

ESTUDILLO GONZÁLEZ, F.; SHUB SKORNIKOV, M.; ESTUDILLO LOBATO, G.; LISTA RIVERO, A.; RODRÍGUEZ-RUBIO CORTADELLAS, F.  
Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz)

# Factores que influyen en el desarrollo del cáncer vesical en nuestro entorno. Estudio de casos y controles

## RESUMEN

El cáncer vesical tiene una alta incidencia y prevalencia y se ha relacionado con numerosos factores de riesgo. El objetivo del presente estudio fue determinar los factores que influyen, y en qué intensidad, en la incidencia del cáncer vesical en nuestra área sanitaria.

Realizamos un estudio observacional de caso-control en 100 pacientes con tumores de vejiga emparejados con 100 controles para analizar el papel de posibles factores de riesgo en la etiología del cáncer de vejiga en nuestra área asistencial. Los factores de riesgo incluidos en el estudio fueron: antecedentes familiares de neoplasia vesical, tabaco, ocupación, ingesta de agua, ingesta de alcohol, ingesta de café, consumo de grasas, consumo de analgésicos, antecedentes patología urológica. La influencia de las variables fueron analizadas mediante cálculo de OR, chi-cuadrado y regresión logística.

El tabaco se mostró como principal factor etiológico presente en el 85% de los casos frente al 36% de los controles (OR de no fumadores de 0,099; IC 95% 0,050-0,197;  $p < 0,00$ ). La ocupación "construcción" mostró una clara tendencia a influir en la etiología (16% en casos frente al 7% de controles), pero sin conseguir significación estadística (OR 2,5; IC 95% 0,993-6,452;  $p = 0,157$ ). El resto de las variables no se mostraron influyentes. La regresión logística destacó el tabaco como única variable influyente en la etiología del cáncer vesical (exp (B) OR 9,335; IC 95% 4,599-18,950; sig 0,000).

En conclusión, en nuestra área sanitaria observamos una clara influencia del tabaco en la etiología del cáncer vesical. La tendencia observada entre los trabajadores de la construcción debe ser evaluada en futuros estudios con mayor tamaño muestral. El resto de variables no se mostraron influyentes.

**Palabras clave:** cáncer vesical, factores de riesgo, estudio casos y controles.

## SUMMARY

Bladder cancer is a disease with high incidence and prevalence and is associated with multiple risk factors. The objective of the present study was to determine the risk factors and their influence in the incidence of bladder cancer in our area.

We performed a case control observational study to analyse the role of the risk factors in the aetiology of bladder cancer in our patients. The risk factors were: family history of bladder cancer, tobacco, occupation, daily water ingestion, alcohol, pattern of coffee drinking, analgesic use, previous history of urologic disorder. The analysis and comparison of variables were done with Odds ratio, chi-square and logistic regression.

Tobacco was the main known etiological factor detected in 85% of cases versus 36% of controls (OR of non smokers 0,099; CI 95% 0,050-0,197;  $p < 0,00$ ). The house building was showed to have the tendency as a risk factor that did not reach statistical significance (16% cases vs 7% controls; OR 2,5; CI 95% 0,993-6,452;  $p = 0,157$ ). The rest of variables were not significant in aetiology of bladder cancer. Logistic regression highlighted tobacco habit as unique variable influencing in the etiology of bladder cancer (exp (B) OR 9,335; CI 95% 4,599-18,950; sig 0,000).

Our study showed the clear influence of tobacco in the aetiology of bladder cancer in our patients. The observed tendency in the house building workers should be evaluated in future studies. Other variables were not significant.

**Keywords:** Bladder Cancer; risk factors, cases and controls study.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga, en adelante CV, ocupa el noveno lugar en la incidencia de todos los cánceres en el mundo en el varón y el decimoséptimo lugar en la mujer. Sin embargo, en los países occidentales, en el varón es el cuarto cáncer más frecuente y el octavo en la mujer.

La mayor incidencia del CV en el mundo está en EEUU, Europa y Egipto, y la menor en los países asiáticos. Los CV

son 3-4 veces más frecuentes en el varón que en la mujer. Aunque los tumores de vejiga pueden aparecer en cualquier edad, se diagnostican más frecuentemente hacia los 65-70 años.

Desde el punto de vista logístico, el 90% de los CV son de origen urotelial, un 5% epidermoide, un 1% adenocarcinoma y el resto son de otro origen, que infiltran la pared vesical por contigüidad (recto, útero).

Otro aspecto importante es que el CV es una enfermedad heterogénea. Un 75-85% se presentan como enfermedad

superficial, no infiltrante y no músculo-invasor y el resto como enfermedad músculo-infiltrante cuyo pronóstico es mucho peor. El CV superficial en sí mismo también presenta un amplio espectro. En un extremo se encuentran los tumores superficiales Ta de bajo grado que no afectan la supervivencia de los pacientes y cuyo mayor peligro es la recurrencia, múltiples ingresos, revisiones, y al otro lado se encuentran los tumores superficiales de alto grado, T1, Tis, que pueden convertirse hasta en un 40% de los casos en un tumor músculo-invasor agresivo y en este caso la supervivencia es incluso peor comparando con los tumores que ya debutan como músculo-infiltrantes.

Encontramos datos bibliográficos en los que se realiza una revisión de estudios epidemiológicos observacionales en los cuales se evalúan la relación entre tabaco, consumo de café, alcohol, ingesta de agua, consumo de grasas animales, consumo de fármacos, factores ocupacionales, antecedentes personales y urológicos y cáncer vesical, no llegando a concluirse de forma clara que exista una relación directa entre el consumo de estos productos o factores de riesgo (excepto el tabaco) y la aparición de neoplasias vesicales, llegándose a dar la explicación de que un aumento moderado del riesgo podría deberse a la confusión residual generada por el tabaco.

## MATERIAL Y MÉTODO

España ocupa un lugar destacado en el entorno europeo respecto a la incidencia y mortalidad de los CV, durante 2006 se produjeron 3.732 muertes por CV en hombres y 781 en mujeres, siendo la tasa de mortalidad ajustada por la población europea de 13,15 en hombres y de 1,75 en mujeres por 100.000 habitantes.

Según estimaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC), el número de casos nuevos que se produjeron en España en 2002 fue de 10.705 y la prevalencia parcial (casos diagnosticados en los últimos 5 años) es muy alta, cercana a los 40.000, cifra muy similar a la de los tumores colorrectales y a la de los tumores de próstata.

La supervivencia por este tumor en España a los 5 años del diagnóstico es del 73,7%, algo superior a la del conjunto de Europa. La variabilidad geográfica del CV se parece a la del cáncer de pulmón, reflejando el papel del consumo de tabaco, que constituye el agente etiológico más importante. Dentro de nuestro país, el mayor número de casos se detecta en los registros de Gerona, Murcia, Navarra y Tarragona. La mortalidad es, sin embargo, más alta en Andalucía, Comunidad Valenciana y La Rioja.

Como hemos comentado anteriormente, el CV es un grave problema de salud pública en España, determinado por su alta incidencia y prevalencia.

Su elevada prevalencia de casos lo convierte en una patología con un altísimo coste. En nuestro país, el mayor impacto en términos de prevalencia corresponde al cáncer de próstata y en segundo lugar al vesical.

En cuanto a Andalucía, en el Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España encuentran una alta incidencia de estos tumores en Andalucía Occidental, Almería y Cataluña, y dentro de Andalucía, municipios de Cádiz, Sevilla y Huelva presentan un cierto

exceso de riesgo en ambos sexos. Dada la peculiar disposición espacial de estos municipios, parecería que en el patrón de mortalidad por CV en esta zona existen determinantes más allá de la alta prevalencia de fumadores, ya que este patrón se observa también en mujeres. En un estudio de distribución por municipios del CV en España (López-Abente, 2006) aparecen algunas poblaciones de nuestra área sanitaria, concretamente Puerto de Santa María, Puerto Real y Rota, con un RR alto (de 1,49, 1,37 y 1,45, respectivamente) de padecer este tipo de tumores.

En nuestro entorno (área sanitaria del Hospital Universitario de Puerto Real), la situación no varía e incluso nos atreveríamos a decir que las tasas son aún más altas. Según datos extraídos de la memoria del Servicio de Urología del año 2009, el número de intervenciones practicadas por CV fueron el 76,15 % del total de las realizadas por patología oncológica en este periodo. Si a esto añadimos la alta recurrencia que presentan estos tumores y por ello su elevado coste (tratamientos complementarios, reintervenciones periódicas por recidiva tumoral, etc.), nos planteamos el realizar un estudio para tratar de detectar factores responsables de esta alta incidencia.

Nos preguntamos si algunos de los factores comentados en la introducción tienen algún papel en la etiología de los CV que observamos en nuestro medio. El marco teórico en el cual vamos a basar nuestro estudio será una revisión bibliográfica y selección de los factores de riesgo que hayan mostrado alguna influencia en los estudios. Valoración de dichos factores potencialmente influyentes en la población diana, en este caso en el área sanitaria del Hospital Universitario de Puerto Real (HUPR).

Consideramos el presente estudio claramente justificado por:

- La alta incidencia y prevalencia de los CV en nuestra área de salud.
- Existencia de numerosos factores etiológicos potencialmente relacionados con la etiopatogenia del CV.
- El papel controvertido de algunos factores de riesgo valorados en la literatura.
- Ausencia de este tipo de estudios en nuestro medio.
- Una vez aclarado el papel de los distintos factores se pueden dirigir políticas de prevención con mayor eficacia.

Nos planteamos como objetivos:

- Determinar los factores que influyen en la incidencia del CV en nuestro entorno.
- Determinar en qué medida influye cada factor estudiado en la incidencia del CV.

Para ello utilizaremos un estudio epidemiológico observacional, caso-control y retrospectivo (diagnóstico de CV previo).

Los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no tengan (controles) una enfermedad, en este estudio CV. Una vez seleccionados los individuos en cada grupo se investiga si estuvieron expuestos o no a una característica (factor de riesgo) y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a las del grupo de controles.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes del área asistencial del Hospital Universitario de

Puerto Real. Dicho hospital atiende una población cercana a los 317.000 habitantes repartidos en zonas eminentemente agrícolas y ganaderas, o pesqueras, junto a otras eminentemente industriales y otras mixtas. Haremos distinción si el sujeto vive en núcleo urbano o rural.

#### TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo muestral se realizó mediante el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados: EPIDAT 3.1, para una proporción de casos expuestos al tabaco (cuya prevalencia es la más conocida entre los factores estudiados) del 50% y una proporción de controles expuestos del 30%, con un poder estadístico (potencia) del 80% y un intervalo de confianza del 95%. Dicho cálculo nos arrojó un tamaño muestral de 93 casos y 93 controles, que redondeamos al alza hasta 100 de cada grupo.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

##### CASOS (N=100)

1. Pacientes de más de 40 años.
2. Con tumor de urotelio confirmado histológicamente.
3. Residente en el área asistencial objeto del estudio.
4. Se incluyen pacientes de ambos sexos.

En nuestro estudio, los casos los obtendremos a partir de registros habituales de consultas de revisión urooncológica en su gran mayoría, por lo que se tratará de casos prevalentes, pudiendo ser muy variable entre los enfermos el tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

##### CONTROLES (N=100)

Los 100 controles se obtuvieron entre individuos localizados en el hospital que:

1. No han padecido tumores de urotelio.
2. Emparejados con los casos en sexo y edad (+/- 5 años).
3. Dichos individuos fueron reclutados de entre los que acudían al hospital a otras consultas o motivos.
4. Acompañantes.
5. Pacientes que acuden a nuestra consulta de Urología por otras patologías distintas a la del estudio.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Tumores vesicales no uroteliales.
2. Incapacidad para contestar las preguntas de la entrevista.
3. No pertenecer al área asistencial.

#### EDAD Y SEXO

La distribución en edad y sexo de la muestra vendrá definida por la de los casos y conforme a esta haremos una aproxima-

ción emparejando a la de los controles. De esta forma se conseguirá que tanto el grupo de casos como de controles sean homogéneos en relación a la edad y el sexo.

#### ENTREVISTADOR Y ENTREVISTA

La entrevista es realizada, para todos los casos, siempre por la misma persona: enfermero del Servicio de Exploraciones Especiales de Urología.

Para el reclutamiento de los controles se contó con la colaboración de alumnos de Medicina previamente entrenados en el manejo de la encuesta y el sentido de las cuestiones a interrogar, siendo realizada la entrevista tanto por estos como por el enfermero antes citado.

#### RELACIÓN DE VARIABLES

En cuanto a las variables incluidas en la hoja de recogida de datos, utilizamos un total de 13 variables, algunas de ellas tendrán a su vez algunas subvariables. Ejemplo, para la variable fumador habrá otras interrogantes como: años como fumador, cantidad de cigarrillos/día, etc.

<b>Variables predictivas (factores de riesgo)</b>	<b>Variables de confusión</b>
Antecedentes familiares CV	Sexo
Tabaco	Edad
Fumador pasivo	
Ocupación	
Ingesta de agua	
Ingesta alcohol	
Ingesta café	
Consumo grasas	
Consumo analgésicos	
Antecedentes urológicos	

Para llevar a cabo el estudio, elaboraremos una hoja de recogida de datos (Anexo1) en la que se incluyen todas las variables definidas previamente.

Una vez recogidos todos los datos obtenidos en las hojas de recogida de datos, estos son introducidos en una base de datos creada para tal efecto en el programa estadístico SPSS 11.5 para Windows, aplicación desde la cual posteriormente se realizará todo el análisis estadístico de dicha base de datos que consistirá en:

- a) Estudio descriptivo de la muestra para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y de dispersión.
- b) Estudio descriptivo de la muestra para las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.
- c) Análisis bivariado, mediante el test de chi cuadrado y la odds ratio (OR) en las variables dicotómicas con sus correspondientes intervalos de confianza.
- d) Análisis multivariante a través de una regresión logística.

## RESULTADOS

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Características de la población de estudio:

La edad media en el grupo de CV fue de 68,7 años y en el grupo control fue de 66,2 años.

La relación hombre-mujer en ambos grupos fue de 93/7 para los casos y de 91/9 para los controles. Por tanto las muestras fueron homogéneas en ambos grupos en relación a la edad y el sexo.

La distribución geográfica fue homogénea entre casos y controles.

En cuanto a la histología de los tumores en el grupo de estudio se muestra en la tabla. Un porcentaje elevado fueron de alto grado, 62%, seguidos en orden de importancia por los de bajo grado, 28%, y por último los infiltrantes, con un 7%.

## ANÁLISIS BIVARIANTE

Los factores de riesgo considerados en este estudio han sido:

1. Antecedentes familiares de primer grado con neovesical.
2. Profesiones de riesgo.
3. Consumo de tabaco.
4. Fumadores pasivos.
5. Ingesta de agua.
6. Consumo de alcohol.
7. Ingesta de café.
8. Consumo de grasas.
9. Consumo de analgésicos.
10. Antecedentes urológicos.

Su distribución entre los casos y controles se muestran en la siguiente tabla:

	Casos	Controles
Antecedentes familiares neovesical	10%	8%
Profesiones de riesgo	53%	42%
Fumadores	85%	36%
Fumadores pasivos	39%	33%
Ingesta hídrica ≤ 500 cc	3%	1%
Ingesta hídrica 500-1.500	46%	39%
Ingesta hídrica > 1.500	51%	60%
Consumo alcohol=0	45%	56%
Consumo alcohol 1-3 copas/día	46%	35%
Consumo alcohol >4 copas/día	9%	9%
Cafés/día=0	17%	31%
Cafés/día 1-2	71%	62%
Cafés/día 3-4	8%	3%
Cafés/día =>5	4%	4%
Consumo grasas. Nada	27%	17%
Consumo grasas. 1-2/semana	49%	55%
Consumo grasas. A diario	24%	28%
Consumo analgésicos. Nada	50%	38%
Consumo analgésicos. Aislado	34%	31%
Consumo analgésicos. Frecuente	7%	13%
Consumo analgésicos. Habitual	9%	18%
Antecedentes urológicos	7%	17%

## ANTECEDENTES FAMILIARES CON NEOVESICAL

Observamos antecedentes familiares en el 8% de los controles y en el 10% de los casos. La OR de no tener antecedente familiar de neovesical frente a tenerlos fue de 0,783, con un intervalo de confianza al 95% de 0,295-2,073 y un test chi cuadrado con una p de 0,806. Por tanto esta diferencia no fue significativa.

## PROFESIONES DE RIESGO

En cuanto a las profesiones de riesgo, aparece un 53% de los casos que realizan una profesión de las que hemos catalogado como de riesgo, siendo el porcentaje para los incluidos en el grupo control de un 42%. La OR fue en este caso de 0,642, con un intervalo de confianza al 95% de 0,367-1,123. La p fue de 0,157. No siendo estos datos significativos para las profesiones de riesgo de forma global.

Si analizamos las profesiones de riesgo obtenidas de modo individual y comparamos los porcentajes de las mismas obtenidas en casos y controles, todas aparecen distribuidas de forma homogénea en las dos columnas, solo cabe destacar la profesión "construcción", la cual aparece más del doble de veces en los casos (16% frente a 7%).

Profesión	Tipo de paciente	Tipo de paciente		Total
		Control	Caso	
Camionero conductor		4	6	10
Construcción		7	16	23
Agricultor		16	19	35
Bombero		1	2	3
Marino		8	9	17
Soldador		10	9	19
Otras sin riesgo		52	39	91
Carpintero-barnizador		2	0	2
Total		100	100	200

Por ello se añadió una nueva variable ordinal asignándose a la profesión "construcción" el 1 y al resto el 0. Apareciendo una OR de 2,5 y un intervalo de confianza de 0,993-6,452 que, aunque no es significativo por contener el 1, se aproxima bastante a no tenerlo, igual ocurre con la p en el test chi cuadrado, ya que, aunque esta es de 0,074 y por tanto mayor de 0,05, se aproxima bastante.

## TABACO

Consumo de tabaco

El factor tabaco aparece en un 36% de los controles frente a un 85% en los que padecieron cáncer vesical. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, siendo la OR para los no fumadores de 0,099 frente a los fumadores (pues se ha tomado como referencia a los fumadores), esto quiere decir que los no fumadores tienen menos riesgo (OR<1, en concreto 1-0,099=0,90, con lo cual se reduce el riesgo en

un 90%) de ser caso que los fumadores con un intervalo de confianza al 95% de 0,050-0,197 y una  $p$  en el test chi cuadrado de 0,000.

#### Fumador pasivo

El factor fumador pasivo fue observado en un 33% de los controles y en un 39% de los casos, no siendo una diferencia estadísticamente significativa. La OR observada fue de 0,770 con un intervalo de confianza de 0,432-1,375 y una  $p$  de 0,462.

#### CONSUMO DE AGUA

En cuanto al consumo de agua tampoco aparecen diferencias significativas entre casos y controles, destaca un 1% de pacientes con una ingesta inferior a 500 cc en los controles frente a un 3% en los casos, el resto de las cantidades fueron bastante homogéneas entre ambos grupos. Los valores obtenidos en el test de chi cuadrado fueron de una  $p$  de 0,316. No estadísticamente significativo.

Dentro del factor consumo de agua hemos analizado también el tipo de la misma, encontrándonos con resultados muy parejos tanto en casos como en controles, siendo la más utilizada en ambos la mineral, seguida de la corriente y a mucha distancia la de pozo:  $p = 0,561$ .

#### CONSUMO DE ALCOHOL

El factor consumo de alcohol también arroja resultados muy homogéneos entre los dos grupos, así tenemos que no beben nada un 45% de los controles frente a un 56% de los casos, beben con moderación un 46% frente a un 35 y son bebedores importantes un 9% en ambos grupos. Siendo unas diferencias no significativas ( $p = 0,260$ ).

#### INGESTA DE CAFÉ

En cuanto a la ingesta de café se mantiene la misma tendencia que en los demás, homogeneidad entre ambos grupos y  $p = 0,073$  (no significativa) aunque se acerca bastante a la significación, esto puede deberse al grupo denominado "bastante" en el cual el número de casos casi triplica al de los controles, pero al ser muy poco volumen 3/100 frente a 9/100 no es valorable, se necesitaría una muestra mayor para confirmar o desmentir esta tendencia.

#### CONSUMO GRASAS ANIMALES

El consumo de grasas animales fue catalogado en tres niveles: nada, ocasionalmente (una vez en semana) y a diario, resultando unos porcentajes parecidos en los casos y controles, concentrándose el mayor porcentaje en el consumo ocasional tanto en casos como controles:  $p = 0,231$ .

#### CONSUMO ANALGÉSICOS

El consumo de analgésicos se definió en cuatro niveles: nada, con un resultado del 38% en los controles frente al 50% de los casos; aislado, 31% frente a 34%; frecuente, 13% frente a 7%, y consumidor habitual (18% frente a 9%). En este apartado aun sin llegar a ser significativo hay una tendencia a serlo:  $p = 0,087$ , esto podría ser indicativo de un cierto efecto protector de algunos analgésicos (efecto recogido en la literatura) para el desarrollo de estos tumores, pero no podemos afirmarlo al haber sido estudiados este tipo de fármacos de forma general y no individualizada.

#### ANTECEDENTES UROLÓGICOS

Por último, con respecto a los antecedentes urológicos, nos interesan los que provoquen irritación de la mucosa vesical (cálculos, cistitis, etc.).

La gran mayoría de los casos no presentaba este tipo de antecedente, solo un 7% de los mismos lo referían. En los controles aparecían estas patologías en un 17%, más del doble que en los casos, siendo la OR de 2,7 para los controles con un intervalo de confianza de 1,075-6,887 y una  $p=0,048$ .

Todo ello estadísticamente significativo, pero al ser precisamente en los controles en los que salen los porcentajes más elevados, pensamos que hay un sesgo en la recogida de estos. Al ser reclutados muchos de ellos entre los pacientes que acuden a la consulta de Urología por motivos distintos al CV, tienen patologías de las catalogadas como posible factor de riesgo sin padecer CV, por tanto pensamos no debe ser tenido en cuenta este resultado.

#### REGRESIÓN LOGÍSTICA

Finalmente se realizó un regresión logística incluyendo en la ecuación las variables (factores) que o bien eran estadísticamente significativas o que más se acercaban a este extremo. Se confirma que el único factor demostrado en el estudio como factor de riesgo es el tabaco. En este caso se utiliza como referencia a los no fumadores, por lo que la interpretación es que los fumadores frente a los no fumadores tienen 9,335 veces más riesgo de ser caso.

#### DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el principal factor etiológico en CV en nuestro medio es el tabaco. El tabaco se ha mostrado claramente influyente tanto en el estudio bivariante (presente en el 36% entre los controles frente a un 85% entre los cánceres de vejiga;  $p \leq 0,00$  y OR de 0,09) (no fumar, factor protector) como en la regresión logística, arrojándonos en esta una OR de 9,335 con un intervalo de confianza al 95% de 4,599-18,950.

Los datos que mostramos en los resultados coinciden en parte con lo publicado en la literatura cuando se han anali-

zados factores etiológicos en CV en otras zonas geográficas. Para facilitar la comprensión de esta discusión analizaremos nuestros datos y los de la literatura en cada factor etiológico de forma independiente.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES (1<sup>er</sup> GRADO) DE CV

Existen pocos datos en la literatura en relación a este potencial factor etiológico. No existen evidencias claras de que exista un factor hereditario en el cáncer de vejiga, pero sí se ha descrito un riesgo mayor en individuos con particulares subtipos de HLA como HLA-A1 y grupos sanguíneos y con antecedentes familiares de cáncer. Se están llevando a cabo investigaciones para determinar los riesgos genéticos específicos de contraer CV. Recientemente se ha asociado el CV con la glutatión S-transferasa clase Mu (GSTM1). Según Habdous et al., los pacientes con el GSTM1 nulo tienen mayor riesgo para desarrollar CV.

En nuestro estudio no observamos que la presencia de antecedentes familiares fuera un factor influyente en CV. El 10% de antecedentes entre los casos probablemente se ajusta a una realidad. Puede que el 8% entre los controles se deba a un sesgo de selección, ya que en algún caso se podría tratar de familiares directos de algún paciente con CV que les acompañaban en su visita al hospital.

#### PROFESIONES DE RIESGO

La exposición ocupacional es el segundo factor de riesgo de CV mejor establecido y puede ser responsable en hasta un 25% de los casos. Las sustancias confirmadas son las aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las profesiones que tienen contacto con estos productos químicos son trabajadores de industrias de caucho, colorantes, pinturas, aluminio y procesadores de petróleo. Otras profesiones mencionadas en literatura en relación con CV son: trabajadores de las pieles, producción de cables, conductores de camiones (exposición a los combustibles y gases de escape), uso de secadores de casco, techadores, barnizadores, pintores.

En un metaanálisis reciente se confirmó que los peluqueros y profesiones relacionadas tienen un aumento del riesgo del 30% de CV.

Ninguna de las profesiones anteriores fue observada en nuestro estudio ni en los casos ni en controles. Tal como se muestra en el Anexo 1, la hoja de recogida de datos tenía texto libre ante la pregunta "ocupación-trabajo", por lo que la ausencia de las profesiones de riesgo conocidas previamente no se deben a error metodológico, sino más bien a una realidad de nuestro medio social y poblacional. La profesión que destaca frente a las demás es la de "construcción", con el 16% de casos frente al 7% de controles. Esta diferencia no es estadísticamente significativa probablemente debido al tamaño muestral, aunque desde luego hay una clara tendencia a serlo. Pensamos que si incrementamos la muestra estas diferencias observadas podríamos demostrar que son reales y no debidas al azar.

#### CONSUMO DE TABACO

El factor de riesgo mejor establecido de CV es el tabaco. Se considera que hasta el 50% del CV en el varón y hasta el 35% en la mujer pueden ser debidos al tabaco. El aumento de riesgo por tabaco está en 2-4 veces y está directamente relacionado con la duración e intensidad del hábito de fumar. El periodo de latencia es largo 20-30 años y el abandono del tabaquismo reduce el riesgo en 40% durante los primeros 1-4 años después de dejar de fumar y en 60% al pasar 25 años, pero nunca vuelve al riesgo de los que nunca han fumado.

Nosotros hemos comprobado cómo el tabaco está vinculado con el CV en nuestra población. No en vano encontramos un 85% de fumadores en los casos, frente a solo un 36% entre los controles: OR: 9,335, IC: 4,599-18,950.

El tema del tabaquismo pasivo y la salud tiene una historia mucho más breve. Los primeros estudios importantes sobre el tabaquismo pasivo y el cáncer de pulmón en no fumadores se publicaron en 1981 y por 1986 las evidencias apoyaban la conclusión de que el tabaquismo pasivo es una causa de cáncer de pulmón en no fumadores, conclusión a la que llegaron la International Agency for Research on Cancer (IARC, 1986), la Inspección Sanitaria de los EUA (U.S. DHHS, 1986) y el National Research Council (1986) de ese mismo país. Los dos últimos revisaron también las evidencias relativas a la salud de los niños y el tabaquismo pasivo. Un conjunto de evidencias ahora sustanciales ha continuado identificando enfermedades nuevas y otros efectos adversos del tabaquismo pasivo, incluso el riesgo creciente de la enfermedad coronaria.

Por todo lo anterior vemos cómo la asociación del tabaquismo pasivo y cáncer se ha documentado en la literatura, por ello hemos decidido estudiar este factor y no hemos encontrado relación entre tabaquismo pasivo y cáncer vesical.

#### INGESTA DE AGUA Y ELEMENTOS EN EL AGUA

La relación entre el consumo de agua y el CV es compleja. Por un lado, el consumo mayor de agua es un factor protector contra el CV. Los que beben más de 1.400 ml de agua diarios tienen un 53% menos riesgo comparando con los que beben menos de 400 ml de agua diarios. Este efecto es igual para varones que para mujeres, no depende de la concentración de trihalometano, subproducto de cloración de agua, y se mantiene cuando se ajusta al tabaquismo. En otro estudio la reducción en cáncer de vejiga era del 49% para el mayor consumo de líquidos totales de más de 2.531 ml/día frente a menos de 1.280 ml/día. Una explicación aceptada es que el efecto protector de la ingesta de líquidos está relacionado con el número de micciones que provoca, más que con la cuantía total de líquidos: micciones frecuentes disminuyen el tiempo de exposición del urotelio a los cancerígenos.

Por otro lado, al contrario de lo dicho previamente, hay estudios de cohortes y casos y controles que demuestran la asociación positiva entre el consumo de líquidos y CV. Una posibilidad de esto puede ser la contaminación de agua con cancerígenos del urotelio como el arsénico. En un estudio en Florida se analizaron los casos de CV y su relación con el

consumo de agua de pozos privados con concentración del arsénico más alta que en la red de agua municipal. Se detectó que hubo más CV avanzados en las zonas cercanas a los pozos y que la larga exposición a arsénico, aunque fuera en dosis bajas, puede provocar el cáncer vesical.

En nuestro estudio hemos analizado el consumo de agua en nuestra población analizando tanto la cantidad de agua como el tipo de agua ingerida; como hemos visto en los resultados, en nuestro entorno el consumo de agua por debajo de 500 cc es anecdótico, la gran mayoría, tanto en casos como en controles, dice que consume por encima de los 1.000-1.500 cc. En cuanto al tipo de agua consumida se reparten a partes iguales y homogéneamente entre los dos grupos, el agua corriente y la embotellada (mineral), siendo el agua de pozo la más problemática por el riesgo de contaminación por filtraciones de sustancias tóxicas (fertilizantes, etc.) la menos utilizada en nuestro entorno, solo un 6% y 3% respectivamente. Quizás por esto último, además de una correcta cloración del agua en nuestra zona y un importante consumo de agua mineral sean las razones de no ser significativo en nuestro estudio este factor.

#### CONSUMO DE ALCOHOL

En varios estudios, observacionales la mayoría y otros de tipo casos y controles, se ha valorado el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de CV. Como se sabe, el alcohol es un factor de riesgo para los cánceres de cavidad bucal, farínge, laringe, esófago, hígado, colon y recto y mama. El principal producto del alcohol en el cuerpo es el acetaldehído, que provoca daños sobre el ADN. Tanto alcohol como acetaldehído se excretan con la orina por lo que podrían causar mutaciones en urotelio y CV. Sin embargo, las revisiones sistemáticas sobre la relación entre alcohol y cáncer de vejiga no demuestran el aumento del riesgo y en algunos estudios donde hay un moderado aumento cuando se corrige por el tabaco los resultados no llegan a ser significativos. En general, de momento el alcohol no se ha considerado como factor de riesgo de CV. Nosotros hemos observado cómo el consumo de alcohol no influye sustancialmente en el desarrollo del CV y llegamos a esta conclusión después de analizar por un lado el número de bebedores, y posteriormente la cantidad de alcohol ingerida, arrojando unos datos casi idénticos en ambos grupos.

#### INGESTA DE CAFÉ

El consumo de café también se ha valorado como factor de riesgo en CV. En los metaanálisis de los estudios se ha visto que no ha habido un aumento del riesgo si se toman en cuenta todos los bebedores de café. Pero en el análisis por grupos, los que bebían más de 10 tazas de café tenían un aumento del riesgo del 80%. En otro análisis de 6 estudios de casos y controles se vio que el tomar más de 5 tazas al día aumenta el riesgo de CV. En general, el papel del café en el desarrollo del CV todavía no está claro.

En nuestro estudio hemos analizado la ingesta de café

dependiendo de la cantidad ingerida y una vez hecho el análisis estadístico tampoco se ha llegado a demostrar su influencia en el desarrollo del CV.

#### CONSUMO DE GRASAS ANIMALES

Hay estudios que describen una asociación positiva entre el CV y el consumo de grasas saturadas, la ingesta de dietas hipercalóricas, el consumo de carne de cerdo y de ternera, de conservas y de alimentos fritos. Por el contrario, hay investigaciones que encuentran una relación protectora con la ingesta de grasas poliinsaturadas y otras que no hallan asociación ni con la dieta hipercalórica ni con el consumo de grasas.

En nuestro estudio hemos hallado también cifras muy similares, siendo el consumo moderado de las mismas (una vez por semana) el más encontrado en ambos grupos, por lo que tampoco encontramos asociación entre el consumo de estas y el CV en nuestro estudio.

#### CONSUMO DE ANALGÉSICOS

El uso de ciertos medicamentos se ha relacionado con el CV. La ciclofosfamida es un factor de riesgo reconocido de CV que condiciona tumores músculo-infiltrante con el intervalo de latencia 6-13 años. El uso de fenacetina se prohibió ya hace más de dos décadas por su relación con la nefritis intersticial y hay estudios que demuestran que este fármaco aumenta el riesgo de CV, sin embargo en el paracetamol el metabolito activo de fenacetina no tiene ninguna asociación con el CV.

El ácido acetilsalicílico es un fármaco de amplio uso cuya dosis varía mucho en función de la patología. Para la cardiopatía isquémica la dosis habitual es menos de 150 mg/día y como antiinflamatorio más de 325 mg 2 o 3 veces al día. Los estudios sobre el uso de AAS y CV son contradictorios. En algunos se ha visto que el AAS en dosis altas tiene efecto protector y en otros estudios parece que los que usan AAS tienen mayor mortalidad por cáncer de vejiga. Por lo que el papel de la aspirina en el CV todavía se queda por dilucidar.

En el CV, la expresión de COX-2 iso-enzima está elevada. De ahí proviene la hipótesis que el uso de AINEs puede prevenir o disminuir el riesgo de CV. Algunos estudios confirman esta teoría. El Spanish Bladder Cancer Study donde el uso de AINEs no aspirinicas, especialmente el ácido acético, disminuye el riesgo de CV y en otro estudio en EEUU también. Sin embargo, en otros estudios se ha visto la asociación directa entre el uso de AINEs no aspirinicas y CV.

Nosotros hemos estudiado el consumo de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos preguntando a los sujetos sobre consumo o no de estos fármacos y la cantidad ingerida, si bien no hemos hecho distinción entre salicilatos, paracetamol u otros AINEs arrojándonos unos resultados sin diferencias significativas tanto para consumos nulos como moderados. Sin embargo, aparece el doble de controles (18%) frente a (9%) consumidores habituales, lo que podría

hablar a favor de un efecto protector de los mismos en caso de que esta diferencia fuera significativa.

Si de forma agrupada no hemos observado diferencias significativas, aunque sí cierta tendencia, difícilmente las encontraríamos especificando cada medicamento consumido en nuestra muestra.

#### ANTECEDENTES UROLÓGICOS

Los antecedentes de infecciones urinarias y procesos obstructivos de las vías urinarias aparecen en algunos estudios asociados a la enfermedad, aunque en algunos casos solo en hombres y con infecciones 4 años antes del diagnóstico. Hay un estudio que encuentra esta relación en mujeres parapléjicas jóvenes. Sin embargo no se encuentra asociación con la litiasis de vías urinarias. Se ha encontrado un riesgo elevado de padecer CV años después en aquellos pacientes que fueron sometidos a una resección transuretral por un carcinoma de próstata. Esto se atribuye al mayor contacto del epitelio con orina por retención debida a la hipertrofia prostática subyacente. El riesgo es también mayor en los pacientes sometidos a trasplante renal.

La gran mayoría de los casos en nuestro estudio no presentaban este tipo de antecedente, solo un 7% de los mismos lo referían, algo parecido pasaba con los controles, en los que aparecían estas patologías en un 17%. Esta diferencia podría ser significativa si hubiese sido al revés, pero al ser los controles los que presentan un mayor número de antecedentes, más del doble que los casos, pensamos, como ya comentamos en los resultados, que pueda deberse a que hay un sesgo en la recogida de estos, ya que al ser reclutados muchos de ellos entre los pacientes que acuden a la consulta de urología por motivos distintos al CV, tienen patologías de las catalogadas como posible factor de riesgo sin padecer CV, por tanto pensamos no debe ser tenido en cuenta este resultado.

#### SEXO

En nuestro estudio no se ha considerado el sexo como una variable de estudio. Los datos entre los controles revelan un predominio claro de los varones (93 frente a 7). Se sabe que el CV afecta a los varones en 2-4 veces más que a las mujeres y esta diferencia no se puede explicar con el tabaquismo ni con la exposición ocupacional, como se consideraba antes. En estudios en animales se ha visto que los andrógenos favorecen el desarrollo del CV y los estrógenos lo frenan. En un estudio prospectivo en enfermeras se ha visto que las mujeres posmenopáusicas tenían el mayor riesgo de cáncer de vejiga comparando con premenopáusicas e independientemente si la menopausia era quirúrgica o natural. Se comparó también la incidencia de cáncer de vejiga dependiendo de la edad de menopausia y se vio que las mujeres con menopausia temprana, menos de 45 años, tenían mayor riesgo de cáncer de vejiga que las de menopausia más tardía, más de 50 años.

En nuestro estudio la proporción de casos entre varones es muy superior que entre mujeres (91 vs 9).

#### OTROS

Recientemente, el cadmio también se ha visto como un factor de riesgo para el CV dado que los pacientes con cáncer de vejiga tienen la concentración de cadmio en sangre mayor que en la de los controles.

También se asocia con el CV el tratamiento con radioterapia pélvica y las infecciones crónicas de orina, especialmente en las vejigas neurógenas por lesión de la columna y por schistosomiasis (Egipto).

En una revisión reciente sobre alimentos y vitaminas en relación con el CV se ha visto que las vitaminas A, E, C, pueden disminuir el riesgo de CV. Las frutas, verduras crucíferas podrían disminuir el riesgo. Té, mate y edulcorantes artificiales se han asociado con el aumento del riesgo. La mayoría de estos datos son inconstantes, por lo que necesitan comprobación con más estudios.

#### CONCLUSIONES

El único factor claramente influyente en el desarrollo del CV es el tabaco, el no fumar aparece como un efecto protector para contraer dicha enfermedad en nuestra población.

Aunque sin significación estadística, observamos diferencias muy preocupantes en profesiones de riesgo, trabajadores de la construcción, que precisan nuevos estudios con mayor tamaño muestral.

El resto de los factores estudiados no pueden considerarse factores de riesgo y no consideramos precisen actuaciones concretas.

Estudios de este tipo ofrecen una información muy importante para tomar medidas apropiadas orientadas a la mejora de la salud de nuestra población. ▼

#### BIBLIOGRAFÍA

- Colombel M, Soloway M, Akaza H, Böhle A, Palou J, Buckley R, Lamm D, Brausi M, Witjes JA, Persad R. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European Urology Supplements* 7 (2008) 618-626.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch Ch, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy W, Sesterhenn I, Tachibana M, Weider J. Bladder Cancer: Epidemiology, Staging and Grading, and Diagnosis. *Urology* 66 (Suppl 6A): 4-34, 2005.
- Froehner M, Brausi M, Herr H, Muto G, Studer UE. Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the Elderly. *European Urology* 56 (2009) 443-454.
- Caraway NP, Katz RL. A review on the current state of urine cytology emphasizing the role of fluorescence in situ hybridization as an adjunct to diagnosis. *Cancer Cytopathol.* 2010 Aug 25; 118(4):175-83.
- Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y. Detection of bladder cancer using

- a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005 Feb 16;293(7):810-6.
6. Lotan Y, Svatek R, Sagalowsky A. Should We Screen for Bladder Cancer in a High-Risk Population? *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):982-90
  7. Fradet Y. Screening for bladder cancer: the best opportunity to reduce mortality. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec; 3(6 Suppl 4):S180-3.
  8. Cabanes Domenech A; Pérez-Gómez B; Aragonés N; Pollán M; López-Abente G. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. Mayo 2009, pag 95.
  9. G. López-Abente, M. Pollán, N. Aragonés, B. Pérez Gómez, V. Hernández Barrera, V. Lope, B. Suárez. Situación del cáncer en España: incidencia. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004, Vol. 27, nº 2, Mayo-Agosto.
  10. Cabanes Domenech A; Pérez-Gómez B; Aragonés N; Pollán M; López-Abente G. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España Mayo 2009, pag. 84.
  11. López-Abente G, et al. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2006.
  12. López-Abente G<sup>1</sup>, AragonésN<sup>1</sup>, RamisR<sup>1</sup>, Hernández-BarreraV<sup>1</sup>, Pérez-Gómez B<sup>1</sup>, Escolar-Pujolar A<sup>2</sup>, Pollan M<sup>1</sup>. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: Possible role of mining and industry. <sup>1</sup> Environmental and Cancer Epidemiology Unit, National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain. <sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain.
  13. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Etiology, pathogenesis and epidemiology of urothelial tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1993; 77:147-56.
  14. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cáncer* 1992; 7:1776-90.
  15. Piper JM, Matanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1986; 123:1033-42.
  16. Varo Baena et al. Urinary bladder cancer and petroleum industry. A quantitative review: *European Journal of Cancer Prevention* 2006, 15:493-497.
  17. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2009; 38:1512-1531.
  18. Michaud D, Kogevinas M, Cantorn K, Villanueva C, García-Closas M, Rothman N, Malats N, Real F, Serra C, García-Closas R, Tardon A, Carrato A, Dosemeci M, Silverman DT. Total Fluid and Water Consumption and the Joint Effect of Exposure to Disinfection By-Products on Risk of Bladder Cancer. *Environmental Health Perspectives*. Volume 115 | Number 11 | November 2007.
  19. Pelucchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2009, Vol 18 No 1.
  20. Christian C. Abnet. Carcinogenic Food Contaminants. *Cancer Invest*. 2007; 25(3): 189-196.
  21. Wilkens LR, Kadir MM, Kolonel LN, et al. Risk factors for lower urinary tract cancer: the role of total fluid consumption, nitrites and nitrosaminas, and selected foods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 3:161-166.
  22. Momas I, Daures JP, Festy B, et al. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes Control* 1994; 4: 326-32.
  23. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, Kelsey KT Karagas MR. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urology* 2007, 7:13.
  24. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and Reproductive Factors and the Risk of Bladder Cancer in Women. *Am J Epidemiol* 2006; 163:236-244.
  25. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and Occupational Causes of Cancer New Evidence, 2005-2007. *Rev Environ Health*. 2008; 23(1): 1-37.
  26. Fortuny J, Kogevinas M, García-Closas M, Real FX, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Lloreta J, Rothman N, Villanueva C, Dosemeci M, Malats N, and Silverman D. Use of Analgesics and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Genetic Predisposition, and Bladder Cancer Risk in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(9). September 2006.
  27. Sorensen HT, Friis S, Norgard B, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID user: a population-based study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1687-92.
  28. Ratnasinghe LD, Graubard BI, Kahle L, Tangrea JA, Taylor PR, Hawk E. Aspirin use and mortality from cancer in a prospective cohort study. *Anticancer Res* 2004; 24:3177-84.

ANEXO 1

**FACTORES OCUPACIONALES, DIETÉTICOS, GEOGRÁFICOS Y HÁBITOS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER VESICAL EN NUESTRO ENTORNO. ESTUDIO DE CASOS-CONTROL**

**Hoja de recogida de datos**

**Tipo de tumor**

CONTROL

CASO



T: G: Recidivante: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
--

**Filiación:**

Nombre ..... Sexo V  M  Edad ..... Teléfono .....

**Localidad** ..... Núcleo urbano  rural

**Familiares de primer grado que padecen neovesical** Sí  No

**Ocupación:** Activo  Jubilado

**Profesión de riesgo :** Sí  No  (peluquero, industria tintes, asbesto-amianto, camioneros, pintores, caucho, imprenta, asfaltados)

**Fumador** Sí  Año inicio ..... Cigarrillos/día ..... No  Desde cuando .....

**Fumador pasivo** Sí  No

**Ingesta agua:** Nada  Poco  Mucho  Litros/día \_\_\_\_ Mineral  Corriente  Pozo

**Alcohol:** Nada  Poco  Mucho  Copas/día \_\_\_\_

**Café:** Nada  Poco  Mucho  Cafés/día \_\_\_\_

**Consumo grasas animales:** Nada  Poco (1 vez semana)  Mucho >3 semana

**Consumo analgésicos y/o AINEs:** No  Aislado  Frecuente  Habitual

**Antecedentes urológicos** (litiasis vesical, infecciones crónicas): Sí  No