos, y es posible que estos efectos sean permanentes y conduzcan a aumento del riesgo de cáncer a largo plazo (72).

#### **2.2.14 Cadmio**

El cadmio es un metal blando de color blanco azulado que se recupera como subproducto de la extracción y el refinado de zinc (62). Park y cols., informaron recientemente los hallazgos de un nuevo análisis de trabajadores de fundiciones de cadmio que incorporaron una evaluación de exposición retrospectiva para arsénico, donde se reportó mayor riesgo de cáncer de pulmón por la exposición al cadmio en el aire, independientemente de la exposición al arsénico (SMR= 3,2 para 10 mg-año/m<sup>3</sup> de cadmio, p = 0.012) (62, 73). Li y cols., estudiaron la asociación de 13 agentes carcinógenos ocupacionales, entre ellos el cadmio, con el desarrollo del cáncer pulmonar y concluyen que desde 1990 la carga de cáncer asociado a tales agentes sigue aumentando (74).

Hasta la fecha, no hay estudios chilenos que analicen la exposición a cadmio y el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores.

#### **2.2.15 Cromo**

El cromo, se encuentra principalmente en un estado trivalente; sin embargo, los compuestos de cromo hexavalente (cromo VI) se clasifican como carcinógenos pulmonares del Grupo 1 y se producen principalmente a partir de procesos industriales

(75). La exposición al trióxido de cromo (VI) da como resultado daño a la mucosa nasal y una posible perforación del tabique nasal, mientras que la exposición a compuestos insolubles de cromo (VI) da como resultado daños en el tracto respiratorio inferior (76).

Un estudio ecológico basado en medidas agregadas de exposición y resultado del cáncer de pulmón, sugieren una asociación entre la exposición ambiental al cromo y el cáncer de pulmón, sin embargo, estos tipos de estudios se reservan para generar hipótesis en lugar de evaluar el riesgo (77). Por otro lado, un análisis reciente de 2 estudios de casos y controles de trabajadores de Montreal expuestos a concentraciones bajas de cromo (VI) informó un aumento de riesgo de 2,4 veces para los sujetos expuestos a cromo no fumadores y el desarrollo de cáncer de pulmón (OR 2,4; IC % 1,2 – 4,8) (78).

Hasta la fecha, no hay estudios chilenos que analicen la exposición a cromo y el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores.

#### **2.2.16 Níquel**

La exposición a níquel surge de fuentes naturales (Polvo arrastrado por el viento, volcanes, bosques e incendios forestales) y actividades antropogénicas (Minería, refinación, fundición, fabricación de aleaciones que contienen níquel y acero inoxidable, combustibles fósiles combustión, incineración de residuos) (79). Un estudio ecológico basado en medidas agregadas de exposición y resultado del cáncer de pulmón sugiere una asociación entre la exposición ambiental a níquel y el cáncer de pulmón, sin embargo, estos tipos de estudios se reservan para generar hipótesis en lugar de evaluar el riesgo (78).

Otro estudio reciente de casos y controles realizado en Italia evaluó la exposición laboral a níquel y el cáncer de pulmón y estimó un aumento de riesgo de 1,18 veces entre los trabajadores con exposiciones relativamente bajas de níquel con cromo (OR 1,18; IC 95% 0,90 – 1,53) (80).

Hasta la fecha, no hay estudios chilenos que analicen la exposición a níquel y el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores.

#### **2.2.17 Hollín**

El hollín es un subproducto carbonoso producido por la conversión incompleta de combustible fósil u otro material que contiene carbono. Las ocupaciones con mayor potencial de exposición al hollín incluyen los deshollinadores, bomberos, albañiles y ayudantes; personal de calefacción, ventilación y aire acondicionado; y otros que requieren trabajo cerca de donde se quema materia orgánica (81). Pukkala y cols., observó un total de 212 cánceres de pulmón incidentes en deshollinadores de Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, lo que dio como resultado una tasa de incidencia estandarizada de 1,49 (IC 95% 1,3 – 1,7) para el cáncer de pulmón en los deshollinadores (82).

En Chile, no hay estudios que muestren específicamente la asociación entre hollín y cáncer pulmonar en no fumadores. Ferreccio y cols., muestran el riesgo de cáncer de pulmón y la exposición a arsénico junto a otros contaminantes ocupacionales, se evidenció un índice de sinergia sustancialmente superiores con el hollín ( $S = 2.5$ ) (24). Faltan estudios que analicen exclusivamente la asociación de otros contaminantes ambientales u ocupacionales con el desarrollo del cáncer pulmonar en no fumadores.

#### **2.2.18 Enfermedades pulmonares crónicas**

El metaanálisis más grande hasta la fecha que relaciona la enfermedad pulmonar previa con el riesgo de cáncer de pulmón mostró un riesgo creciente en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tuberculosis en personas que nunca fumaron (83).

Los autores conjeturaron que la explicación más probable del mayor riesgo asociado con estas enfermedades eran los efectos inflamatorios en el tejido pulmonar y su relación con el rol la inflamación en el desarrollo del cáncer de pulmón (84), particularmente en aquellos sujetos que nunca han fumado (83).

### 2.2.19 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno respiratorio crónico que progresa lentamente y se caracteriza por un patrón ventilatorio obstructivo, que rara vez es reversible, muy a menudo relacionado con el tabaquismo y que puede conducir a una insuficiencia respiratoria crónica. El tabaquismo activo sigue siendo el principal factor de riesgo, pero otros factores son cada vez más conocidos, como los factores ocupacionales, las infecciones y el papel de la contaminación del aire. Existen pocos estudios que demuestren la relación entre el cáncer pulmonar en no fumadores y el EPOC (85).

La prevalencia de la EPOC aumenta con el estado de tabaquismo (en un factor de cinco), pero hay que destacar que la prevalencia de EPOC en los no fumadores fue del 4 %, lo que sugiere la existencia de otros factores de riesgo, como el tabaquismo pasivo o factores de exposición ocupacional. La EPOC afecta al doble de hombres que a mujeres, pero esta diferencia disminuirá, dado el hecho de que cada vez más mujeres en todo el mundo han dejado de fumar en los últimos años en los países desarrollados, y que las mujeres no fumadoras están expuestas a productos de combustión de biomasa en los países en desarrollo (85). Por otra parte, hay disparidades geográficas, con una mayor prevalencia de EPOC en el sudeste asiático (12,5%), pero cabe señalar que no hay datos disponibles sobre una gran parte del mundo (el continente africano y los países alrededor del Mediterráneo), ya que la mayoría de los estudios se refieren a Europa, sin embargo, en América del Sur, el estudio PLATINO permitió estimar la prevalencia de EPOC en personas mayores de 40 años entre el 7,8 % y el 20 % (86).

Los factores de riesgo están directamente relacionados con la interacción existente entre la predisposición genética y la exposición a factores ambientales. Las manifestaciones clínicas resultantes de esta interacción también dependerán de la existencia de comorbilidades asociadas. El tabaquismo activo es el principal factor de riesgo para la EPOC. Se cree que el riesgo atribuible al tabaquismo activo en la EPOC varía entre el 40

% y el 70 % según el país (87). Por otra parte, el riesgo atribuible a la exposición ocupacional en la EPOC se ha estimado en el 19 %, y para los no fumadores en el 31 %. Para los no fumadores, las principales áreas de exposición se encuentran en el entorno rural, donde los sujetos están expuestos a un nivel significativo de partículas orgánicas (polvo vegetal y toxinas bacterianas o fúngicas), en la industria textil, donde los sujetos están expuestos a un alto nivel de polvo vegetal (por ejemplo, polvo de algodón) y en el entorno industrial (min La contribución de las exposiciones ocupacionales a la EPOC y, en particular, su posible interacción con el consumo de cigarrillos sigue estando infravalorada. Se ha descubierto que la exposición conjunta tanto al tabaquismo como a factores ocupacionales aumenta notablemente el riesgo de EPOC (88).

En China la exposición a carbón dentro del hogar es frecuentemente la causa de la enfermedad pulmonar en no fumadores. Liu y cols., demostró que mujeres con EPOC no fumadoras tienen un mayor riesgo de cáncer pulmonar (89). Wang y cols., en un metaanálisis, estimó la asociación entre cáncer pulmonar y el hábito tabáquico en pacientes con EPOC, clasificándolos en fumadores actuales, exfumadores y no fumadores. Sujetos fumadores actuales y exfumadores aumentan en un 48% el riesgo de cáncer pulmonar (OR 1,48; IC 95% 1,08 – 2,05), mientras que, en el grupo de no fumadores, no observó una asociación significativa (90).

Se desconoce específicamente la asociación del EPOC y en cáncer pulmonar en no fumadores en la población chilena.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los principales factores de riesgo de Cáncer Pulmón en personas que nunca han fumado en Norte de Chile?

### **4. HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN**

En base a la evidencia nacional e internacional, proponemos que:

Los principales factores de riesgo de padecer un cáncer pulmonar no asociado a tabaquismo, en residentes del norte de Chile son sexo femenino, haber tenido exposición alta a arsénico en agua potable y exposición a otros carcinógenos ocupacionales.

La exposición a arsénico en agua potable será el principal agente causal de cáncer pulmonar de no fumadores, del norte de Chile.

### **5. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

#### **5.1 Objetivo General**

Determinar los principales factores de riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, residentes en el Norte de Chile.

#### **5.2 Objetivos Específicos**

**5.2.1** Caracterizar los casos de cáncer de pulmón en no fumadores, con relación a la prevalencia de factores de riesgo conocidos de cáncer de pulmón.

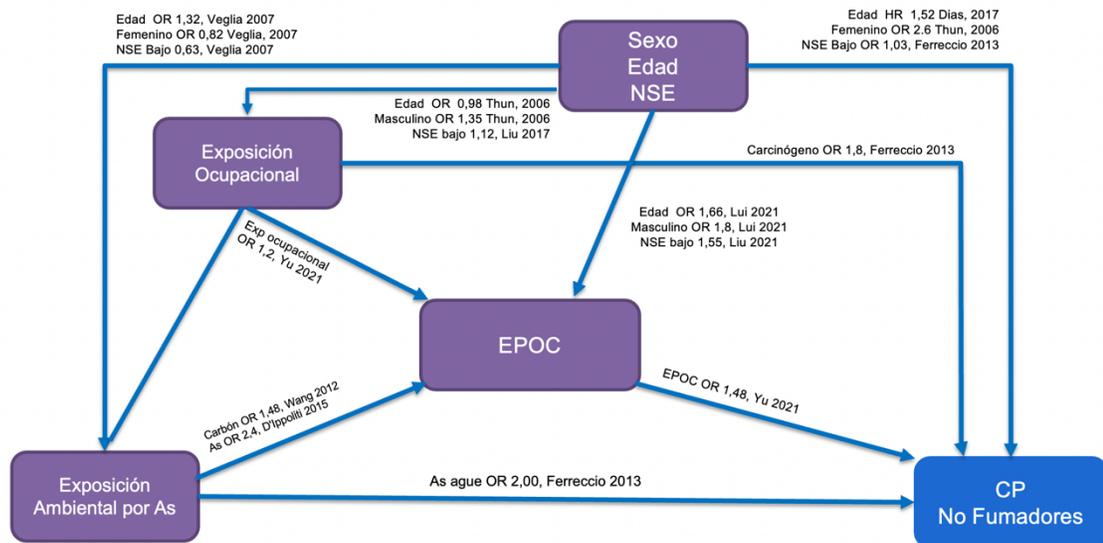
**5.2.2** Determinar los factores de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores identificando los factores sociodemográficos, ambientales y ocupacionales de mayor peso relativo en la zona en estudio.

**5.2.3** Determinar el riesgo atribuible de los factores de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores y el cáncer de pulmón.

## 6. DIAGRAMA DE ASOCIACIÓN CAUSAL – GRAFO CAUSAL

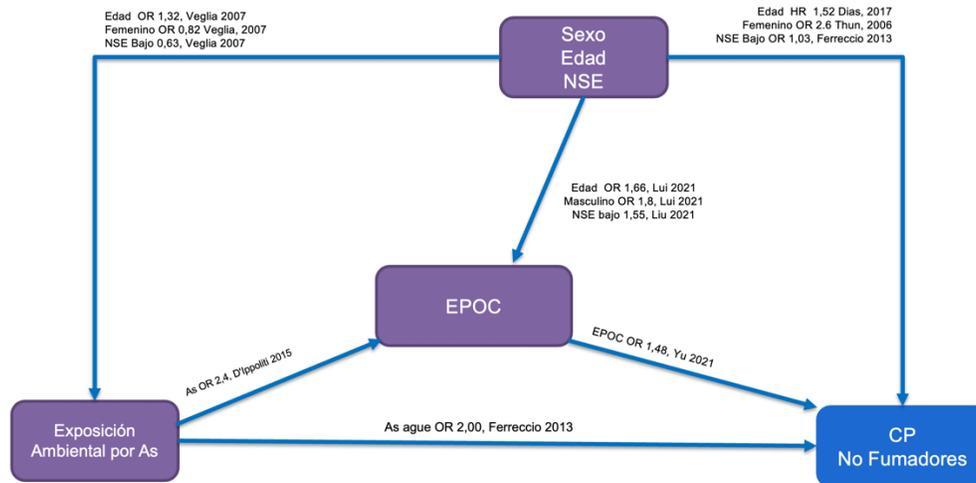
Para comprender los mecanismos causales entre los antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental, ocupacional y el desarrollo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, se realizó una gráfica que explica las rutas causales.

**Figura 1** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental, exposición ocupacional y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.



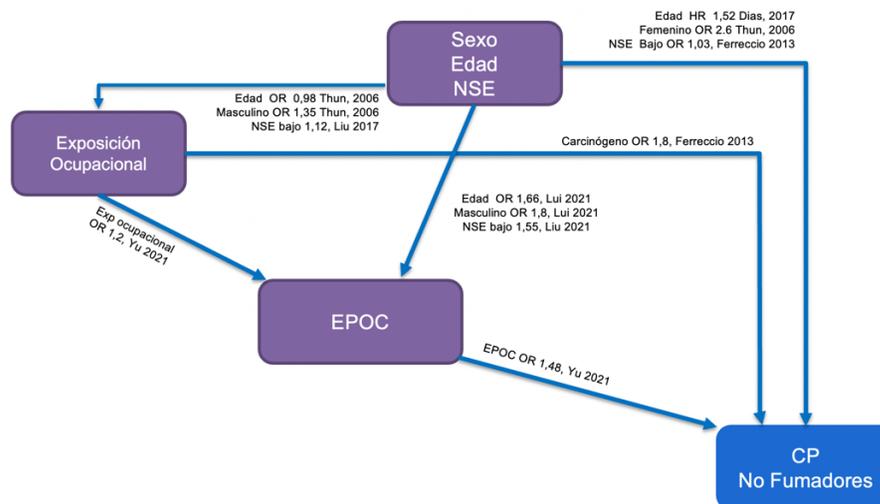
Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CP: Cáncer de pulmón; NSE: Nivel Socioeconómico; OR: Odds ratio; HR: Hazard ratio.

**Figura 2** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ambiental y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.



Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CP: Cáncer de pulmón; NSE: Nivel Socioeconómico; OR: Odds ratio; HR: Hazard ratio.

**Figura 3** Diagrama causal entre antecedentes sociodemográficos, exposición ocupacional y cáncer de pulmón en no fumadores. Norte de Chile, 2007 - 2010.



Abreviaciones: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CP: Cáncer de pulmón; NSE: Nivel Socioeconómico; OR: Odds ratio; HR: Hazard ratio.

La figura 1 evidencia todas las exposiciones y outcomes analizados. Para comprender mejor los diversos factores de riesgo estudiados y el cáncer de pulmón, se ha dividido la figura 1 según factores ambientales y ocupacionales.

En la figura 2 se muestra la asociación entre la exposición ambiental y el cáncer de pulmón en no fumadores. La variable exposición ambiental incluye agentes como exposición pasiva a humo de tabaco en la niñez y adultez y exposición a arsénico en agua potable. Tanto la variable sexo, edad son variables de confusión. Respecto a la variable sexo, existe una mayor proporción de mujeres expuestas a humo de tabaco (cónyuges de fumadores) y consumidoras de agua potable, así como, una mayor proporción reportada de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras. Por otra parte, la edad se relaciona directamente con ambas variables en la ruta de asociación causal, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en no fumadores, así como mayor probabilidad de exposición al ambiente (tiempo dependiente). Finalmente, el nivel socioeconómico bajo se relaciona directamente tanto con la exposición a humo de tabaco pasivo, así como el cáncer de pulmón en no fumadores. La variable EPOC, es un intermediario en el grafo causal, donde la exposición ambiental podrían estar asociadas con la presencia de EPOC y este a su vez, causante del cáncer de pulmón en no fumadores. Respecto a la variable edad, ésta se relaciona directamente con ambas variables en la ruta de asociación causal, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en no fumadores, así como mayor probabilidad de EPOC sobre los 45 años (*Relaciones explicadas en ítem: Marco teórico*).

Mientras que, la figura 3 muestra la exposición ocupacional y el desarrollo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores. La exposición ocupacional incluye agentes carcinógenos reconocidos como tipo 1 por la IARC como: sílice, asbesto, arsénico inhalado, cadmio, cromo, carbón, níquel, hollín, pesticidas, radón, berilio, además, la ocupación minera. Al igual que la relación causal anterior, el sexo y edad son variables de confusión. Respecto a la variable sexo, existe una mayor proporción de hombres con ocupaciones como la

minería que generan mayor exposición a agentes carcinógenos, mientras que, una menor proporción de varones con cáncer pulmonar no fumadores. Por otra parte, la edad se relaciona directamente con ambas variables, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en no fumadores, así como mayor probabilidad de exposición ocupacional (tiempo dependiente), mientras que, un menor nivel socioeconómico se relaciona mayor proporción de labores ocupacionales relacionadas con minería. Al igual que en la figura 2, la variable EPOC, es un intermediario en el grafo causal, donde la exposición ambiental y ocupacional, podrían estar asociadas con la presencia de EPOC y este a su vez, causante del cáncer de pulmón en no fumadores. Respecto a la variable edad, ésta se relaciona directamente con ambas variables en la ruta de asociación causal, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en no fumadores, así como mayor probabilidad de EPOC sobre los 45 años (*Relaciones explicadas en ítem: Marco teórico*).

## **7. ESTRATEGIA METODOLÓGICA**

### **7.1 Estudio original**

El estudio actual se basó en el estudio de caso control en la I y II región del Norte de Chile, en que se evaluó la asociación de la exposición a arsénico en agua potable y diversos cánceres, incluyendo el cáncer de pulmón, durante los años 2007 a 2010 (24).

La población y zona, se seleccionó debido a la alta exposición a arsénico natural contenido en el agua de río de las montañas aledañas (860 µg/L), tales concentraciones derivaron en el suministro de agua de la ciudad de Antofagasta. En el año 1978 se realizó la instalación de una planta de tratamiento que logró la reducción a menos de 10 µg/L hasta la actualidad. Adicionalmente, en la zona norte de Chile la minería es la principal ocupación, donde se extraen cobre y otros minerales, provocando la exposición ocupacional a una amplia variedad de agentes carcinógenos reconocidos (69).

### **7.2 Estudio actual**

#### **7.2.1 Diseño metodológico**

La estrategia es un diseño de casos y controles prospectivo, que se analizó retrospectivamente, basado en el estudio original (24).

#### **7.2.2 Lugar de estudio**

Se utilizaron los datos recolectados en este estudio entre los años 2007 – 2010. El área de estudio comprendió dos regiones contiguas del norte de Chile (I y II) con una población total de 922.579 sujetos.

#### **7.2.3 Población y muestra**

La población es estudio son sujetos con cáncer de pulmón no fumadores.

La muestra analizada se conforma por sujetos no fumadores, de los cuales 59 corresponden a casos de cáncer de pulmón no fumadores, residentes del área de estudio; mayores de 25 años; con diagnóstico de cáncer primario de pulmón entre octubre de 2007

y diciembre de 2010; y 242 controles sin cáncer y sin exposición a tabaco, seleccionados aleatoriamente del registro electoral chileno, pareados con los casos según sexo y edad  $\pm$  5 años, en una relación 1:4, obteniendo una n total de 301 sujetos. Con esta muestra se esperaba obtener una potencia estadística mayor al 80%, sin embargo, en el análisis *a posteriori*, se determinó una potencia estadística del 78%, según tamaño del efecto de la exposición a arsénico acumulado de 23% en casos y 36% en controles, para una muestra pareada.

Para contextualizar la muestra seleccionada del estudio original, se realizó una distribución contrastada con el estudio actual (Anexo 1). Se observa que la proporción de mujeres con cáncer de pulmón en el estudio original es de 30%, proporción que aumenta considerablemente en el sub-estudio actual, hasta un 68%.

#### **7.2.4 Potencia**

Se espera una potencia estadística del 80%, sin embargo, en un análisis *post hoc*, se calculó una potencia del 76%

#### **7.2.5 Variables**

##### **7.2.5.1 Cáncer pulmonar:**

Variable dependiente o de resultado es el cáncer pulmonar, confirmado por clínica, biopsia o scanner.

##### **7.2.5.2 Antecedentes sociodemográficos**

Los antecedentes sociodemográficos fueron recolectados de una entrevista individual mediante un cuestionario estandarizado, que incluye información específica de sexo, edad (categorizada en tramos: 0 a 49 años, 50 a 69 años y mayores de 70 años), comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, obesidad (valorada como IMC  $30 \text{ Kg/m}^2$ ), nivel socioeconómico (bajo, medio, alto).

### 7.2.5.3 Exposiciones ocupacionales y ambientales

Los antecedentes de exposiciones ocupacionales y ambientales fueron recolectados de una entrevista individual mediante un cuestionario estandarizado, se incluye la ocupación minera, exposición humo de tabaco ambiental en niñez y adultez, exposición a arsénico en agua potable, a vapores, fibra de vidrio, sílice, polvo, acrílico, asbesto, berilio, cadmio, cromo, humo de cocina, zinc, níquel otros gases, radón, hollín, benceno, tricolor etileno y pesticidas.

#### 7.2.5.3.1 Arsénico en agua potable:

La exposición a arsénico en agua potable fue evaluada de la siguiente forma: a cada sujeto se le asignó una medida de concentración de arsénico, según su ciudad de residencia. Tal medida se imputó por cada año de vida del sujeto. Las medidas de concentración de arsénico en agua fueron recolectadas de información proporcionada por agencias gubernamentales y estudios previos (24).

Las concentraciones anuales de arsénico en el agua potable se utilizaron para desarrollar los siguientes índices de exposición individual: concentración de arsénico al nacimiento, concentración promedio de arsénico durante toda la vida, mayor concentración promedio de arsénico en periodos de 1, 5 y 20 años y concentración total de arsénico acumulado durante la vida (calculada por la suma de promedios anuales). Para las métricas de exposición se utilizaron diferentes periodos de descuento a partir de la fecha de la encuesta (5, 20 y 40 años) para analizar la latencia de la exposición.

Además, se categorizaron las métricas según la concentración máxima de arsénico permitida en Chile e internacionalmente (0 a 10  $\mu\text{g/L}$  y 10  $\mu\text{g/L}$ ), esto para las métricas de concentración de arsénico al nacimiento, concentración promedio de arsénico durante toda la vida, mayor concentración promedio de arsénico en periodos de 1, 5 y 20 años con los descuentos respectivos. Para la concentración total de arsénico acumulado durante la vida, se categorizó según el percentil 75 y 90 de cada métrica.

### 7.3 Datos perdidos

Debido a que todos los participantes incluidos en el estudio contaban con la información de sus variables principales y confundentes tales como: caso y controles de cáncer de pulmón, edad y sexo; además de exposición a arsénico durante la vida y obesidad, se incluyó el 100% de la muestra.

Sin embargo, algunas variables mostraron un menor índice de reporte las variables EPOC, TBC tenían menos del 2% de datos faltantes por lo cual se incluyeron las variables.

Por otra parte, las variables ocupación minera, exposiciones ocupacionales como arsénico inhalado, benceno, níquel, asbesto, sílice, carbón y hollín tenían entre un 20 – 25% de datos faltantes, por lo cual se incluyeron en el análisis y sus resultados fueron discutidos Finalmente, la exposición a humo de tabaco pasivo en la niñez y adultez reportaron un importante porcentaje de datos faltantes, 67% y 82%, respectivamente, por lo que se decidió analizar y excluir del modelo (Anexo 2 y 3).

### 7.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de los sujetos por grupos según naturaleza de las variables, donde las variables categóricas se muestran en frecuencia y porcentaje, mientras que, las cuantitativas en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según corresponda. La normalidad de las variables se realizó mediante prueba de Shapiro-Wilks ( $p < 0,05$ ). La comparación de grupos se llevó a cabo con prueba exacta de Fisher, Chi 2, Mann-Whitney Wilcoxon, ó T de Student según corresponda.

Para el análisis de causalidad, se realizó una estimación de riesgo de cáncer pulmonar no tabáquico y los diversos factores de riesgo. Para lo cual en una primera etapa se desarrolló un modelo de regresión logística condicional, pareado por sexo y edad, basado en los diagramas de relación causal. Luego las variables significativas se incorporaron en un

último modelo logístico condicional. En todos los modelos de regresión logística se reportaron los odds ratios (OR) con intervalos de confianza de 95%. Para priorización de las variables en el modelo definitivo, se utilizó Bayesian Information criterion (BIC).

Finalmente, se realizará calculo de riesgo atribuible según fórmula de Coughlin y cols (91).

La significación estadística se estableció en  $\alpha = 0,05$  en todos los análisis. Los análisis de datos se realizó Stata 15 SE (Stata Corp LLC, College Station, TX. USA.).

## **7.5 Ética**

### **7.5.1.1 Consentimiento informado**

Se realizó dispensa de consentimiento informado mediante el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

La base de datos otorgada por el equipo de investigación de casos y controles en el Norte de Chile se entregó sin la identificación del sujeto estudiado para resguardar la confidencialidad de los datos.

### **7.5.1.2 Consideraciones éticas:**

Según las pautas éticas de investigación en humanos, el objetivo principal de la investigación clínica es generar conocimiento generalizable, que sirva para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humano, en tal contexto, los requisitos para que la investigación actual sea considerada éticamente correcta, se definen a continuación (92):

#### **7.5.1.2.1 Valor:**

La investigación de cáncer de pulmón en no fumadores sigue siendo un área no tan explorada, debido a la alta tasa de tabaquismo en el mundo, por lo cual, los resultados del

estudio podrían conducir a mejorar la pesquisa de esta patología, promover la creación de políticas públicas que prevenir futuras exposiciones a elementos nocivos. Cabe destacar que la investigación fue descriptiva y retrospectiva, sin ninguna intervención médica.

#### **7.5.1.2.2 Validez científica:**

Para asegurar la validez científica del estudio actual, se precisa claramente el objetivo e hipótesis del estudio, utilizando métodos y prácticas seguras ampliamente aceptadas. Cabe destacar, que este estudio es anidado en un estudio original, siguiendo las mismas normas revisadas y aceptadas por el comité de ética de la Universidad Católica.

#### **7.5.1.2.3 Selección equitativa del sujeto:**

La selección de los sujetos fue en base a los criterios de inclusión de los casos de cáncer de pulmón no fumadores, mientras que, los controles fueron seleccionados aleatoriamente por el registro electoral chileno y se parearon con los casos según sexo y edad  $\pm$  5 años, sin restricciones por raza, nivel socioeconómico o edad, justificando el principio de equidad distributiva.

#### **7.5.1.2.4 Proporción favorable de riesgo – beneficio:**

En el estudio actual, los beneficios potenciales son especialmente a la sociedad. Debido a que es un estudio de casos y controles, la población ya estuvo expuesta a diversos agentes nocivos, por lo tanto, los riesgos fueron sobrellevados por todos los individuos incluidos en el estudio. Los resultados serán en gran medida para la sociedad y futuros sujetos que podrían estar expuestos a estos agentes. Los sujetos no fueron expuestos a ningún agente nocivo para el estudio, sino que se evaluó de forma retrospectiva, como se señala en la metodología.

#### **7.5.1.2.5 Evaluación independiente:**

Para reducir el impacto potencial de este tipo de prejuicios, la investigación fue estudiada en diversas oportunidades por un tercero (EB), no afiliado al estudio, quien revisó desde

el marco teórico, metodología, resultados y discusión, haciendo sugerencias para mejoras. Además, de una segunda revisión por la Dra. Ferreccio, autora del estudio original y tutora de la investigación actual.

#### **7.5.1.2.6** Consentimiento informado:

Cada sujeto que ingresó al estudio primario contaba con consentimiento informado firmado, autorizando su participación en el estudio voluntariamente. En el consentimiento informado se explicitó el propósito de la investigación, riesgos y beneficios potenciales, además, del retiro voluntario del estudio cuando lo estime conveniente.

#### **7.5.1.2.7** Respeto a los sujetos inscritos:

No se realizó ninguna medición o entrevista previa a la firma y aceptación del consentimiento informado, el cual explicitaba el abandono voluntario en cualquier periodo del estudio, además, de los beneficios y riesgos potenciales.

Para la identificación del individuo, se generó una codificación, el cual era conocido sólo por el metodólogo del estudio inicial. Para el estudio actual, la base de datos fue otorgada codificada, sin datos de nombre, RUT u otro tipo de identificación, esto con el objetivo de proteger la identificación del sujeto.

## 8. RESULTADOS

Para contextualizar el origen de muestra estudiada, se realizó una distribución según sexo, exposición a arsénico y EPOC. En primer lugar, se observa que con cáncer de pulmón expuestas a arsénico en agua potable y EPOC tienen un OR para cáncer de pulmón de 2,7, mientras que, las mujeres con cáncer sólo expuestas a EPOC tienen un OR para cáncer de pulmón de 2,9. Por lo tanto, la exposición conjunta de arsénico y EPOC se asocia a un riesgo mayor de cáncer que sólo la exposición a EPOC, sin embargo, son valores crudos para comprender la distribución de la muestra estudiada. Además, tal distribución se mantiene en menor magnitud en la población de sexo masculino con cáncer de pulmón (Tabla 1).

El estudio incluyó 301 sujetos no fumadores, 59 de ellos fueron casos de cáncer de pulmón (19,6%) y 242 controles sin cáncer (80,4%). De los casos, 68% fueron de sexo femenino con una media de edad de  $67 \pm 1,4$  años, siendo 94% de los casos mayores 50 años, mientras que, los controles 44% fueron de sexo femenino con una media de edad de  $68 \pm 0,74$  años, ambos evidencian una tendencia incremental a mayor edad. Tanto la edad, nivel socioeconómico y la obesidad no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el sexo femenino mostró ser 2,61 veces mayor en los casos de cáncer de pulmón no fumadores (OR crudo 2,61; IC 95% 1,43 – 4,76;  $p < 0,05$ ) (Tabla 2).

Por otra parte, se observa una mayor proporción de sujetos con EPOC (12% versus 2%), el cual se asocia con un incremento de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores de 7,43 veces (OR crudo 7,43; IC 95%. 2,23 – 24,77;  $p < 0,05$ ). Asimismo, la exposición a arsénico en agua potable muestra una mayor proporción de sujetos expuestos a altas concentraciones del agente carcinógeno (35% versus 23%) (OR crudo 1,87; IC 95%. 1,01 – 3,46;  $p < 0,05$ ).

Finalmente, las exposiciones ocupacionales evidencian un exceso de riesgo no significativo con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores (Tabla 2).

Al realizar un modelo estadístico condicional univariado, pareado por edad y sexo, se evidencia que el EPOC se asocia significativamente con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores con un OR 9,38 (IC 95% 2,63 – 33,48;  $p < 0,05$ ), al igual que la exposición a altas concentraciones de arsénico en agua potable con un OR de 2,08 (IC 95% 1,04 – 4,14) (Tabla 3). Sin embargo, tras la realización de un análisis condicional multivariado, sólo el EPOC se asocia significativamente con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, con un OR 8,66 ajustado por exposición a arsénico acumulado y pareado por edad y sexo (Tabla 3). Otras exposiciones ocupacionales y ambientales no demostraron una asociación con el cáncer de pulmón.

Finalmente, al realizar el cálculo del riesgo atribuible según la fórmula de Coughlin, se estima un riesgo atribuible para EPOC en cáncer de pulmón en sujetos no fumadores de 10% en comparación con un 16% para la exposición a arsénico acumulado en agua potable (Anexo 4).

**Tabla 1:** Distribución de la muestra según, sexo, exposición a arsénico, EPOC. Norte de Chile, 2007 - 2010.

VARIABLES	EXPOSICION A ARSÉNICO (N=76)			NO EXPOSICION A ARSÉNICO (N=225)		
	EPOC n=6 (7,9%)	NO EPOC n=70 (92,1%)	OR CP EXPUESTOS EPOC + AS <sup>a</sup>	EPOC n=8 (3,5%)	NO EPOC n=217 (96,4%)	OR CP EXPUESTOS EPOC <sup>a</sup>
MUJERES (153)						
No cáncer (108)	0	29	1	1	78	1
<b>Cáncer (40)</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>21,7 (1,02 – 459)</b>	<b>1</b>	<b>27</b>	<b>2,9 (0,1 – 47,8)</b>
HOMBRES (148)						
No cáncer (134)	0	26	1	5	103	
<b>Cáncer (19)</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>28,5 (1,3 – 624)</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>2,3 (0,2 – 21,7)</b>
TODOS						
No cáncer (N)	0	55	1	6	181	1
Cáncer (N)	6	15	46,5 (2,4 – 872)	2	36	1,6 (0,3 – 8,6)
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>70</b>		<b>8</b>	<b>217</b>	

a. OR IC 95%: Odds Ratio Intervalo de Confianza crudo. Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva; CP: cáncer de pulmón.

**Tabla 2:** Características sociodemográficas y exposiciones ocupacionales – ambientales de los controles y los casos de cáncer de pulmón **en población no fumadora**, Norte de Chile. 2007 – 2010.

Variable	Controles (n=242)	Cáncer Pulmón (n=59)	OR Crudos <sup>a</sup> (95%)
<b>Factores Sociodemográficos</b>			
Femenino	108 (44,6%)	40 (67,8%)	2,61 (1,42 – 4,79)
Edad			
0 – 49 Años	14 (5,7%)	3 (5,1%)	1
50 – 69 Años	103 (42,5%)	29 (50%)	1,14 (0,30 – 4,38)
> 70 Años	125 (51,6%)	26 (44,8%)	1,45 (0,79 – 2,64)
Nivel socioeconómico			
Bajo	99 (40,9%)	26 (44,1%)	1
Medio	71 (29,3%)	21 (35,5%)	1,12 (0,58 – 2,15)
Alto	72 (29,7%)	12 (20,3%)	0,63 (0,30 – 1,34)
<b>Comorbilidades</b>			
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	23 (9,5%)	4 (6,7%)	0,56 (0,18 – 1,72)
EPOC	6 (2,4%)	7 (12,1%)	7,43 (2,23 – 24,77)
Tuberculosis	4 (1,6%)	1 (1,7%)	0,94 (0,06 – 8,79)
<b>Exposiciones Ambientales</b>			
Humo De Tabaco Niñez	70 (86,4%)	13 (76,5%)	2,64 (0,66 – 10,50)
Humo De Tabaco Adultez	36 (80%)	5 (55,5%)	3,15 (0,61 – 16,09)
<b>As Acumulado sin Descuento <sup>c</sup></b>			
0 – 10118 µg/L	187 (77%)	38 (64%)	1
> 10118 µg/L	55 (23%)	21 (36%)	1,87 (1,01 - 3,46)
<b>As Acumulado Descuento 5años <sup>c</sup></b>			
0 – 9936 µg/L	188 (78%)	38 (64%)	1
> 9936 µg/L	54 (22%)	21 (36%)	1,92 (1,04 - 3,55)
<b>As Acumulado Descuento 20 años <sup>c</sup></b>			
0 - 9370 µg/L	188 (78%)	38 (64%)	1
> 9370 µg/L	54 (22%)	21 (36%)	1,92 (1,04 - 3,55)
<b>As Acumulado Descuento 40 años <sup>c</sup></b>			
0 – 6750 µg/L	184 (76%)	39 (68%)	1
> 6750 µg/L	55 (23%)	19 (32%)	1,62 (0,87 - 3,04)
<b>Exposiciones Ocupacionales</b>			
Sílice	33 (17%)	4 (13,3%)	1,79 (0,47 – 6,74)
Arsénico Inhalado	4 (2%)	1 (3%)	3,30 (0,31 – 34,7)
Asbesto	10 (5,1%)	1 (3%)	1,17 (0,12 – 10,76)
Benceno	3 (1,5%)	1 (3,5%)	5,02 (0,44 – 56,27)
Carbón o Coke	24 (12,4%)	2 (6,6%)	1,05 (0,20 – 5,38)
Níquel	3 (1,5%)	1 (3%)	4,16 (0,37 – 46,52)
Hollín	15 (7,7%)	2 (6,6%)	1,57 (0,29 – 8,29)
Ocupación Minera	36 (17,2%)	3 (9,6%)	0,81 (0,19 – 3,47)

a. OR IC 95%: Odds Ratio Intervalo de Confianza, referencia controles no fumadores. \*Pareado por sexo y edad, b. Estimado de auto-reporte de talla y el peso 20 años. c. Exposición total acumulada de arsénico a lo largo de toda la vida del sujeto hasta el diagnóstico (casos) o verificación (controles). Las categorías se realizaron según percentil 75. Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal; NSE: Nivel Socioeconómico.

**Tabla 3:** Cáncer de pulmón en no fumadores y factores sociodemográficos, ocupacionales y ambientales. Modelo logístico condicional\* Norte de Chile, 2007 – 2010.

Variable	Primer modelo OR <sup>a</sup> (IC 95%)	Segundo modelo OR <sup>a</sup> (IC 95%)
<b>Factores Sociodemográficos</b>		
Obesidad (IMC >30 Kg/M <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	0,52 (0,16 – 1,69)	
EPOC	9,38 (2,63 – 33,48)	8,66 (2,39 – 31,40)
Nivel Socioeconómico		
Bajo	1	
Medio	1,06 (0,54 – 1,07)	
Alto	0,61 (0,27 – 1,36)	
<b>Exposiciones Ambientales</b>		
Humo De Tabaco Niñez	0,09 (0,01 – 0,90)	
Humo De Tabaco Adulterez	0,39 (0,03 – 4,43)	
As Acumulado sin Descuento <sup>c</sup>		
0 – 10118 µg/L	1	1
> 10118 µg/L	2,08 (1,04 - 4,14)	1,81 (0,87 – 3,76) <sup>d</sup>
As Acumulado Descuento 5años <sup>c</sup>		
0 – 9936 µg/L	1	
> 9936 µg/L	2,19 (1,09 - 4,41)	
As Acumulado Descuento 20 años <sup>c</sup>		
0 – 9370 µg/L	1	
> 9370 µg/L	2,19 (1,09 - 4,41)	
As Acumulado Descuento 40 años <sup>c</sup>		
0 – 6750 µg/L	1	
> 6750 µg/L	1,73 (0,87 - 3,45)	
<b>Exposiciones Ocupacionales</b>		
Sílice	1,29 (0,21 – 5,36)	
Arsénico Inhalado	3,93 (0,33 – 46,43)	
Asbesto	1,04 (0,10 – 10,74)	
Benceno	2,00 (0,16 – 23,86)	
Carbón o Coke	1,17 (0,22 – 6,05)	
Níquel	7,48 (0,46 – 119,82)	
Hollín	1,78 (0,29 – 10,85)	
Ocupación Minera	1,16 (0,21 – 6,41)	

a. OR IC 95%: Odds Ratio Intervalo de Confianza, referencia controles no fumadores. \*Pareado por sexo y edad, b. Estimado se auto-reporte de talla y el peso 20 años. c. Exposición total acumulada de arsénico. Las categorías se realizaron según percentil 75. d. Modelo seleccionado según BIC. Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal.

## 9. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en Chile realizado para documentar la relación entre el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores y antecedentes sociodemográficos, exposiciones ocupacionales y ambientales. Los hallazgos sugieren que la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pareado por edad y sexo, aumenta 8,6 veces el riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores.

Dentro de los factores de riesgo analizados, en la variable sexo, las mujeres no fumadoras muestran un riesgo mayor de desarrollar cáncer de pulmón con un OR crudo de 2,61 ( $p < 0.05$ ), similar a lo reportado en otros estudios (15), esta distribución se encuentra particularmente en países de Asia oriental como China (93). Proporcionalmente hay más mujeres que hombres de 60 años o más que nunca han fumado, y este predominio femenino aumenta con la edad (18).

Al igual que otros los tipos de cánceres, el riesgo de cáncer de pulmón aumenta con la edad, Samet y cols., en un estudio que reúne datos de una cohorte en Estados Unidos (*Estudios de Prevención del Cáncer I (CPS-I) y II (CPS-II), de la Sociedad Estadounidense del Cáncer*), muestra un aumento relacionado con la edad en las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón entre hombres y mujeres blancos, de 40 a 84 años no fumadores (51). Se han informado patrones de edad similares entre quienes nunca fumaron de diferentes razas como blancos, japoneses y afroamericanos (94, 95). En la muestra estudiada, la tendencia de cáncer de pulmón en no fumadores es proporcional a la edad de los casos, con una media de edad de 67 años, sin embargo, sobre los 70 años, la tendencia se mantiene, esto es probablemente por la alta mortalidad de los sujetos con cáncer y/o la baja sobrevivencia. Cabe destacar que en nuestro estudio no se pudo realizar un análisis más exhaustivo de la asociación del sexo y edad con el cáncer de pulmón en no fumadores debido a que la muestra estaba pareada por edad y sexo.

Al igual que estudios previos, nuestros resultados no evidencian asociación significativa entre el nivel socioeconómico y el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores (24, 40).

Respecto a las comorbilidades y la relación con el cáncer de pulmón en no fumadores, al igual que otros estudios, no se ha podido determinar la relación clara entre el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores y el exceso de índice de masa corporal (95), sin embargo, algunos autores, han estimado que entre el 15% y el 20% de todas las muertes por cáncer en los no fumadores estadounidenses están relacionadas con el exceso de peso. Los mecanismos propuestos para esa hipótesis relacionan la obesidad y el cáncer con el mecanismo de resistencia a la insulina, estrés oxidativo, secreción alterada de adipocinas, aumento de compuestos similares a los estrógenos circulantes e inflamación crónica (96). Por otra parte, la muestra estudiada estuvo expuesta a arsénico en agua potable, Steinmaus y cols, han proporcionan evidencia de que el arsénico y el IMC en exceso interactúan de una manera aditivamente para aumentar el cáncer relacionado con el arsénico, sin embargo, esa relación no se evidenció en la muestra estudiada (45).

Estudios previos han relacionado los antecedentes de enfermedad pulmonar y la asociación con el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores, incluida la tuberculosis, el asma, el enfisema y la EPOC. Algunos autores han demostrado que los sujetos con tuberculosis tienen un 50% de aumento de riesgo de cáncer de pulmón, sin considerar del hábito tabáquico (97). Hinds y cols., estudió el riesgo de cáncer de pulmón entre fumadores y no fumadores con tuberculosis y encontró que las mujeres no fumadoras con tuberculosis tenían aproximadamente 8 veces más riesgo de cáncer de pulmón, mientras que no hubo asociación entre las mujeres fumadoras (98). La muestra estudiada evidencia tal asociación, sin significación estadística, probablemente el reducido número de casos estudiados puede influir en los resultados.

A través de los diferentes análisis se encuentra que el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores es el EPOC, con efecto directo y mediador de

exposiciones ambientales y ocupacionales entre otras no medidas, con un incremento de riesgo de hasta 8,6 veces, mientras que, el segundo factor de riesgo más relevante sería la exposición a arsénico en agua potable, efecto mediado por el EPOC y posiblemente directo, con un. donde el riesgo atribuible al EPOC menor que la exposición a arsénico (10% y 16%, respectivamente). Este factor de riesgo no se puede descartar debido al tamaño muestral pequeño de este estudio, pudiendo influir en los resultados.

Actualmente, existen pocos estudios que respalden la asociación entre esta patología y el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores, esto asociado principalmente al bajo tamaño muestral de los estudios que se traduciría en un bajo poder estadístico, esto podría relacionarse con la alta prevalencia del hábito tabáquico. Por otra parte, los sujetos no fumadores raramente desarrollan esta enfermedad. En China, la exposición a combustión por carbón en interiores es causante de EPOC, prevalente en mujeres no fumadoras, algunos estudios han evidenciado un mayor riesgo de cáncer de pulmón en esta población (89).

El efecto directo del EPOC y el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores se basa en la plausibilidad de la asociación encontrada en esta muestra radica en los efectos inflamatorios de la patología en el tejido pulmonar. A su vez, la evidencia sugiere que la inflamación juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de pulmón (99 – 101), particularmente entre quienes nunca han fumado (83). La inflamación puede aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer como iniciador o promotor a través de una variedad de procesos, incluido el aumento de mutaciones genéticas, la señalización antiapoptótica y el aumento de la angiogénesis (102). Cabe destacar que, pese a que los sujetos reportaron la ausencia de hábito tabáquico, la definición actual de no fumador es aquel sujeto que ha fumado menos de cien cigarrillos durante toda su vida (9), por lo cual, esta definición podría influir levemente sobre los resultados.

Por otra parte, existe posibilidad de sesgo por causalidad reversa entre el EPOC y el cáncer de pulmón en no fumadores, debido a que la exposición se mide de forma retrospectiva, luego del diagnóstico de cáncer de pulmón en no fumadores, donde este evento, podría tener un efecto directo sobre el EPOC.

Al analizar la asociación entre cáncer de pulmón en no fumadores y las exposiciones ambientales se evidenció que, no hay asociación entre la exposición de humo de tabaco ambiental durante la niñez ni la adultez y el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores, evidenciando una asociación positiva no significativa, independientes de edad y sexo; tal asociación puede estar relacionada con el número pequeño de casos de cáncer de pulmón en no fumador. Contrario a los resultados, la evidencia actual ha relacionado el tabaquismo pasivo o involuntario con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, deriva en la plausibilidad biológica de la presencia de carcinógenos en el humo de tabaco y la falta de dosis umbral documentada para carcinógenos respiratorios en fumadores activos (103 – 104). Otros autores han reportado que los sujetos no fumadores expuestos a humo de tabaco pasivo por el cónyuge y en el lugar de trabajo tienen un exceso de riesgo del 23% y 27%, respectivamente, de cáncer de pulmón (105).

Por lo tanto, los datos sugieren que el efecto de estos cancerígenos se materializaría a través de la EPOC, la que se transforma en un potencial factor de riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, incluso más potente que en fumadores.

Sin embargo, existen preocupaciones metodológicas específicas debido a la posibilidad de sub-clasificación de los sujetos no fumadores como no fumadores, la inexactitud en la clasificación del estado de exposición al humo de tabaco en el periodo de adultez - niñez resultando en sesgo de información y recuerdo. Al realizar un análisis de los datos faltantes, se evidencia que, la mayor proporción de sujetos sin reporte de la información son más mujeres, de mayor edad y más obesos, tales características podrían sobreestimar la relación entre la exposición al humo de tabaco en el periodo de adultez – niñez y el

cáncer de pulmón en no fumadores, debido a que, la literatura ha reportado estos factores de riesgo predominantes en la patología señalada (15, 51).

En la muestra estudiada no se logró evidencia una asociación significativa entre la exposición a arsénico y el cáncer de pulmón, sin embargo, la mayor parte del efecto de esta exposición sería mediada a través del EPOC.

Pese a la amplia investigación actual en cáncer, se sabe poco sobre el periodo de latencia, desde el comienzo de un peak de exposición a arsénico y el mayor riesgo de cáncer (106, 107). La muestra analizada, expuesta a un peak agudo de concentraciones de arsénico en agua, permite la construcción de patrones de tiempo de mortalidad longitudinales que pueden usarse para investigar los periodos de latencia asociados con enfermedades causadas por la exposición al arsénico, incluido el cáncer (108).

Algunos estudios han reportado que el periodo de latencia es de aproximadamente 25 años, con un rango de 10 a 56 años, teniendo el tabaco un efecto sinérgico (109). Ferreccio y cols., reportan riesgos de cáncer de pulmón y vejiga de cuatro a siete veces más altos en sujetos con alta exposición a arsénico en los años 1970, en promedio 38 años antes del diagnóstico de cáncer, en contraste con personas de baja exposición (110). Tales resultados, son congruentes con el patrón que sigue la muestra.

Al igual que las exposiciones ambientales, no se logró demostrar un efecto directo entre la exposición a carcinógenos ocupacionales y el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, sino más bien, a través del EPOC. Sin embargo, la literatura evidencia que las exposiciones ocupacionales a diversos agentes carcinógenos como sílice, arsénico inhalado, asbesto, cromo, benceno, carbón, níquel y hollín se relacionan con el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, sin significancia estadística. La proporción de la muestra expuesta a labores ocupacionales como la minería es baja (9,6%), lo cual puede afectar directamente estas asociaciones. La evidencia actual, ha demostrado que la exposición a agentes carcinógenos laborales o en industrias específicas se relaciona con el cáncer de

pulmón en sujetos no fumadores, sin embargo, pocos estudios tienen información cuantitativa confiable sobre la intensidad de la exposición o exposición acumulada en el tiempo (46, 47).

Actualmente, se ha demostrado constantemente un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los trabajadores expuestos al asbesto, arsénico y sílice. Los resultados de la exposición a otros carcinógenos pulmonares ocupacionales conocidos o sospechados entre quienes nunca han fumado son escasos. En general, los hallazgos sobre los factores de riesgo ocupacional en no fumadores son paralelos a los de los fumadores, aunque la medida de la magnitud de la interacción del tabaquismo se complica por el pequeño número de casos de cáncer de pulmón entre nunca fumadores incluidos en la mayoría de los estudios (51). Agentes como el radón, pesticidas, cadmio, berilio se han estudiado como factores de riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores (24, 57, 74, 111, 112). Sin embargo, la muestra estudiada no reportó exposición a esos agentes cancerígenos.

Las limitaciones del estudio se relacionan principalmente con la baja proporción de casos de cáncer de pulmón no fumadores, limitando la posibilidad y el valor del análisis para comparaciones. Por otra parte, tanto el reporte como la magnitud de las exposiciones ocupacionales y ambientales pueden estar sesgados, debido a la complejidad de cuantificar e identificar la exposición. Además, la definición de no fumador incluye a sujetos que han fumado menos de cien cigarrillos en su vida, pese la cantidad escasa, se desconoce si esta exposición puede relacionarse con los resultados. Se sugiere incorporar el estudio de otros factores de riesgo como factores genéticos y hormonales, entre otros.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentra que, es el primer estudio en Chile realizado para documentar la relación entre el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores y los diversos factores de riesgos. De los múltiples análisis se encontró un sólido factor de riesgo con un incremento de 8 veces el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón en sujetos

no fumadores y finalmente, la totalidad de la muestra tuvo registro de la exposición a arsénico con asignación individual.

Los resultados de este estudio indican que los sujetos residentes del Norte de Chile, no fumadores con EPOC, deberían ser considerados para un tamizaje de cáncer de pulmón. Por otra parte, debido al impacto significativo del cáncer de pulmón en no fumadores, se justifica la investigación centrada en los factores genéticos y ambientales asociados con esta enfermedad, en poblaciones cuidadosamente definidas y ampliamente caracterizadas. La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en no fumadores se ha mantenido constante en Estados Unidos, actualmente, representa un problema de salud, por lo cual, es importante determinar los factores de riesgos involucrados en el proceso para poder intervenir de forma temprana y prevenir el desenlace de esta patología.

## **10. CONCLUSIÓN**

Los hallazgos sugieren que presencia de enfermedad pulmonar obstructiva aumentan en 8,6 veces el riesgo el riesgo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, pareado por edad y sexo y exposición a arsénico. Tanto las exposiciones ambientales como ocupacionales no fueron suficientes para explicar el cáncer de pulmón en sujetos no fumadores, sin embargo, su efecto se materializaría a través del EPOC, la que se transforma en un potencial factor de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores, incluso más potente que en fumadores.

## 11. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud de Chile. (2018). “Plan Nacional de Cáncer 2018 – 2028”.
2. Ministerio de Salud de Chile. (2018). “Plan Nacional de Cáncer 2018 – 2028”.
3. Ministerio de Salud Gobierno de Chile (2008). Informe final estudio de carga y carga atribuible. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, y Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud.
4. Ministerio de Salud de Chile. (2016). “Estrategia Nacional de Cáncer. Documento para Consulta Pública”.
5. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Estrategia Nacional de Salud. Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la década 2011 – 2020.
6. Ferlay J, et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015.
7. Sun, S., Schiller, J. & Gazdar, A. (2007). Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer* 7, 778–790
8. U.S. Center for Disease Control. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses, United States, 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54:625
9. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Snedecor SM, Mehringer AM. Defining a never-smoker: results from the non-smokers survey. *Addict Behav.* 2004 Aug;29(6):1149-54.
10. Allemani, Claudia et al. 2018. “Global Surveillance of Trends in Cancer Survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of Individual Records for 37 513 025 Patients Diagnosed with One of 18 Cancers from 322 Population-Based Registries in 71 Countries.” *The Lancet* 391(10125):1023–75.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States 1997–2001. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2005;54(25):625–628.

12. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 99-106.
13. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 83. Lyons: International Agency for Research on Cancer (in press).
14. Thun MJ, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. 2008. *PLoS Med*.5(9): e185.
15. Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, et al. Incidence of lung cancer in a large cohort of nonsmoking men from Sweden. *Int J Cancer* 2001; 94: 591-3.
16. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, Schwartz AG, Vahakangas KH, Samet JM. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(18):5646–5661.
17. DEIS - Departamento de Estadísticas e Información en Salud. 2018. “Serie de Defunciones, Mortalidad Cruda, Mortalidad Ajustada Por Tumores Malignos Seleccionados Según Sexo y Región, Chile 2000-2015.” Ministerio de Salud. August 28, 2018 (<http://www.deis.cl/estadisticas-mortalidad/>).
18. Thun, Michael J., S. Jane Henley, and William D. Travis. 2017. “Lung Cancer.” P. 61 in Schottenfeld and Fraumeni *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press. Retrieved
19. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*.2007; 25:472–8
20. Henschke CI, Miettinen OS. Women’s susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands). 2004; 43:1–5.
21. World Health Organization (WHO). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. 2nd ed. WHO; 2018. Accessed December 2, 2020.
22. Palma I, et al. (2010). Cáncer de pulmón en no fumadores. *Rev Am Med Resp* 2010; 3: 121-131.

23. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70:460-479.
24. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, Benítez H, Parra R, Acevedo J, Smith A, Liaw J, Steinmaus C. Arsenic, Tobacco Smoke and Occupation. Association of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology* 2013;24: 898–905
25. Ferreccio C, González C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 2000 Nov;11(6):673-9.
26. Doll R. The age distribution of cancer: implications for models of carcinogenesis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* 1971;134(2):133–166.
27. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98(10):691–699.
28. Medina L, Ernesto, & Kaempffer R, Ana M. (2001). Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Revista médica de Chile*, 129(10), 1195-1202.
29. Thun MJ, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med.* 2008;5(9):e185
30. McCarthy, W. J., Meza, R., Jeon, J., & Moolgavkar, S. H. (2012). Chapter 6: Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis*, 32 Suppl 1(Suppl 1), S69–S84.
31. Toh CK, Lim WT. Lung cancer in never-smokers. *J Clin Pathol.* 2007; 60(4):337-40.
32. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer.* 2005; 93:825–833.
33. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *Journal of the National Cancer Institute.* 1963; 30:289–312.

34. Brownson RC, Alavanja MC, Caporaso N, Berger E, Chang JC. Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol.* 1997; 26:256–263.
35. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8:1065–1069.
36. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:554–562.
37. Hsiung CA, et al. The 5p15.33 locus is associated with risk of lung adenocarcinoma in never-smoking females in Asia. *PLoS Genet.* 2010;6(8) e1001051.
38. Landi MT, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85(5):679–691
39. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* Apr 3; 2008 452(7187):633–7.
40. Clément-Duchêne C, Stock S, Xu X, et al. Survival among Never-Smokers with Lung Cancer in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):58-66.
41. World Health Organization. Overweight and obesity. 2016
42. Secretan BL, Ph D, Scoccianti C, Ph D, Loomis D, Ph D. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. Vol. 375, *The New England Journal of Medicine.* 2016.
43. Guo L, Li N, Wang G, Su K, Li F, Yang L, Ren J, Chang S, Chen S, Wu S, He J, Dai M. [Body mass index and cancer incidence:a prospective cohort study in northern China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014 Mar;35(3):231-6. Chinese.

44. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, Jiao Y. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1162-9.
45. Steinmaus C, Castriota F, Ferreccio C, et al. Obesity and excess weight in early adulthood and high risks of arsenic-related cancer in later life. *Environ Res*. 2015;142:594-601.
46. Alberg A.J et al. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 132: 29S-55S
47. Driscoll T. GBD 2016 Occupational Carcinogens Collaborators. Global and regional burden of cancer in 2016 arising from occupational exposure to selected carcinogens: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup. Environ. Med*. 2020; 77:151–159.
48. Li N, Zhai Z, Zheng Y, Lin S, Deng Y, Xiang G, Yao J, Xiang D, Wang S, Yang P, Yang S, Xu P, Wu Y, Hu J, Dai Z, Wang M. Association of 13 Occupational Carcinogens in Patients With Cancer, Individually and Collectively, 1990-2017. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037530.
49. Thomas JL, Guo H, Carmella SG, et al. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in children exposed to secondhand or thirdhand tobacco smoke in their homes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2011;20:1213–21.
50. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: Disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2013).
51. Samet J, Avila-Tang E, Boffeta P, Hannan L. Lung cancer in never smokers: Clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009 September 15; 15(18): 5626–5645.
52. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int. J. Epidemiol*. 2007;36(5):1048–1059.
53. Veglia F, et al. Occupational exposures, environmental tobacco smoke, and lung cancer. *Epidemiology*. 2007;18(6):769–775.

54. Ministerio de Salud de Chile. (2018). Encuesta Nacional de Salud 2016 – 207. ([https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf))
55. Wang XR, Chiu YL, Qiu H, Au JS, Yu IT. The roles of smoking and cooking emissions in lung cancer risk among Chinese women in Hong Kong. *Ann. Oncol.* 2009;20(4):746–751.
56. WHO Report of the 2nd Meeting of the WHO International Radon Project? Geneve. 2006.
57. Gaskin J., Coyle D., Whyte J., Krewksi D. Global estimate of lung cancer mortality attributable to residential radon. *Environ. Health Perspect.* 2018
58. Darby S, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330(7485):223.
59. Albin M., Magnani C., Krastev S., Rapiti E., Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ. Health Perspect.* 1999
60. Darnton A.J., McElvenny D.M., Hodgson J.T. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann. Occup. Hyg.* 2006
61. Gariazzo, C., Binazzi, A., Alfò, M., Massari, S., Stafoggia, M., & Marinaccio, A. (2021). Predictors of Lung Cancer Risk: An Ecological Study Using Mortality and Environmental Data by Municipalities in Italy. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1896.
62. Li N, Zhai Z, Zheng Y, et al. Association of 13 Occupational Carcinogens in Patients With Cancer, Individually and Collectively, 1990-2017. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037530. Published 2021 Feb 1.
63. Wong O. The epidemiology of silica, silicosis and lung cancer: some recent findings and future challenges. *Ann Epidemiol.* 2002;12(5):285–287.
64. World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Silica, some silicates, coal dust, and para-aramid fibrils. Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer; 1997. p. 337

65. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med.* 2000;42(7):704–720.
66. Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H. Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *J Occup Med.* 1994 Jun;36(6):616-22.
67. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol 23. Some Metals and Metallic Compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980; 39–141.
68. Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 15;151(6):554-65.
69. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992; 66: 888–892.
70. Ferreccio, Catterina and Ana María Sancha. 2006. “Arsenic Exposure and Its Impact on Health in Chile.” *Journal of Health, Population, and Nutrition* 24(2):164–75.
71. Smith, Allan H. et al. 2006. “Increased Mortality from Lung Cancer and Bronchiectasis in Young Adults after Exposure to Arsenic in Utero and in Early Childhood.” *Environmental Health Perspectives* 114(8):1293–96.
72. Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zhang L. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 2011;119:11–19.
73. Park RM, Stayner LT, Petersen MR, et al. Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. *Occup Environ Med.* 2012;69(5):303–9
74. Field RW, Withers BL. Occupational and environmental causes of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2012;33(4):681-703.

75. Occupational Safety and Health Administration Department of Labor. Occupational exposure to hexavalent chromium. Final rule. Fed Regist. 2006;71:10099–385.
76. Toxicological profile for chromium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; Atlanta (GA): 2008. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
77. Luo J, Hendryx M, Ducatman A. [Accessed May 18, 2012]; Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. J Environ Public Health. 2011 2011 Article ID 463701.
78. Meredith S. Shiels, Demetrius Albanes, Jarmo Virtamo and Eric A. Increased Risk of Lung Cancer in Men with Tuberculosis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Engels Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* April 1 2011 (20) (4) 672-678.
79. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Accessed April 25, 2012]; A review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts, nickel and nickel compounds. 2012 vol. 100C.
80. De Matteis S, Consonni D, Lubin JH, et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):711–21.
81. National Toxicology Program . Report on carcinogens, 2011, soots. 12th edition. US Department of Health and Human Services, Public Health Service
82. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer—follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48:646–790.
83. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(3):e17479.
84. World Health Organization. WHO Report 2010: Global Tuberculosis Control. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
85. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009 Dec;18(114):213-21.

86. Menezes AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
87. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):982-94.
88. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, Sidney S, Eisner MD. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):6-12.
89. Liu ZY, He XZ, Chapman RS. Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China. *International journal of epidemiology*. 1991; 20:26–31.
90. Wang H, Yang L, Zou L, Huang D, Guo Y, et al. (2012) Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Case-Control Study in Southern Chinese and a Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(9)
91. Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Estimación del riesgo atribuible en los estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1996; 121(2):114.
92. Ezekiel, E. Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas. Programa regional de Bioética. Organización Panamericana de Salud. 2003.
93. Chiu YL, Wang XR, Qiu H, Yu IT. Risk factors for lung cancer: a case-control study in Hong Kong women. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(5):777–785.
94. Marugame T, Sobue T, Satoh H, et al. Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. *Cancer science*. 2005;96:120–6.
95. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene*. 2002;21:7307–25.
96. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of u.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–1638.
97. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *British journal of cancer*. 1987;56:501–4.

98. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN. Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *The American review of respiratory disease*. 1982;125:776–8.
99. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C-reactive protein and risk of lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(16):2719–2726.
100. Fitzpatrick FA. Inflammation, carcinogenesis and cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2001;1(9–10):1651–1667.
101. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–867.
102. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat. Res.* 2008;659(1–2):15–30.
103. International Agency for Research on Cancer. Monograph. 38. Lyon, France: World Health Organization, IARC; 1986. IARC Monographs on the Evaluation fo the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Tobacco Smoking.
104. US Department of Health and Human Services. The health effects of active smoking: A report of the Surgeon General. Washington, D.C: U.S. Government Printing Office; 2004.
105. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *International journal of cancer*. 2004;109:125–31.
106. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the Western United States, *Am J Epidemiol*, 2003, vol. 158 (pg. 1193-201).
107. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan, *Am J Epidemiol*, 2001, vol. 153 (pg. 411-8)

108. Guillermo Marshall, Catterina Ferreccio, Yan Yuan, Michael N. Bates, Craig Steinmaus, Steve Selvin, Jane Liaw, Allan H. Smith, Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 99, Issue 12, 20 June 2007, Pages 920–928,
109. Lin S, Del Razo, LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chem Res Toxicol.* 2001;14:305–11
110. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology (Cambridge, Mass.* 2000;11:673–9).
111. Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, Alavanja MC, Hoppin JA, Lubin JH, et al. Cancer incidence and metolachlor use in the agricultural health study: an update. *Int J Cancer.* 2015; 137:2630-43.
112. Hollins DM, McKinley MA, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, Madl AK. Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Crit. Rev. Toxicol.* 2009;39(Suppl 1):1–32.

## 12. ANEXOS

### Anexo 1:

**Tabla 4:** Distribución de la muestra según estudio actual y original. Norte de Chile, 2007 - 2010.

PARTICIPANTES	ESTUDIO BASAL TOTAL: 946		SUB-ESTUDIO NO FUMADORES: 301	
	Mujeres n=300	Hombre n=646	Mujer n=148	Hombre n=153
Controles B:640; S:242	209 (33%)	431 (67%)	108 (44%)	134 (56%)
Casos C Pulmón B:306; S:59	91 (30%)	215 (70%)	40 (68%)	19 (32%)

Abreviaciones: B: estudio original; S: Subestudio actual.

### Anexo 2:

**Tabla 5:** Proporción de datos perdidos según factores ambientales y ocupacionales. Norte de Chile, 2007 – 2010.

Variable*	Datos perdidos Total (n total=301)	Controles perdidos (n total=242)	Cáncer Pulmón perdidos (n total=59)
<b>Exposiciones Ambientales</b>			
Humo De Tabaco Niñez	203 (67,4%)	161 (66,5%)	42 (71,1%)
Humo De Tabaco Adultez	247 (82,0%)	197 (81,4%)	50 (84,7%)
<b>Exposiciones Ocupacionales</b>			
Sílice	77 (25,5%)	48 (19,8%)	29 (49,1%)
Arsénico Inhalado	73 (24,2%)	44 (18,1%)	29 (49,1%)
Asbesto	75 (24,9%)	46 (19,0%)	29 (49,1%)
Benceno	74 (24,5%)	44 (18,1%)	30 (50,8%)
Carbón o Coke	78 (25,9%)	49 (20,2%)	29 (49,1%)
Níquel	73 (24,2%)	44 (18,1%)	29 (49,1%)
Hollín	77 (25,5%)	48 (19,8%)	29 (49,1%)
Ocupación Minera	61 (20,2%)	33 (13,6%)	28 (47,4%)

\*Las variables reportadas corresponden a aquellas que presentan más de un 5% de datos perdidos.

### Anexo 3:

**Tabla 6:** Análisis de datos perdidos, basado en variable exposición a humo de tabaco, Norte de Chile, 2007 – 2010.

Variable*	Datos completos (n=54)	Datos perdidos (n=247)
<b>Factores Sociodemográficos</b>		
Femenino	23 (42,5%)	125 (50,6%)
Edad		
0 – 49 Años	5 (9,2%)	12 (4,8%) *
50 – 69 Años	26 (48,1%)	106 (43,9%)
> 70 Años	23 (42,5%)	128 (52,0%)
<b>Comorbilidades</b>		
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	3 (5,5%)	24 (9,7%) *
EPOC	2 (3,7%)	11 (4,4%)
Tuberculosis	0 (0%)	5 (2,0%)
<b>Exposiciones Ambientales</b>		
<b>As Acumulado sin Descuento<sup>c</sup></b>		
0 – 10118 µg/L	39 (72,2%)	186 (75,3%)
> 10118 µg/L	15 (27,7%)	61 (24,7%)
<b>As Acumulado Descuento 5 años<sup>c</sup></b>		
0 – 9936 µg/L	39 (72,2%)	187 (75,7%)
> 9936 µg/L	15 (27,7%)	60 (24,2%)
<b>As Acumulado Descuento 20 años<sup>c</sup></b>		
0 - 9370 µg/L	39 (72,2%)	187 (75,7%)
> 9370 µg/L	15 (27,7%)	60 (24,2%)
<b>As Acumulado Descuento 40 años<sup>c</sup></b>		
0 – 6750 µg/L	39 (72,2%)	187 (75,7%)
> 6750 µg/L	15 (27,7%)	60 (24,2%)
<b>Exposiciones Ocupacionales</b>		
Sílice	9 (16,6%)	28 (15,3%)
Arsénico Inhalado	3 (5,5%)	2 (1,0%)
Asbesto	2 (3,7%)	9 (4,8%)
Benceno	2 (3,7%)	2 (1,0%)
Carbón o Coke	5 (9,2%)	21 (11,5%)
Níquel	0 (0%)	4 (2,1%)
Hollín	4 (7,4%)	13 (7,0%)
Ocupación Minera	9 (16,6%)	30 (15,3%)

a.El análisis de datos perdidos se realizó según la variable con menor reporte de datos, correspondiente a la variable “exposición a humo de tabaco pasivo en la adultez y niñez”, con un 82% y 60% de los datos faltantes, respectivamente. b. Estimado se auto-reporte de talla y el peso 20 años. c. Exposición total acumulada de arsénico. Abreviaciones: As: Arsénico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal.

#### **Anexo 4:**

**Tabla 7:** Cálculo de Riesgo Atribuible, según exposición a Arsénico en Agua Potable y Presencia de EPOC.

VARIABLES	EPOC	ARSÉNICO
Prevalencia exposición	12,1%	36,0%
OR	8,66	1,81
RA <sup>a</sup>	0,10	0,16
<b>%RA</b>	<b>10%</b>	<b>16%</b>

a. Según fórmula de Coughlin et al, 1996. Abreviaciones: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; OR: odds ratio; RA: riesgo atribuible.