



**TESIS DOCTORAL**

**Tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal por comunidades autónomas y provincias en España. Periodo 1998-2013**

**Dña. MARTA GARMENDIA SOLANO**

**DIRECTORES:**

**Dr. D. VICENTE GIL GUILLÉN**

**Dr. D. RODRIGO JOVER MARTÍNEZ**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**SAN JUAN DE ALICANTE, JULIO 2017**



Dr. Dn. VICENTE GIL GUILLÉN y Dr. Dn. RODRIGO JOVER MARTÍNEZ, como  
Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo "*Tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal por comunidades autónomas y provincias en España. Periodo 1998-2013*" realizado por Dña. MARTA GARMENDIA SOLANO ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a  
20 de Julio de 2017.

Fdo. Dr. Dn. VICENTE GIL GUILLÉN  
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Dn. RODRIGO JOVER MARTÍNEZ  
Director Tesis Doctoral





D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel  
Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
*"Tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal por comunidades  
autónomas y provincias en España. Periodo 1998-2013"*  
presentado por Dña. MARTA GARMENDIA SOLANO bajo la  
dirección del Dr. Dn. VICENTE GIL GUILLÉN y del Dr. Dn.  
RODRIGO JOVER MARTÍNEZ.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 20 de Julio de  
2017.

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica





*A mis padres, Aita y Ama, por enseñarme el camino y quererme sin medida*

*A mi hermana, Mónica, por iniciar el camino*

*A mi compañero de camino, Ramón, por acompañarme de la mano*

*A mi luz en el camino, a mi Lucía, porque contigo todo es mejor*



*Caminante, son tus huellas  
el camino, y nada más;  
caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar.  
Al andar se hace camino,  
y al volver la vista atrás  
se ve la senda que nunca  
se ha de volver a pisar.  
Caminante, no hay camino,  
sino estelas en la mar.*

*Antonio Machado*





## ***Agradecimientos***

Sin duda mi primer agradecimiento es para el Dr. Vicente Gil, mi Director de tesis, porque creíste en mí y porque has estado al pie del cañón día a día, animándome, corrigiéndome, orientándome, en fin has trabajado en este proyecto dejándote la piel. Parte importante de esta tesis es tuya, Vicente.

Mi segunda mención es para mi codirector de tesis, el Dr. Rodrigo Jover, porque su experiencia incalculable en el cribado y diagnóstico del cáncer colorrectal ha dado la calidad a este trabajo.

Igualmente mil gracias a todos los que me habéis ayudado desde la Universidad Miguel Hernández de diferentes formas, José Antonio Quesada, Concha Carratalá, M<sup>a</sup> José Blasco. Un poco de todos vosotros está en este trabajo.

Agradezco a la Dra Salas Trejo, Jefa de Servicio, Promoción y Prevención en el Entorno Sanitario, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana, la cesión de las diapositivas de su exposición durante la reunión anual de la Red de Programas de Cribado de cáncer para poder analizar la situación del cribado de CCR en España.

Sin embargo, a lo largo de los meses de duro trabajo todo se resiente, la familia, los amigos, los compañeros de trabajo. Gracias a todos por estar ahí, animándome a continuar y no desfallecer a pesar de las cortas horas de sueño. Un abrazo especial se merecen mis segundos hermanos, Paloma y Paco, y a los que siempre serán mis resis pequeños, Amparo, Ilde, Gema, vosotros siempre estáis a mi lado, mil gracias.

Y como no, un abrazo especial y un perdón enorme, a los que han pagado mi ausencia estos meses de intenso trabajo, mi familia y mis amigos, gracias y vuelvo a estar disponible para vosotros al 100%.

Un gracias más formal pero con el mismo cariño a la sanidad pública, en la que me formé y en la que trabajo de especialista en Aparato Digestivo desde hace 10 años, porque creo en una sanidad pública gratuita y universal, porque creo que la profesionalidad y calidad humana de todos mis compañeros es lo que nos hace tener una sanidad envidiable. Porque esto funciona por nosotros, los que estamos en primera fila de la batalla. Los que vemos enfermos a montón, y nos involucramos. Gracias al Hospital General Universitario de Elda y al Hospital General Universitario de Alicante, mis segundas casas, donde he pasado y espero pasar tanto tiempo de mi vida.

Por último, un abrazo especial mirando al cielo, a mis Aitonas, por vuestro amor, porque os fuisteis demasiado pronto, sin ver como vuestras tres nietas se abrieron paso en la vida. Mónica, Maddi y yo os quisimos, os queremos y os querremos siempre. Aitona, como escribió Espronceda "con cien cañones por banda, viento en popa a toda vela, no corta el mar sino vuela un velero Bergantín". Y ese velero se echó a la mar.... la vida.

Marta Garmendia



## ***Abreviaturas y siglas***

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

APC: gen adenomatous poliposis coli

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASS: adenoma serrado sesil

BED: boletín estadístico de defunción

BEDIJ: boletín estadístico de defunción con intervención judicial

BRAF: gen que codifica para una proteína implicada en la señalización del EGFR

CA 19.9: antígeno carbohidrato 19.9

CCAA: comunidades autónomas

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico

CCR: cáncer colorrectal

CEA: antígeno carcinoembrionario

CEP: colangitis esclerosante primaria

CIE: clasificación internacional de enfermedades

CMD: certificado médico de defunción

CU: colitis ulcerosa

CV: colonoscopia virtual

C.Valenciana: Comunidad Valenciana

DALM: lesión displásica que asienta sobre lesión/masa

def.: defunción

DFMO: difluorometilornitina

EC: enfermedad de Crohn

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

EEUU: Estados Unidos

ESMO: European Society for Medical Oncology

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

FDA: Food and Drug Administration

FOLFOX: combinación de ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino

hab.: habitantes

IC: intervalo de confianza

IMC: índice masa corporal

IMS: inestabilidad de microsatélites

INE: Instituto Nacional de Estadística

LST: lateral spreading tumor

MUTYH: gen mut Y homolog

nac.: nacional

NBI: narrow banding imaging

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

p: significación estadística

PAF: poliposis adenomatosa familiar

PAFA: poliposis adenomatosa familiar atenuada

PAM: poliposis asociada a mutación del gen MUTYH

REE: reparación de errores de emparejamiento de ADN

RIE: ratio incidencia estandarizada

RMN: resonancia magnética nuclear

RR: riesgo relativo

S. C. Tenerife: Santa Cruz de Tenerife

SOH: sangre oculta en heces

TAE: tasa mortalidad anual ajustada a edad

TC: tomografía computerizada

THS: terapia hormonal sustitutiva

TNM: Tumor Nódulos Metástasis

USER: ultrasonografía endorrectal

XELOX: Combinación de capecitabina (Xeloda) y oxaliplatino

## Índice

1. Resumen .....	1
2. Introducción .....	5
2.1. Concepto e incidencia del cáncer de colon (CCR) .....	7
2.2. Etiología del CCR.....	14
2.2.1 Historia personal de CCR y/o pólipos.....	15
2.2.2 Síndromes familiares con riesgo de CCR.....	20
2.2.3 Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	30
2.2.4 Edad.....	32
2.2.5 Dieta .....	33
2.2.6 Quimioprevención.....	36
2.2.7 Estilos de vida y otras comorbilidades .....	39
2.3. Patogenia del CCR .....	43
2.4. Diagnóstico del CCR.....	45
2.4.1 Introducción .....	45
2.4.2 Historia clínica y exploración física .....	45
2.4.3 Diagnóstico endoscópico .....	47
2.4.4 Diagnóstico radiológico.....	48
2.4.5 Estudios analíticos.....	50
2.4.6 Diagnóstico diferencial.....	50
2.4.7 Diagnóstico histopatológico.....	51
2.4.8 Demora diagnóstica .....	54
2.5. Clasificación del CCR.....	55
2.6. Tratamiento del CCR .....	58
2.7. Pronóstico del CCR .....	61
2.8. Prevención del CCR .....	62
2.8.1 Población diana .....	62
2.8.2 Métodos de cribado .....	63
2.8.3 Cribado en España.....	66
2.9. Seguimiento del CCR .....	76
2.10. Mortalidad por CCR .....	77

2.11. España: Principio de equidad y desigualdades en Sanidad .....	85
3. Justificación del estudio .....	87
4. Hipótesis de trabajo.....	91
5. Objetivos del estudio .....	95
6. Material y Métodos .....	99
6.1. Diseño del estudio .....	101
6.2. Estrategia de búsqueda .....	103
6.3. Fuentes de datos .....	104
6.4. Circuito de petición .....	105
6.5. Población a estudio y población diana.....	105
6.6. Variables a estudio .....	105
6.7. Análisis estadístico .....	106
7. Resultados .....	109
7.1. Varones a nivel nacional .....	111
7.2. TAE: varones por CCAA .....	111
7.3. Mujeres a nivel nacional .....	114
7.4. TAE: mujeres por CCAA .....	114
7.5. Tendencias de mortalidad prematura en el periodo de estudio .....	117
7.6. APC: varones por CCAA .....	119
7.7. APC: mujeres por CCAA .....	119
7.8. TAE: varones por provincias .....	122
7.9. TAE: mujeres por provincias .....	125
7.10. APC por provincias .....	128
8. Discusión.....	131
9. Fortalezas, limitaciones y nuevas líneas de investigación.....	141
10. Conclusiones .....	145
11. Anexos .....	149
11.1. TAE por CCAA varones .....	151
11.2. TAE por CCAA mujeres .....	154
11.3. TAE por provincias varones.....	157
11.4. TAE por provincias mujeres.....	162
12. Bibliografía.....	167



## 1.- RESUMEN





# 1. **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia maligna más incidente en España. Esta situación ha hecho que se hayan destinado muchos esfuerzos investigadores, preventivos y terapéuticos, incluyendo la instauración del cribado poblacional que en la actualidad atiende a casi el 38% de la población diana según el INE.

Según la Constitución Española todo ciudadano español tiene derecho a la protección de la salud, sin embargo, son conocidas las desigualdades socioeconómicas de salud en España. Las mejorías en tendencias de mortalidad por CCR en España sólo se han identificado en mujeres y podrían existir diferencias según las Comunidades Autónomas y las provincias.

**Material y Métodos:** El objetivo principal es estudiar las tendencias en mortalidad prematura asociada a CCR en el periodo 1998-2013 en España. La hipótesis de trabajo es que ha habido variaciones significativas en la mortalidad promedio prematura por CCR en España, entre los años 1998-2013.

Utilizando como fuente de datos el INE, tanto para defunciones como para poblaciones, se analizó la mortalidad por CCR en España en conjunto y a nivel de comunidades autónomas y provincias, para menores de 75 años. Se calcularon las tasas de mortalidad ajustadas por edad y el cambio medio anual en las Tasas de mortalidad prematura por año, comunidad autónoma y provincia, con un IC95%.

**Resultados:** Durante el periodo estudiado, en el conjunto de España, los varones presentaron APC de 0,52% IC 95% (0,34;0,70) y las mujeres APC de -0,55% IC 95% (-0,86;-0,24). El aumento de mortalidad en varones es ligero pero significativo en toda España salvo la cuenca mediterránea, País Vasco, Navarra, Asturias, Madrid y La Rioja donde no hay cambios. En mujeres, la disminución de la mortalidad sólo es significativa en Cataluña, Aragón, y Baleares.

**Conclusiones:** En España entre los años 1998-2013 ha habido una tendencia promedio de mortalidad prematura por CCR en ligero ascenso en varones y en ligero descenso en mujeres. La implementación del cribado de CCR, la mejora de tratamientos y la adopción de hábitos de vida saludable podrían estar teniendo efectos positivos sobre la estabilidad de la mortalidad prematura del CCR en España, sobre todo en mujeres. Son precisos más estudios de intervención para aclarar cuales son exactamente los motivos de estas tendencias de mortalidad prematura en CCR en España.





## 2.- INTRODUCCIÓN



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. CONCEPTO E INCIDENCIA DEL CÁNCER DE COLON

En 2015 cerca de 250.000 nuevos casos de cáncer invasivo fueron diagnosticados en España, 60% en hombres y 40% en mujeres. Los 5 cánceres más frecuentes fueron: colorrectal, próstata, pulmón, mama y vejiga. Por géneros, los cuatro más frecuentes en varones fueron próstata (22.4%), colorrectal (16.6%), pulmón (15.1%) y vejiga (11.7%). En mujeres, los más frecuentes fueron mama (28%), colorrectal (16.9%), útero (6.2%) y pulmón (6%)<sup>1</sup> (figura 1-2).

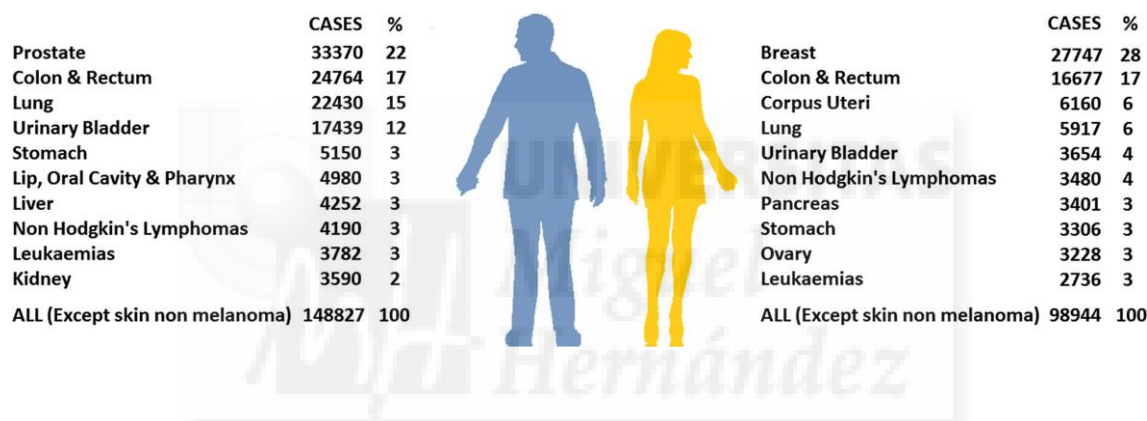
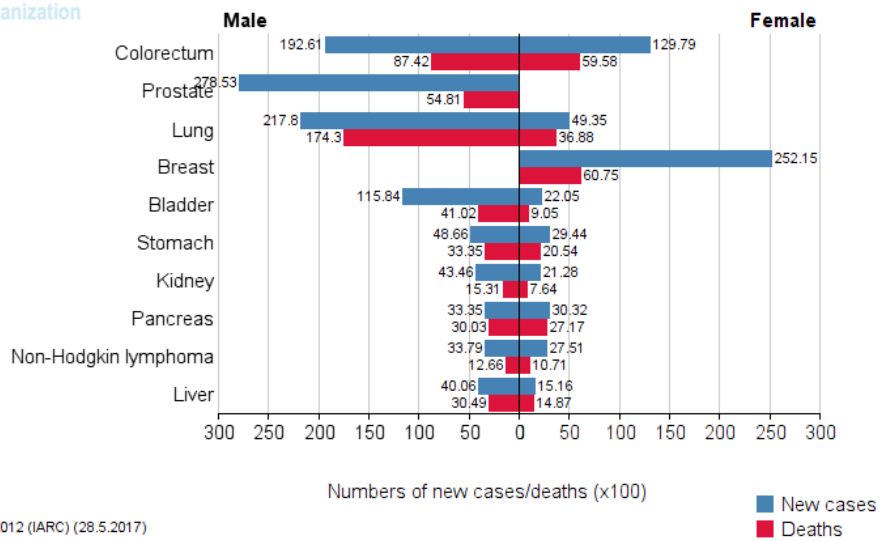


Figura 1: Tipos de cáncer más incidentes en España, 2015 (REDECAN, RED ESPAÑOLA DE REGISTROS DE CÁNCER). Extraído de Galcerán J et al<sup>1</sup>

En los últimos años, la incidencia de cáncer parece haberse estabilizado debido al equilibrio entre la disminución de los tipos de cáncer favorecidos por el tabaquismo, y el aumento de cáncer de próstata y colorrectal. En mujeres, a pesar de la estabilización de la incidencia del cáncer de mama, la incidencia de cáncer ha aumentado secundariamente al aumento del cáncer colorrectal y de los cánceres en relación con el tabaquismo. La probabilidad de desarrollar cualquier tipo de cáncer (excepto el cáncer cutáneo no melanoma) aumenta progresivamente con la edad (Tabla 1).



GLOBOCAN 2012 (IARC) (28.5.2017)

Figura 2: Números totales de los 10 cánceres más incidentes y de sus fallecidos en España. Fuente GLOBOCAN 2012, disponible en [www.globocan.iarc](http://www.globocan.iarc), consultado 28/5/2017

Type of cancer	0-39	0-49	0-59	0-69	0-79	0-84
<b>Men</b>						
Prostate	0.00	0.06	0.96	4.66	11.12	14.46
Colon-rectum	0.05	0.28	1.19	3.43	7.41	9.96
Lung	0.04	0.40	1.85	4.63	8.77	11.02
Urinary bladder	0.02	0.16	1.02	3.04	6.00	7.95
Stomach	0.02	0.11	0.38	0.98	2.11	2.90
Lip, oral cavity and pharynx	0.03	0.23	0.80	1.54	2.29	2.64
Non-Hodgkin's lymphoma	0.13	0.28	0.51	0.85	1.43	1.76
Liver	0.02	0.09	0.33	0.83	1.69	2.14
Leukaemia	0.17	0.24	0.37	0.69	1.34	1.76
Kidney	0.02	0.11	0.35	0.71	1.25	1.54
All except non-melanoma skin	1.14	3.25	10.25	23.96	42.17	50.90
<b>Women</b>						
Breast	0.44	1.86	3.82	5.80	7.88	8.99
Colon-rectum	0.05	0.24	0.80	1.91	3.87	5.24
Corpus uteri	0.01	0.07	0.39	1.02	1.60	1.83
Lung	0.02	0.17	0.42	0.71	1.10	1.32
Urinary bladder	0.01	0.04	0.13	0.36	0.73	1.01
Non-Hodgkin's lymphoma	0.08	0.16	0.34	0.61	1.06	1.32
Ovary	0.04	0.17	0.42	0.70	1.06	1.24
Stomach	0.02	0.07	0.19	0.41	0.90	1.27
Pancreas	0.01	0.03	0.11	0.32	0.70	1.01
Leukaemia	0.11	0.16	0.25	0.43	0.76	1.00
All except non-melanoma skin	1.27	4.09	8.98	15.25	23.51	28.35

Tabla 1: Probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo desde el nacimiento hasta la edad seleccionada en los 10 cánceres más incidentes en España por sexos. Fuente REDECAN. Extraído de Galcerán J et al<sup>1</sup>

El cáncer colorrectal (CCR) es aquel que asienta a lo largo del colon y/o recto y es una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. En un reciente artículo, Favoriti P et al, describen la situación actual de incidencia y mortalidad de CCR en el mundo. A nivel mundial, es el tercer tipo más frecuente de cáncer en varones y segundo en mujeres. Supone el 9% del total de cáncer en el mundo, lo que supone 1,4 millones de casos diagnosticados sólo en 2012. Existe una variación geográfica en la incidencia a lo largo de todo el mundo, con casi el 55% de los casos diagnosticados en los países desarrollados. Estas diferencias geográficas se atribuyen a factores dietéticos, exposiciones ambientales y a susceptibilidad genética.<sup>2</sup>

Las áreas con las tasas de incidencia más altas son Australia, Nueva Zelanda, Europa o América del Norte y las tasas de incidencia más bajas se localizan en África, Asia central o del sur, y América central. Las tendencias de incidencia han variado mucho en las últimas dos décadas, disminuyendo como ha ocurrido en EEUU, estabilizándose como en Francia o en Australia o aumentando como en Finlandia, Noruega o España. Es llamativo el descenso de la incidencia de EEUU que ha bajado un 2-3% de incidencia por año desde hace 15 años, sobre todo en personas de 50 años o mayores, y parece que está relacionado con el cribado poblacional y la resección de posibles lesiones precancerosas. En 2015 se calculaba una incidencia del 8% de CCR en ambos sexos.<sup>2</sup>

En el otro extremo, según describen Favoriti P et al, están los países en los que se ha objetivado un mayor aumento de la incidencia, como son la parte oeste de Asia y Europa del este, donde parece que este hallazgo está relacionado con el aumento de la dieta no saludable, la obesidad y la prevalencia del hábito tabáquico. Por otro lado, el aumento de la esperanza de vida también ha influido en este aumento de incidencia.<sup>2</sup>

Un punto importante a destacar es, sin duda, la mayor incidencia descrita por todos los autores en varones frente a mujeres, tanto a nivel mundial, Europa como España. Favoriti P et al relata que aunque las razones no son completamente conocidas, parece que podría haber una compleja interacción entre factores de riesgo y protectores específicos de cada sexo, como hormonas endógenas y exógenas así como prácticas de cribado específicas de cada género.<sup>2</sup> En esta misma línea, justifica Béjar L et al la mayor incidencia de varones sobre mujeres en España, relacionándolo con una mayor exposición al tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso y diabetes en varones<sup>3</sup>

Galcerán J et al describe la evolución en la incidencia del CCR en España en su artículo y comenta que las tasas de incidencia de CCR aumentan constantemente desde 1993 (48/100.000 hab) hasta 2007 (68/100.000 hab). En 2015 se proyectó una tasa de incidencia de hasta 78/100.000 hab. En mujeres, la incidencia de CCR aumentó

en el mismo periodo pero en menor medida, pasando de 32/100.000 hab en 1993 hasta 42/100.000 hab en 1993, estimando para 2015 una incidencia de CCR en mujeres en España de 42/100.000 hab.<sup>1</sup>

De la misma manera, Sánchez M.J. et al, que estudiaron la evolución de la incidencia y la mortalidad en España en diferentes tipos de cáncer de 1981-2012, concluyeron igualmente que la incidencia de CCR en España ha aumentado en las últimas décadas. También auguran los autores una mejoría sustancial en los años venideros secundariamente a los programas de cribado poblacional.<sup>4</sup> (figura 3)

López-Abente et al describe en su artículo igualmente un aumento en la incidencia del CCR en España en ambos sexos hasta 1995, año en el cual se detectó un cambio en la tendencia. Sin embargo este estudio tiene importantes limitaciones, dado que sólo se incluyeron 13 registros de CCR en el trabajo, e incluso mezcla comunidades autónomas y provincias (se estudió la incidencia en Zaragoza, Navarra, Tarragona, Asturias, Murcia, Granada, País Vasco, Mallorca, Girona, Albacete, Islas Canarias, La Rioja, Cuenca), que representan sólo 26% de la población española. Igualmente sólo precisaban 10 años consecutivos de datos de entre todos los años del estudio para ser incluidos en el análisis (1975-2004).<sup>5</sup> (figura 4)

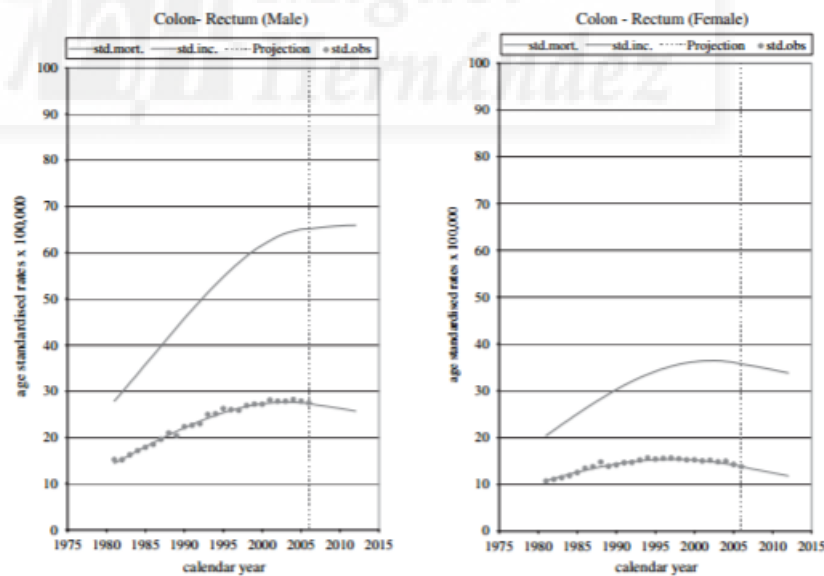
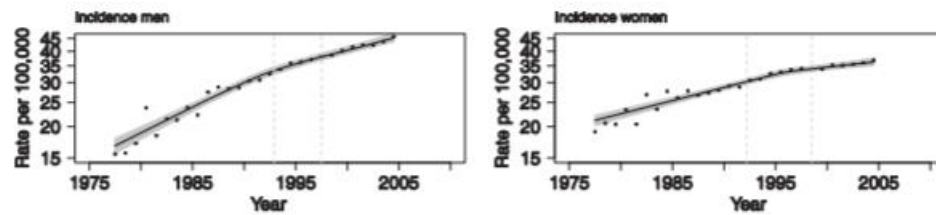


Figura 3: Tendencias de incidencia (línea continua) y mortalidad (línea punteada, los puntos son la mortalidad real observada) en España, para CCR, entre 1998-2012, en hombres y mujeres, tasas estandarizadas por edad, (población Europea), por 100.000 personas/año, edad 0-94 años. Extraído de Sánchez M.J. et al<sup>4</sup>





*Figura 4: Incidencia de CCR en España, ajustado por edad, para hombres y mujeres.  
Extraído de López-Abente G. et al<sup>5</sup>*

En el estudio de Béjar L et al<sup>3</sup> los autores concluyen que ciertos cambios en la dieta y en el estilo de vida pueden ser los causantes del crecimiento de la incidencia en España del CCR a lo largo de las últimas décadas. En el CCR hace falta un tiempo mínimo de 10-15 años desde los cambios en la exposición a los factores de riesgo para poder ver modificaciones en la incidencia del tumor. Por ello es necesario implementar ya mismo medidas legislativas y educativas más estrictas en España frente al tabaquismo, el alcoholismo, el consumo de carne roja y el estilo de vida sedentario para mejorar esta tendencia.

Por otro lado, se ha demostrado en diversos estudios que la incidencia y mortalidad por cáncer, como por ejemplo el cáncer de pulmón, es distinta en las diferentes zonas de España. Esto puede responder a los distintos factores de riesgo a los que están expuestas las poblaciones, o a la diferencias en la atención sanitaria. Respecto al CCR, Galcerán J et al describe cómo en los registros de CCR en España la provincia con la menor incidencia fue Cuenca 32,7/100.000 hab. en varones y 16,7/100.000 hab. en mujeres, y la mayor incidencia se registró en Tarragona con 50,2/100.000 hab. en varones y 27,6/100.000 hab. en mujeres.<sup>1</sup>

Se han realizado algunos estudios centrados por provincias, como el de Etxeberria J et al en el que observan en Navarra la misma tendencia creciente de la incidencia del CCR objetivada a nivel estatal, siendo esta más importante para hombres que para mujeres entre los años 1990-2005.<sup>6</sup>

Es igualmente importante encuadrar nuestra incidencia en España de CCR con la de los países que nos rodean y el conjunto de Europa, ya que se podrían realizar estudios sobre factores de riesgo modificables o incluso adoptar diferentes estrategias de cribado o de tratamiento de otros países con vistas a mejorar nuestras tasas de incidencia o de mortalidad.

Así Ferlay J et al comenta en su artículo que la tasa de incidencia (tasa x 100.000 hab.) del CCR es en el conjunto de Europa ligeramente mayor en varones que en mujeres (55,7 vs 34,6). Detectaron unas altas tasas de incidencia en varones en los países de Europa central, Eslovaquia (92), Hungría (87) y Republica Checa (81) y en mujeres en Noruega (54), Dinamarca (53) y los Países Bajos (50). Se constataron variaciones de hasta 5 veces a lo largo de Europa en las tasas de incidencia de CCR. Las tasas más bajas se obtuvieron en Bosnia Herzegovina (30 en varones y 19 en mujeres), Grecia (25 en varones y 17 en mujeres) y Albania (13 en varones y 11 en mujeres).<sup>7</sup> Es llamativo el caso de Italia donde el CCR es el tipo de cáncer más incidente, con 52.000 nuevos casos sólo en 2015.<sup>2</sup> En España la incidencia la establecieron en 65,6x100.000 hab. para varones y 35,3x 100.000 hab. para mujeres, lo que supone una incidencia intermedia en el conjunto de Europa.<sup>7</sup> (figura 5)

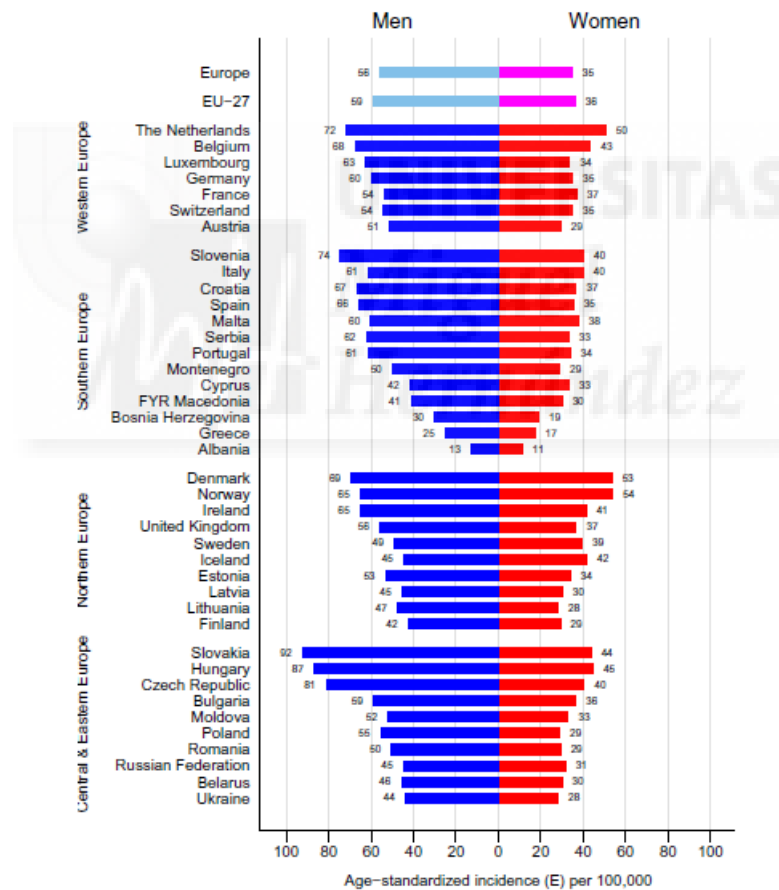


Figura 5, tasa de incidencia de CCR estandarizada por edad, por sexo y país, en Europa 2012. Extraída de: Ferlay J et al<sup>7</sup>

Este importante aumento en la incidencia del CCR es claramente un problema sanitario y ha hecho que se hayan destinado muchos esfuerzos investigadores en esta

patología. En las dos últimas décadas se han obtenido importantes conocimientos sobre la patogenia de las neoplasias colorrectales, sobre la prevención tanto primaria como secundaria en grupos de riesgo, y sobre la caracterización de las lesiones preneoplásicas o neoplasias tempranas.<sup>8</sup>

Por otro lado la identificación de los grupos de riesgo, el desarrollo de las herramientas y técnicas de seguimiento menos agresivas y más accesibles y la sensibilización sobre la importancia de esta patología por parte de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e investigadores, ha conseguido granjearse la atención de los gobiernos y de las compañías aseguradoras y ha permitido la implantación de los diferentes programas de cribado poblacional y de grupos de riesgo. Paralelamente la aparición de nuevos quimioterápicos, la menor morbimortalidad quirúrgica, el tratamiento quirúrgico de algunos tipos de metástasis, el uso de los stents colónicos y especialmente el diferente abordaje del cáncer de recto ha mejorado el pronóstico vital de los enfermos con cáncer colorrectal.<sup>9-10-93</sup>



## **2.2. ETIOLOGÍA DEL CCR**<sup>8,11,20</sup>

Se ha demostrado que el adenoma del colón constituye una lesión premaligna. Aunque la mayoría de pólipos no progresa a cáncer, se estima que menos del 5% lo hará, más del 80-90% de los cánceres de colon y recto posiblemente han pasado por esta fase en algún momento de su desarrollo.

Además, se han podido establecer las alteraciones genéticas que participan en la secuencia adenoma-carcinoma. La probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta en relación con el tamaño de la lesión, la proporción del componente vellosos y la edad del paciente. Por todo lo anterior la presencia de pólipos colónicos supone un factor de riesgo para CCR.

Igualmente, es conocido que la carga genética influye en el riesgo de padecer un CCR, tanto si tenemos antecedentes familiares de CCR como si padecemos algún tipo de síndrome polipósico hereditario.

Por otro lado, como ya se ha comentado, existen claras diferencias en la incidencia del CCR en diferentes zonas del mundo, incluso en poblaciones muy próximas pero que mantienen diferentes estilos de vida. Esto hace pensar que el entorno es un factor determinante en la aparición del CCR. Se han señalado varias actuaciones como prevención primaria, incidiendo sobre la dieta, el estilo de vida, los antioxidantes y la quimioprevención, que podrían actuar sobre las diversas etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas, durante el crecimiento de estos o en el proceso de transformación a carcinoma.

Por todo lo anterior se comentaran inicialmente los pólipos colorrectales y los síndromes polipósicos y más adelante los factores de riesgo y protección del CCR.

### 2.2.1. HISTORIA PERSONAL DE CCR Y/ O PÓLIPOS COLORRECTALES

Los pacientes con historia personal de pólipos adenomatosos tienen riesgo de desarrollar en el futuro CCR y los pacientes con CCR tienen un riesgo aumentado de padecer un segundo CCR (CCR sincrónico) o de presentar otro posteriormente (CCR metacrónico). La frecuencia del segundo CCR varía entre el 2-6%, y las lesiones suelen estar distantes, tener un grado de invasividad diferente y el pronóstico se establece con el que presenta un peor estadio. El intervalo de aparición entre ambas lesiones varía de 0-23 años, pero diversos estudios han demostrado que hasta el 50% de las lesiones aparecen entre 5-7 años tras el diagnóstico del primer tumor.<sup>8</sup>

Pólipo,<sup>11</sup> se refiere a todo tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Se trata de una descripción macroscópica que puede conllevar diferente histología, tratamiento y pronóstico. Actualmente se utiliza la Clasificación de París para clasificar los pólipos, que atiende a su aspecto endoscópico, de esta forma pueden ser: protruyentes hacia la luz, que engloban los pólipos pediculados (0-Ip), sésiles (0-Is) y semipediculados (0-Isp) o como lesiones no protruyentes hacia la luz las que se refieren a las lesiones levemente elevadas (0-IIa), planas (0-IIb) o las menos frecuentes deprimidas (0-IIc) y raramente excavadas (0-III). En los últimos años se está investigando más intensamente en los tumores no polipósicos y especialmente en los tumores de crecimiento lateral, que son aquellos pólipos planos de más de 1cm con tendencia a crecimiento, también conocidos como "lateral spreading tumor" o LST y se subclasifican en granulares y no granulares. Los LST y los tumores sésiles tienen una frecuencia de displasia severa e invasión local mayor que las lesiones pedunculadas del mismo tamaño, y suponen un reto en el diagnóstico y en el tratamiento por parte del endoscopista.<sup>12</sup>

Los pólipos se pueden presentar como lesiones únicas o múltiples; cuando el número de pólipos es muy elevado se habla de poliposis intestinal. Los pólipos colorrectales se clasifican según sus características histológicas en adenomatosos (60-70%), hiperplásicos o serrados (10-30%) y una miscelánea (10-20%) que se comentarán más adelante.

#### 2.2.1.1. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LOS PÓLIPOS COLÓNICOS<sup>11</sup>

Aunque los pólipos pueden dar clínica como anemia por pérdidas crónicas, o rectorragia, o incluso tenesmo y emisión rectal de sangre y moco si son rectales, la mayoría de los pólipos son diagnosticados, como hallazgo casual, durante colonoscopias indicadas por otros procesos y corresponden a pólipos hiperplásicos o adenomas tubulares de pequeño tamaño.

La colonoscopia debe detallar el número, el tamaño y la localización de los pólipos y además permite exéresis o biopsia de los mismos. Sin embargo, hasta un 15% de las lesiones de tamaño inferior a 1 cm pueden pasar desapercibidas. El uso de cromoendoscopia y de imágenes de banda estrecha (NBI, narrow banding imaging) facilitan la detección de pólipos planos, principalmente serrados. Igualmente la valoración del patrón de las criptas según Kudo S et al<sup>13</sup> y el patrón vascular permiten predecir el riesgo de invasión de la submucosa y decidir el tratamiento más adecuado. La colonotomografía virtual posee un rendimiento diagnóstico similar a la colonoscopia óptica para lesiones mayores de 8mm, pero no para las de menor tamaño y además no permite la biopsia/resección de las mismas.

#### 2.2.1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS PÓLIPOS COLÓNICOS<sup>11</sup>

Los pólipos se pueden clasificar desde el punto de vista anatomopatológico en:

- I. Pólipos adenomatosos: constituyen una proliferación no invasiva de células epiteliales. El examen histológico los clasifica según su arquitectura glandular en:
  - a. adenomas tubulares (<20% componente vellosos): son el 85%
  - b. tubulo-vellosos: representan el 10%
  - c. vellosos(> 80% componente vellosos): suponen el 5%

Se subdividen tras el estudio citológico y estructural en bajo o alto grado de displasia. Es importante diferenciar dos entidades:

- ✓ alto grado de displasia o carcinoma in situ (pTis): los focos neoplásicos no superan la capa muscularis mucosae y no posee capacidad de diseminación.
- ✓ pólipo maligno (pT1): adenoma con áreas de transformación y por ello se considera un carcinoma invasivo precoz con capacidad de diseminación.

- II. Pólipos hiperplásicos y/o serrados<sup>14</sup>: son aquellos con arquitectura en "dientes de sierra" en el epitelio de la cripta debido a una acumulación de colonocitos. Su prevalencia es alta (27,5%), sin embargo los más frecuentes son los hiperplásicos distales, siendo mucho menos frecuentes 7,9% los de colon derecho y del 1,4 al 2,3% si consideramos sólo los que superan 1 cm. El número de pólipos, el tamaño superior a 1 cm y la localización proximal, son los determinantes de su malignización. Actualmente al OMS los divide en:

- a. pólipo hiperplásico (PH): suponen el 80-90% de las lesiones serradas. Aspecto endoscópico poco elevado, normalmente inferior a 5mm, pálido o blanquecino, difícil de diferenciar por su color parecido a la mucosa sana. Puede estar cubierto de moco y presenta una débil red vascular, y pueden ser numerosos asentando principalmente en recto y colon sigmoide. Conservan arquitectura histológica normal con poca distorsión y proliferación sin displasia. Presentan cúmulos celulares en "dientes de sierra" en la parte superior y media de la cripta y proliferación normal en la cripta inferior.
  
- b. adenoma o pólipo serrado sésil (ASS): supone el 15-20% de los pólipos serrados, y se considera la lesión preneoplásica clave en la vía serrada de la carcinogénesis. El aspecto macroscópico revela lesiones planas o poco elevadas, mayores de 5 mm, habitualmente cubiertas por una capa de moco y mas frecuentes en colon proximal. Su localización, colon proximal y sus características, hacen que este tipo de pólipos pasen frecuentemente desapercibidos.

Al microscopio, la cripta presenta arquitectura anómala, dilatada y con crecimiento desordenado, observándose los dientes de sierra en su base. Si la biopsia endoscópica no es suficientemente profunda para evaluar la base de la cripta, el diagnóstico diferencial entre pólipo hiperplásico y pólipo serrado sésil puede ser difícil, ya que las criptas crecen paralelas a la muscularis mucosae en forma de "T" invertida o de "L".

- c. adenoma serrado tradicional: es poco frecuente, (1-6%), habitualmente pediculado y más común en el colon izquierdo (60%). Presenta dientes de sierra muy prominentes y displasia citológica similar a los adenomas, lo que le diferencia de los adenomas serrados sésiles.
- III. Pólipos inflamatorios: secundarios a un proceso regenerativo de un foco inflamatorio sin potencial de degeneración neoplásica. Pueden tener gran tamaño y aparecen en la enfermedad inflamatoria intestinal, la esquistosomiasis crónica, la colitis amebiana o la disentería bacilar, entre otras patologías.

- IV. Pólipos hamartomatosos: son consecuencia de la proliferación de células maduras de la mucosa y aparecen en el contexto de poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers.

#### 2.2.1.3. TRATAMIENTO DE LOS PÓLIPOS COLÓNICOS Y VIGILANCIA POSTPOLIPECTOMÍA<sup>11</sup>

La polipectomía endoscópica es el tratamiento de elección de los adenomas colorrectales y consigue ser completa en un 90% de los casos, aunque en ocasiones se requiere resección quirúrgica. El tratamiento quirúrgico generalmente es necesario bien por ser los pólipos planos o por ser sésiles pero con una base de implantación amplia. Las lesiones candidatas a resección endoscópica son aquellas confinadas a la mucosa (o capa superficial de la submucosa en casos seleccionados). Para los LST sigue siendo la resección endoscópica de la mucosa (fragmentada si la lesión es mayor de 20mm o en bloque para lesiones menores de 20 mm) la primera opción y la disección endoscópica submucosa en bloque realizada en centros de referencia o la cirugía si el tratamiento endoscópico no es posible.

Si tras la polipectomía endoscópica la anatomía patológica evidencia displasia de alto grado (carcinoma in situ) el tratamiento ha concluido, pero si se demuestra carcinoma invasivo, es decir cuando existe afectación de la submucosa, habitualmente procede colectomía segmentaria, por el riesgo que supone que hasta un 10% de estos pacientes presenten extensión de la enfermedad local o ganglionar. En el caso de que coexistan varios factores de buen pronóstico (margen de resección libre, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de afectación vascular o linfática) el tratamiento endoscópico puede ser suficiente pero debe ser valorado caso a caso.

Respecto a los pólipos serrados, la evidencia actual recomienda su resección completa, salvo en los pólipos hiperplásicos de pequeño tamaño, los menores de 5mm, localizados en recto-sigma, que no han demostrado asociarse a incremento de número de adenomas proximales ni de CCR y por tanto, su resección no está formalmente indicada.

El antecedente personal de adenoma colónico supone un riesgo importante de presentar nuevas lesiones adenomatosas, especialmente si existen varios pólipos, si la lesión inicial presenta un componente vellosos o supera 1 cm de tamaño. Por ello una vez reseçadas todas las lesiones deben ser incluidos en programas de vigilancia endoscópica. La periodicidad de las futuras colonoscopias se debe decidir valorando las características y el número de pólipos, la edad de presentación y la existencia de antecedentes familiares de pólipos o CCR.



Si sólo atendemos a los antecedentes personales de pólipos colónicos la estrategia de cribado según las últimas guías europeas sería la siguiente:<sup>15,16,17</sup>

- A. Adenomas de bajo riesgo: si 1-2 adenomas y ambos <1cm, y tubulares y de bajo grado de displasia, se recomienda cribado rutinario, aunque debe considerarse la edad, la historia familiar de CCR, la calidad de la colonoscopia (valorar preparación colónica y colonoscopia completa)

El cribado rutinario se refiere al cribado poblacional que se realiza atendiendo únicamente a la edad, 50-69 años y podría ser sangre oculta en heces anual o bianual, colonoscopia cada 10 años o sigmoidoscopia cada 5 años. Por el momento en nuestro país se ha establecido la SOH cada dos años.

- B. Adenomas de riesgo intermedio: si 3-4 adenomas o uno de ellos  $\geq 1$  cm y <2 cm o vellosos o displasia de alto grado, se recomienda colonoscopia a los 3 años y según hallazgos de la misma se recomiendan los siguientes controles: tras un examen negativo colonoscopia a los 5 años, si ya hay dos exámenes negativos volver al control rutinario. Si tiene hallazgos de bajo o intermedio riesgo volveríamos a la estrategia B, y si tiene adenomas de alto riesgo pasamos a la estrategia C.

- C. Adenomas de riesgo alto: si  $\geq 5$  adenomas pequeños o al menos uno de ellos  $\geq 2$  cm, se recomienda colonoscopia al año. Según resultados de la exploración se recomienda: si no había adenomas o eran de riesgo bajo o intermedio colonoscopia a los 3 años. Tras dos exploraciones negativas colonoscopia a los 5 años y en caso de adenomas de alto riesgo control endoscópico al año.

No se pueden dejar de comentar las posibles complicaciones de las resecciones endoscópicas de los pólipos. Las más frecuentes son: la hemorragia, el dolor abdominal o la perforación intestinal. Son más frecuentes en las neoplasias mucosas avanzadas, y si se realiza una disección submucosa endoscópica, por ello este tipo de técnicas debe realizarse en centros con gran experiencia.

## 2.2.2. SÍNDROMES FAMILIARES CON RIESGO DE CCR<sup>8,11,18,20</sup>

El antecedente familiar de un CCR supone un factor de riesgo claro para padecer CCR. Sin embargo, se diferencian varias entidades, que suponen un riesgo diferente: los casos de CCR con diversos grado de agregación familiar, los pertenecientes a familias que cumplen los criterios de Amsterdam/Bethesda (el CCR hereditario no polipósico o también conocido como Síndrome de Lynch) y los Síndromes polipósicos.

El procedimiento de cribado varía según la patología que subyace (CCHNP, PAF...), el número de familiares afectos o la edad al diagnóstico y el parentesco. Sin embargo, la técnica de cribado debe de ser aceptada por los individuos a cribar porque en caso contrario no se adherirán al programa y está demostrado que el éxito de los diferentes planes de cribado radica en la adherencia de la población a cribar. Así lo demuestran Bujanda L. et al en su estudio<sup>19</sup>, en el que evaluaron de manera prospectiva a familiares de 74 pacientes con CCR que tenían 342 familiares de primer grado vivos (padres, hermanos o hijos) de los que se entrevistó a 281. La tasa de adherencia fue de un 38% (107/281), y fue más importante en los individuos con una agregación familiar de CCR más intensa (88.9% para Amsterdam vs 33.3% para Bethesda y cáncer esporádico; p,0.05), si el paciente índice era menor de 65 años (60% para pacientes <65 años vs 32.9% para pacientes  $\geq 65$  años; p,0.05) y si el paciente índice era una mujer (46.2% para mujeres vs 31% para varones; p = 0.28). La adherencia también era significativamente mayor si el familiar a cribar era menor de 65 años, mujer y en familiares que son hermanos e hijos frente a padres. Los autores concluyeron que la adherencia a la colonoscopia fue baja en esta población, con los detalles por grupos antes indicados.

### 2.2.2.1. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Es frecuente que los pacientes con CCR tengan en su familia antecedentes de CCR aunque no cumplan los criterios de formas hereditarias concretas, ni Síndrome de Lynch ni Síndromes de poliposis hereditarias. Probablemente esto sea debido a que este tipo de CCR familiar comparta factores de riesgo genéticos no identificables por el momento y/o ambientales entre los miembros de la misma familia.<sup>20</sup>

En dos metaanálisis sobre el riesgo de CCR de un individuo en relación con la historia familiar de cáncer, los autores Butterworth AS et al<sup>21</sup> y Baglietto L et al<sup>22</sup>, comentan que el riesgo relativo (RR) de CCR en individuos con uno o más familiares de primer grado afectos (padres, hermanos) es de 2,24 (IC del 95%, 2,06-2,43) según

Butterworth AS et al y 2,26 (IC del 95%, 1,86-2,73) según Baglietto L et al. Igualmente cuando el número de familiares de primer grado afectados es 2 o más, el riesgo aumenta y se sitúa en 3,97 (IC del 95%, 2,60-6,06) según Butterworth AS et al y 3,95 (IC del 95%, 2,49-6,26) según Baglietto L et al.

En ninguno de estos metaanálisis se observan diferencias según el sexo. La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectados de CCR también se ha asociado a un incremento discreto del riesgo de CCR. Ambos metaanálisis muestran que el riesgo de CCR en individuos con familiares de primer grado afectados decrece según aumenta la edad del caso índice.

Según todo lo anterior, se ha establecido por consenso de las diferentes sociedades científicas el plan de cribado para los familiares de pacientes con CCR<sup>20</sup> y el que impera actualmente en España indica que, una vez descartado que se trate de un síndrome polipósico o un CCHNP, se deben de conocer el grado de parentesco, el número de familiares afectados y la edad al diagnóstico de la neoplasia en el caso índice y según eso:

- ✓ si el familiar con CCR es de 3<sup>er</sup> grado, o es un sólo familiar de 2<sup>o</sup> grado se realizara cribado rutinario. Es decir SOH anual o bienal y/o sigmoidoscopia/5 años, o colonoscopia/10 años con inicio a los 50 años.
- ✓ si hay  $\geq$  a dos familiares con CCR de 2<sup>o</sup> grado o un familiar de 1<sup>er</sup> grado afecto  $\geq$  60 años se hará misma estrategia pero comenzando a los 40 años.
- ✓ si hay un familiar de 1<sup>er</sup> grado afecto  $<$  60 años o  $\geq$  2 familiares de 1<sup>er</sup> grado afectados, se realiza colonoscopia cada 5 años comenzando a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico del caso índice, lo que ocurra primero.

#### 2.2.2.2. CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO O SÍNDROME DE LYNCH<sup>8,18,20</sup>

El CCHNP es el Síndrome de cáncer colorrectal hereditario mas común, supone del 1-3% de todos los CCR, se transmite con un patrón autosómico dominante. El Síndrome de Lynch está asociado a mutaciones en los genes de reparación, MLH1 y MSH2, que conjuntamente suponen el 90% de las alteraciones y en menor medida de MSH6 Y PSM2. Estas alteraciones conducen a inestabilidad de microsátélites (IMS), y a su vez la IMS se traduce en acumulación de errores en la replicación del DNA.

El CCR que se desarrolla dentro del CCHNP se caracteriza por un desarrollo prematuro, habitualmente antes de los 50 años , más frecuente en colón proximal, y la

elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen. Las neoplasias más frecuentes son las de endometrio pero también de estómago, de páncreas, del sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado. En general los portadores de esta mutación presentan un riesgo a lo largo de su vida del 30-70% de padecer CCR, y 30-60% de padecer cáncer de endometrio.<sup>23</sup> Con menor frecuencia pueden presentar también tumores cerebrales (glioblastomas) cuya combinación respondería al nombre de Síndrome de Turcot o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos) conociéndose como Síndrome de Muir-Torre.

Histológicamente destaca la presencia abundante de moco, una pobre diferenciación celular, células en anillo de sello, crecimiento medular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-Like.

La sospecha diagnóstica se basa en la historia personal y familiar. Inicialmente se utilizaron los criterios de Amsterdam<sup>24</sup>, que posteriormente fueron modificados para incluir las neoplasias extracolónicas<sup>25</sup> y dado que presentaban una baja sensibilidad se establecieron los criterios de Bethesda que eran menos restrictivos para poder identificar a una proporción mayor de pacientes, que han sido posteriormente revisados<sup>26</sup>.

I. Criterios de Amsterdam<sup>24</sup>

- ✓ Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- ✓ Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- ✓ Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
- ✓ Exclusión de la PAF y

II. Criterios de Amsterdam II<sup>25</sup>

- ✓ Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- ✓ Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- ✓ Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
- ✓ Exclusión de la PAF en los casos de CCR

III. Criterios de Bethesda modificados<sup>26</sup>

- ✓ Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años, o

- ✓ Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral (glioblastoma), adenomas sebáceos o queratoacantomas), independientemente de la edad al diagnóstico, o
- ✓ Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años, o
- ✓ Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado al Síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años, o
- ✓ Paciente con CCR y dos familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al Síndrome de Lynch, independientemente de la edad al diagnóstico.

Según las guías más recientes,<sup>27-28</sup> se debe sospechar Síndrome de Lynch cuando un individuo padece CCR con menos de 70 años o con más de 70 años pero cumple alguno de los criterios de Bethesda modificados. En estos pacientes se debe investigar la presencia de IMS o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras en el tumor, ambas estrategias son equivalentes, y muy efectivas para identificar a los pacientes a los que se les debe investigar mutaciones germinales de los genes reparadores del ADN.<sup>29</sup> El análisis genético permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo y se debe ofrecer a los familiares de primer grado de los portadores de las mutaciones. Pero el cribado de tumores no genético, (endoscópico) se debe ofrecer también a los pertenecientes a familias con criterios clínicos de Síndrome de Lynch y datos moleculares de alteración en la reparación- IMS o pérdida de expresión proteica en inmunohistoquímica- en los que no se ha logrado identificar la mutación causal.

El cribado en el Síndrome de Lynch pretende reseca pólipos adenomatosos y detectar carcinomas en fases iniciales, aunque no hay estudios que determinen claramente el intervalo más apropiado. Como se conoce que la progresión adenoma-carcinoma es más rápida en estos pacientes se recomienda una colonoscopia cada 1-2 años desde los 20-25 años o 10 años antes del familiar con CCR más joven. Así mismo, en este síndrome se deben cribar otras neoplasias mediante estudios ginecológicos y testado y tratamiento del Helicobacter Pylori. Otras estrategias más agresivas deben ser individualizadas caso a caso.

Respecto a la quimiopreención en los pacientes con CCRHNP, se ha publicado un ensayo clínico<sup>30</sup> randomizado aspirina vs placebo, en el que se valoraba los resultados medidos como desarrollo de CCR y los autores concluyeron que el uso de

600 mg de aspirina al día con una media de 25 meses de tratamiento, redujo sustancialmente la incidencia de CCR después de 55.7 meses de seguimiento. Igualmente no hubo durante el estudio diferencias respecto a la aparición de efectos secundarios en los dos grupos. Más estudios son necesarios para establecer la dosis óptima y duración adecuada del tratamiento con aspirina.

Existen una serie de pacientes (alrededor del 40%) que aún cumpliendo los criterios clínicos de CCHNP, no presentan IMS ni pérdida de expresión de las proteínas reparadoras y no se detecta mutación germinal en los genes reparadores del ADN, por lo que se les ha englobado en una entidad conocida como CCR hereditario tipo X. Estos pacientes tienen riesgo aumentado CCR pero es este menor al observado en los pacientes con Síndrome de Lynch, y por ello se ha sugerido seguimientos endoscópicos cada 3-5 años iniciando el cribado 5-10 años antes del CCR más joven acaecido en la familia. No parecen tener riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas. La ausencia de una alteración genética clara sugiere que probablemente estemos aunando en este síndrome varias enfermedades con factores causales multifactoriales.

### 2.2.2.3. SÍNDROMES POLIPÓSICOS <sup>8,11,18,20,31</sup>

Hasta el 1% de todos los CCR aparece dentro de los Síndromes polipósicos. Actualmente se clasifican en relación con la anatomía patológica de los pólipos que presentan y en ocasiones no es fácil su diferenciación porque sus fenotipos se solapan. Igualmente para el diagnóstico, y seguimiento de estos síndromes conviene recurrir a unidades multidisciplinarias que dispongan de genetistas, gastroenterólogos, expertos endoscopistas y cirujanos sensibilizados en la atención de estos pacientes y sus familias.

#### 2.2.2.3.1. SÍNDROMES DE POLIPOSIS ADENOMATOSOS

##### ✓ POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR CLÁSICA (PAF)

La PAF es el síndrome polipósico más frecuente, 1/10.000 hab, se basa en la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos a lo largo del intestino grueso, y alto poder de malignización con desarrollo de CCR antes de los 40 años si no se trata, acompañado de riesgo de otras neoplasias extracolónicas. La mayoría, 80% de las familias, presentan mutación en gen APC (Adenomatous poliposis coli) y en algunos casos presentan alteraciones en el gen MUTYH (mut Y homolog). Existe una variante conocida como Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA), que se caracteriza por un inicio más tardío, menor número de pólipos (10-99) y localización preferentemente en el colon derecho y menor riesgo de CCR. Tan solo el 10-20% de

estas familias presentan mutación en APC pero el 30% presentan mutaciones en MUTYH. Hay un porcentaje no desdeñable de pacientes en los que no es posible identificar la mutación causal.

El gen APC es un gen supresor de tumor que codifica una proteína que regula la degradación de la beta catenina. La acumulación de la beta catenina en el núcleo por pérdida de funcionalidad de APC tiene un potente efecto oncogénico. La inactivación somática de APC es un evento temprano en el desarrollo de los tumores colorrectales. El gen MUTYH es un gen que codifica para una AND glicosilasa implicada en la reparación del ADN por daño oxidativo.<sup>31</sup>

Grover S et al<sup>32</sup> estudiaron la positividad de la mutación del gen APC y la mutación bialélica del gen MUTYH en pacientes con síndromes polipósicos y describieron su diferente prevalencia en relación con el número de adenomas colónicos que tenía el paciente, así la prevalencia de la mutación en el gen APC disminuía con el menor número de pólipos a la vez que aumentaba la prevalencia bialélica del gen MUTYH. La prevalencia de la mutación APC y de la mutación bialélica de MUTYH fueron respectivamente:

- pacientes con  $\geq 1000$  adenomas: 95/119 (80%, 95%IC 71-87%) y 2/119 (2%, 95% IC 0.2-6%)
- pacientes 100-999 adenomas: 756/1338 (56%, 95%IC 54-59%) y 94/1338 (7%, 95%IC 6-8%)
- pacientes de 20-99 adenomas: 326/3253 (10%, 95%IC 9-11%)y 233/3253 (7%, 95%CI 6-8%)
- pacientes 10-19 adenomas: 50/970 (5%, 95%IC 4-7%) and 37/970 (4%, 95%IC 3-5%)

Los pólipos colónicos suelen ser pequeños, menores a 5mm, y a diferencia de los gástricos que suelen ser hiperplasia de glándulas fúndicas, los duodenales que se suelen localizar periampulares son adenomatosos y representan la afectación extracolónica más frecuente y su malignización la segunda neoplasia más frecuente en estos pacientes. Otras manifestaciones extraintestinales son la hipertrofia congénita del epitelio de la retina, los tumores desmoides, los osteomas y los quistes epidermoides. El Síndrome de Gardner es una variante de la PAF en la que se combinan los pólipos intestinales con las manifestaciones extraintestinales previamente descritas.

Otras neoplasias que parecen asociadas son cáncer tiroideo, para evita el cual es necesario cribado anual con palpación y eco tiroidea, hepatoblastoma y meduloblastoma. Para el cribado de los tumores desmoides se puede utilizar la TC o la

RMN pero se debe individualizar cada caso en función de los antecedentes familiares y de las cirugías abdominales previas.

El diagnóstico de la PAF es endoscópico y anatomopatológico y el estudio genético con identificación de la mutación permite cribar a familiares afectos. A todos los afectos y a los pertenecientes a familias que cumplen criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación, se les cribará con sigmoidoscopia, desde los 12-14 años, repitiéndose cada 2 años y, si se detectan adenomas, anual, hasta la colectomía, si se trata de la PAF clásica. En el caso de la PAFA con colonoscopia desde los 18-20 años y cada 2 años, y anual si se detectan adenomas, mientras sea controlable endoscópicamente.

El tratamiento es siempre quirúrgico en los mayores de 25 años y la técnica se elige siguiendo la edad al diagnóstico, la afectación del recto, el sexo del paciente y la preferencia del paciente entre la colectomía con anastomosis ileorectal o proctocolectomía con reservorio ileal. Tras la cirugía requieren controles endoscópicos del remanente rectal o del reservorio ileoanal de manera anual. En el caso de PAFA el tratamiento es endoscópico de elección y si este falla quirúrgico, con controles endoscópicos posteriores cada 1-2 años.

La valoración gastroduodenal es necesaria a partir de los 25-30 años y preferentemente se debe valorar la papila con endoscopio de visión lateral, decidiendo próximos controles endoscópicos siguiendo la clasificación de Spiegelman. En caso de afectación papilar valorar evaluar con ecoendoscopia. El tratamiento es preferentemente endoscópico pero puede ser necesario el quirúrgico mediante duodenotomía o duodeno-pancreatectomía.

Se han descrito regresión de los adenomas con quimioprolifaxis con AINES del estilo del celecoxib y el sulindac entre otros, sin embargo a pesar de la quimioprolifaxis los pólipos reaparecen tras suspender el tratamiento, no elimina el riesgo de la transformación adenomatosa, y presenta efectos secundarios cardiovasculares y renales, por lo que hay que individualizar las decisiones.

#### ✓ POLIPOSIS ASOCIADA A MUTACIÓN DEL GEN MUTYH (PAM)

Es una entidad autosómica recesiva y aunque en su mayoría presentan un fenotipo PAFA con entre 10-100 adenomas también puede presentarse como un fenotipo PAF clásica con mas de 100 pólipos o incluso, en estos pacientes con mutaciones bialélicas, puede aparecer CCR sin poliposis. Raramente presentan manifestaciones extraintestinales pero sí persiste el riesgo de cáncer duodenal.



Su clínica comienza sobre los 20-30 años por lo que se recomienda colonoscopia de inicio entre 18-20 años cada 2 años. Si se objetivan adenomas, se debe realizar colonoscopia anual con polipectomía si la enfermedad es controlable endoscópicamente y si no es así, colectomía total con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal si el recto está afectado, siendo necesarios controles endoscópicos del recto anualmente.

Al ser una entidad autosómica recesiva los cribados genéticos se deben hacer a hermanos y a las parejas de los afectos. Los individuos portadores de la mutación en un solo alelo del gen no parecen presentar riesgo incrementado de CCR por lo que, por el momento, no se recomienda cribado endoscópico específico.

#### 2.2.2.3.2. SÍNDROMES DE POLIPOSIS HAMARTOMATOSOS

##### ✓ SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

De herencia autosómica dominante, consiste en la asociación de pólipos hamartomatosos gastrointestinales, hiperpigmentación melánica mucocutánea y riesgo elevado de neoplasias CCR, mama, páncreas, ovario, testículos, estómago. Suelen presentar mutaciones en el gen STK11. El diagnóstico se basa en características clínicas y en algunos casos se puede confirmar con la alteración genética. Dado el riesgo de cáncer en diferentes localizaciones cada órgano tiene un cribado específico, pero en lo que respecta al CCR se recomienda colonoscopia cada 2-3 años a partir de los 18 años. Se recomienda polipectomía endoscópica de todos los pólipos mayores de 15 mm o aquellos sintomáticos (anemia secundaria a sangrado crónico, invaginación u obstrucción intestinal).

##### ✓ POLIPOSIS JUVENIL

Esta entidad presenta herencia autosómica dominante, auna la presencia de pólipos hamartomatosos gastrointestinales con un mayor riesgo de CCR, cáncer gástrico, y de intestino delgado. Es una enfermedad genéticamente heterogénea con diversos genes implicados, SMAD4, BMPR1A y hasta en un 25% de los casos son mutaciones de novo. Para el diagnóstico debe cumplir uno de los siguientes criterios diagnósticos:

- 5 o más pólipos juveniles en el colon o
- múltiples pólipos juveniles a lo largo de todo el tracto gastrointestinal o
- cualquier número de pólipos juveniles en pacientes con historia familiar de poliposis juvenil.

Respecto al seguimiento del colon se recomienda colonoscopia cada 1-3 años comenzando a los 15 años, resecaando los pólipos que se identifiquen.

✓ SÍNDROME COWDEN

El síndrome de Cowden presenta herencia autosómica dominante con penetrancia variable y hasta el 80% presentan mutación en gen PTEN. Combinan lesiones cutáneas (triquilemomas faciales, queratosis acra, fibromas orales), con mayor riesgo de cáncer de tiroides, endometrio, mama y CCR. Incluyen alteraciones craneales como macrocefalia o dolicocefalia. Presentan múltiples pólipos en tubo digestivo de histología variable, hamartomas, ganglioneuromas, adenomas, pólipos serrados, inflamatorios. La aparición de lesiones cutáneas características y pólipos hamartomatosos establece el diagnóstico, porque la mutación germinal no es universal. Además de los seguimientos tiroideos y de mama se recomienda colonoscopia cada 3-5 años a partir de los 35 años.

✓ SÍNDROME BANNAYAN-RUVALCABA-RILEY

Este Síndrome de herencia autosómica dominante combina pólipos hamartomasos gastrointestinales con microcefalia, retraso mental, lipomas y máculas hiperpigmentadas en pene. Pueden presentar alteración en gen PTEN.

### 2.2.2.3.3. SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA O SERRADA

El Síndrome de poliposis serrada<sup>33-34,82</sup> es relativamente raro, caracterizado por la presencia de múltiples o grandes pólipos serrados principalmente en el colon derecho. Los pacientes con este síndrome presentan un mayor riesgo de CCR a lo largo de su vida, tanto de CCR esporádico como de CCR hereditario, ya que tan sólo la mitad de estos enfermos tienen historia familiar de CCR. No existe evidencia de mayor riesgo de neoplasias extracolónicas.

Para su diagnóstico la OMS ha propuesto una serie de criterios:

- ✓ 5 o más pólipos serrados proximales al sigma y 2 de ellos mayores de 1cm
- ✓ cualquier número de pólipos serrados proximales a sigma en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de poliposis serrada.

- ✓ más de 30 pólipos serrados de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo de todo el colon.

Las medidas de seguimiento de los pacientes ya diagnosticados del síndrome y cribado para los familiares de primer grado son colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 35-40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven. Debido a la dificultad de diagnóstico endoscópico se recomienda uso de cromoendoscopia o NBI. Si se detectan pólipos serrados en los familiares de primer grado, se debe realizar colonoscopia anual con polipectomía si es controlable endoscópicamente y si no lo es, se recomienda colectomía total con anastomosis ileorrectal con revisiones cada 6-12 m del remanente rectal. Igualmente, si se diagnostica un CCR en el contexto de una poliposis hiperplásica, se recomienda colectomía total por el riesgo de lesiones metacrónicas.



### 2.2.3. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL<sup>8,11,18,20</sup>

La sospecha de que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) supone un factor de riesgo para diferentes tipos de tumores incluido el CCR es un tema que preocupa mucho a los gastroenterólogos<sup>35</sup> y se han publicado en los últimos años varios consensos sobre que neoplasias, cómo y cuando deben ser cribadas en los paciente afectados de EII.<sup>36,37</sup> Recientemente dos metaanálisis han aclarado qué incremento de riesgo de CCR padecen los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Para los enfermos de Crohn el exceso de riesgo de CCR se ha estimado en 1,9, y para los pacientes con colitis ulcerosa (CU) se ha estimado un ratio de incidencia estandarizada (RIE) de 2,4.<sup>38,39</sup> No obstante, existen estudios de base poblacional donde se indica que el riesgo de CCR en los paciente con EII, ha ido disminuyendo con el tiempo y los cambios en esta tendencia se explican por el uso del 5-aminosalicilatos, la vigilancia mediante colonoscopia<sup>40</sup>, la introducción de fármacos que controlan mejor la inflamación o el cambio de visión de los tratamientos de mantenimiento y la colectomía.

La extensión de la CU es un factor de riesgo claro, así la pancolitis aumenta entre 5-15 veces el riesgo de incidencia esperada de CCR en la población general, mientras que si la extensión se limita al colon izquierdo el riesgo de incidencia disminuye a 3 veces la esperada, para igualarse con la de la población normal si sólo existe una proctosigmoiditis. Igualmente la enfermedad quiescente conlleva menor riesgo de CCR que la actividad inflamatoria crónica mantenida.<sup>41</sup>

Uno de los mayores factores de riesgo para CCR en CU es el tiempo de evolución de la enfermedad. Hay varios estudios que demuestran que el riesgo de CCR no aumenta significativamente hasta que no lleva 8-10 años de evolución en pancolitis y 15 años en las colitis izquierdas, por eso se marca este momento como el inicio del cribado. A partir de entonces, y si no hay hallazgos que modifiquen el criterio, la evidencia sugiere que se podrían beneficiar de cribado endoscópico cada 3 años durante la segunda década de evolución de la CU, cada 2 años en la tercera década y anual en la cuarta década de la CU.

El cribado se debe realizar con una colonoscopia bien preparada y utilizando cromoendoscopia bien con azul de metileno o con índigo carmín, donde además de reevaluar la extensión y posible progresión de la enfermedad, se valorará la presencia de neoplasias o lesiones preneoplásicas, como son los adenomas y los DALMs, término anglosajón que se refiere a las lesiones displásicas que asientan sobre lesión/masa. La presencia de displasia debe ser confirmada por un segundo patólogo experto en digestivo, dado que tiene implicaciones terapéuticas agresivas, como podría ser la colectomía total. La colonoscopia de cribado se debe hacer preferiblemente en

remisión clínica porque en caso contrario, es difícil distinguir entre inflamación y displasia en las biopsias mucosas.

Sin embargo, el mayor factor de riesgo detectado para que un CCR asiente sobre una CU, es sin duda la coexistencia de colangitis esclerosante primaria (CEP), que obliga a un control endoscópico muy estrecho, con una frecuencia anual. Otros factores de riesgo para desarrollo de un CCR en el contexto de una EII son: la presencia de pseudopólipos como señal de actividad inflamatoria severa en el pasado, los antecedentes familiares de CCR y los antecedentes personales de pólipos colónicos. Ante la presencia de estenosis colónicas siempre se debe descartar la presencia de un CCR. El riesgo de neoplasia en paciente con un reservorio ileoanal es bajo, pero un diagnóstico previo de displasia o cáncer de recto es un factor de riesgo para una displasia o un adenocarcinoma sobre un reservorio.<sup>36</sup>

Un estudio japonés puso en evidencia que el pronóstico del CCR en el contexto de un paciente con colitis ulcerosa, estando el CCR en un estadio avanzado es peor con una peor supervivencia, sin embargo no se observaron diferencias en los estadios iniciales de la enfermedad. Este dato incide en la importancia del seguimiento endoscópico de los pacientes afectados de EII para una detección temprana de la neoplasia.<sup>42</sup>

Aunque hay muchos menos datos, en número y en consistencia, sobre el desarrollo de CCR en la enfermedad de Crohn (EC), parece que la pancolitis en EC tiene un riesgo relativo similar al de la colitis ulcerosa, por lo que se siguen las mismas pautas de cribado de CCR que con la colitis ulcerosa. En pacientes con EC, pueden aparecer adenocarcinomas complicando fístulas perianales o enterocutáneas, aunque son raros. Las fístulas crónicas persistentes, en una EC de larga evolución, especialmente en mujeres, han sido identificadas como un factor de riesgo potencial para transformación maligna.

#### 2.2.4. EDAD<sup>8,11,18,20</sup>

El riesgo de padecer un CCR aumenta bruscamente después de los 40 años en la población general, así el 90% de los CCR aparecen en individuos de 50 años o más. Este dato tiene implicaciones importantes en el cribado de CCR, como se analiza más adelante. Sin embargo, sí aparecen CCR esporádicos en menores de 40 años, y se debe considerar este diagnóstico en personas jóvenes con signos o síntomas característicos, sobre todo si tienen antecedentes familiares de CCR.

En un estudio retrospectivo Coreano se analizaron prevalencia y factores de riesgo para neoplasias colorrectales en pacientes menores de 50 años, es decir exentos de recomendación para cribado poblacional actualmente. Los investigadores observaron que las prevalencias de adenoma colorrectal y adenoma avanzado eran 19.7% y 1.5%, respectivamente. La prevalencia de neoplasias colorrectales crecía proporcionalmente a lo que crecía la edad del paciente. Sin embargo, la prevalencia del adenoma avanzado no se diferenciaba entre los grupos de 45-49 años y  $\geq 50$  años (OR = 0.43, 95%IC : 0.17-1.07, p = 0.070). En el grupo más joven (< 50 años), el adenoma colorrectal tenía una relación estadísticamente significativa con tener más años dentro del mismo grupo de edad, la circunferencia de la cadera (OR = 1.72, 95%IC: 1.15-2.55, p = 0.008), y el hábito tabáquico (OR = 1.60, 95%CI: 1.07-2.41, p = 0.023). El consumo de alcohol, resultó ser un factor de riesgo independiente para adenoma avanzado colorrectal (OR = 3.69, 95%IC: 1.08-12.54, p = 0.037). Las neoplasias múltiples o grandes ( $\geq 1$  cm) fueron mas prevalentes en pacientes  $\geq 50$  años. Los autores concluyen que las estrategias de cribado actuales para CCR deben de valorar comenzar a cribar a los paciente jóvenes con obesidad abdominal, fumadores y que consumen alcohol.<sup>43</sup>

Por el momento, se considera población de riesgo medio de CCR a los individuos  $\geq 50$  años sin antecedentes personales ni familiares de adenomas ni CCR y son los candidatos al cribado poblacional, que en España se ha establecido en la mayoría de las comunidades autónomas con sangre oculta en heces cada dos años a partir de los 50 años y colonoscopia en los casos de SOH dudosa o positiva.

### 2.2.5. DIETA<sup>8,18,20</sup>

Aunque diferentes estudios a lo largo de las últimas décadas muestran asociación entre dieta y CCR, aún no ha sido posible determinar de manera precisa qué alimentos o nutrientes son los principales causantes de ello, ya que es difícil aislar los diferentes macro y micronutrientes y se desconoce si el tipo de alimento contribuye de manera independiente al riesgo de CCR o si este guarda relación con la ingesta excesiva de los diversos macro o micronutrientes en la dieta.

#### 2.2.5.1. MACRONUTRIENTES

Varias líneas de estudios indican que las dietas con importante contenido en grasa predisponen al CCR, especialmente en el colon descendente y el sigmoide. Las tasas de cáncer de colon son elevadas en poblaciones cuya ingesta total de grasa es elevada y son menores en las que consumen menos grasa. La grasa, saturada e insaturada, constituye entre el 40-45% de la ingesta calórica total en países occidentales con tasas elevadas de CCR mientras que en países con bajo riesgo la grasa sólo supone del 10-15% de las calorías de la dieta.

Igualmente se ha propuesto que la grasa de la dieta favorece la síntesis de colesterol y de ácidos biliares por el hígado, lo que aumenta la cantidad de estos esteroides en el colon. Las bacterias colónicas convierten estos compuestos en ácidos biliares secundarios, metabolitos de colesterol y otros compuestos metabólicos potencialmente tóxicos. La activación de la proteína cinasa C por los ácidos biliares en la mucosa colónica también puede representar un fenómeno intracelular mediante el cual los ácidos biliares pueden inducir una respuesta proliferativa. Además, los ácidos biliares pueden liberar araquidonato y la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas en la mucosa que puede potenciar la proliferación celular.<sup>44</sup>

Diversos metaanálisis muestran que el consumo de carne roja y procesada puede incrementar el riesgo de CCR, aunque al asociación de carne roja parece mayor para el recto.<sup>45</sup> También se ha estudiado la relación entre el consumo de carne roja y procesada y una peor supervivencia de los pacientes con CCR, sin que se haya podido demostrar relación causal.<sup>46</sup> Igualmente se ha descrito que productos de la pirólisis, como las aminas heterocíclicas, los hidratos de carbono aromáticos policíclicos y los compuestos nitrosos que están presentes en la carne muy hecha o en contacto directo con el fuego, pueden incrementar el riesgo de CCR, en especial en personas genéticamente predispuestas a transformar estos componentes en productos intermedios más activos. Esta predisposición genética también podría influir en el riesgo asociado con la ingesta de la carne roja o procesada.<sup>47</sup>

Varios estudios han mostrado asociación entre el consumo de dieta rica en frutas y verduras y un efecto protector frente al CCR.<sup>48</sup> En cualquier caso, hay datos discordantes entre lo publicado. Un análisis de 14 estudios de cohortes concluyó que la ingesta de más de 800 gr de frutas y verduras al día, comparado con la ingesta de menos de 200gr al día de estos mismo productos, reducía el riesgo de CCR distal (RR 0.74) pero no para CCR proximal.<sup>49</sup> Igualmente, un metaanálisis posterior concluyó que había un efecto protector débil en el consumo de gran cantidad de frutas y verduras frente al consumo bajo de las mismas (RR 0.92, 95% IC 0.86-0.99) y esto sólo ocurría en los casos de CCR distal. Estos datos sugieren que el beneficio podría ser mínimo frente a ingerir una dieta razonablemente equilibrada.<sup>50</sup>

Por otro lado, sí se ha mostrado en diversos estudios de casos y controles una asociación inversa entre el consumo de fibra y el riesgo de CCR, aunque no se ha conseguido confirmar en la mayoría de los estudios prospectivos.<sup>51</sup> El resultado de una revisión sistemática que incluye 13 estudios prospectivos muestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de CCR en un análisis ajustado por edad (RR=0,84; IC del 95%, 0.77-0.92) aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos (RR=0,94;IC del 95%, 0.86-1.03).<sup>52</sup> Sin embargo, un estudio prospectivo posterior, muestra que la fibra de la dieta no se asocia con un cambio en el riesgo de CCR, pero sí con una discreta reducción de este en relación con los cereales.<sup>53</sup>

Podría haber múltiples explicaciones para las diferencias entre los resultados de los estudios sobre el papel de la fibra y la fruta/vegetales en la dieta pero el tipo de fibra podría ser una de ellas, si el grano está más o menos procesado, e igualmente el sesgo que supone que la mayoría de los estudios sean retrospectivos donde los casos son los pacientes afectados de CCR que son más críticos con su forma de vida previa, frente a los controles, que son individuos sin CCR, que aceptan participar en los estudios porque están muy concienciados con que los factores de riesgo modificables pueden influir en su riesgo de CCR futuro.

Igualmente existen estudios contradictorios sobre el papel de la leche y los productos lácteos en el riesgo de CCR. El resultado de una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos muestra un efecto protector para un consumo superior a 250 gr al día, (RR =0.86; IC del 95%, 0.78-0.94) aunque únicamente en relación con las neoplasias situadas en el colon distal.<sup>54</sup>



#### 2.2.5.2. MICRONUTRIENTES

El folato, que es la forma natural de la vitamina que aparece en la comida y el ácido fólico que es la forma sintética usada para enriquecer y suplementar, tienen resultados diferentes entre sí, y no claros, en la posible prevención del CCR, incluso en algunos estudios llegan a sugerir que la suplementación con folato se asocia a riesgo de tener tres o más adenomas o de CCR, especialmente en la población que tiene tendencia a formar neoplasias colónicas. Esto último no ha sido confirmado en estudios posteriores.

La evidencia disponible sugiere una relación modesta entre el consumo elevado de vitamina B6 (Piridoxina) y el descenso en el riesgo de CCR. Igualmente, el consumo de calcio aumentado tanto en la dieta como en suplementos se asocia con una reducción del riesgo de CCR.<sup>54</sup> En un ensayo clínico, realizado sobre mujeres seguidas durante 7 años, el primer análisis no mostró que los suplementos de calcio protegieran frente al CCR, pero en un análisis posterior se demostró una interacción entre calcio y suplementos de estrógenos, y en ese caso sí podría ejercer papel protector.<sup>55</sup> El papel de la vitamina D también se ha estudiado, y en dos metaanálisis de estudios observacionales se muestra que la vitamina D en dosis altas (1000-2000 U/día) reduce el riesgo de CCR, pero se indica que la ingesta en dosis bajas (200-400 U/día) podría ser insuficiente para apreciar los beneficios, en especial si la exposición al sol es baja.<sup>56-57</sup> Igualmente parece que existe la misma interacción entre la vitamina D y los estrógenos, comentada previamente con el calcio y en ese mismo estudio se describe que el efecto en relación con el riesgo de CCR varía según se administren o no estrógenos de forma concomitante.<sup>55</sup>

Se han hecho diversos estudios intentando encontrar una relación de protección frente al CCR incluyendo varios macro y micronutrientes como son:

- ✓ magnesio: ha demostrado una relación inversa entre el uso de suplementos de magnesio y el riesgo de CCR en mujeres en un estudio poblacional sueco.
- ✓ ajo: según describió la FDA la evidencia de su uso como factor protector de CCR es muy limitada
- ✓ consumo de pescado rico en ácidos grasos omega3: ha demostrado reducir la incidencia de CCR en estudios observacionales.

## 2.2.6. QUIMIOPREVENCIÓN<sup>8,18,20</sup>

Hay diversos estudios dirigidos a evaluar el potencial uso de diversos agentes en quimiopreención frente al CCR. Actualmente, no están aceptadas recomendaciones de quimiopreención primaria para el CCR, pero algunos agentes, los más destacables los AINES, han demostrado tener un resultado modesto en poblaciones de alto riesgo.

### 2.2.6.1. ASPIRINA Y AINES

Existen bastantes ensayos de intervención y observacionales que sugieren que la aspirina y otros AINES protegen frente al desarrollo de adenomas colónicos y cáncer. El uso regular de aspirina y otros AINES está asociado con entre un 20-40% de reducción en el riesgo de adenoma colónicos y CCR en individuos de riesgo elevados. En ensayos clínicos randomizados y controlados británicos con aspirina, utilizados con objetivos cardiovasculares, se obtuvieron similares reducciones en CCR y en incidencia de otros cánceres, tras uso de al menos 5 años.<sup>58-59</sup> Dosis bajas y altas fueron protectoras y el efecto más marcado fue para CCR del colon proximal y con tratamientos a largo plazo. El porqué el uso de AINES o aspirina puede proteger frente a el CCR no es bien conocido, pero se ha propuesto que podría deberse al aumento de la apoptosis y a la discapacidad para el crecimiento celular tumoral por la inhibición de la ciclooxigenasa 2. La dosis mínima de aspirina para conseguir este efecto protector aún no se conoce y es el objetivo de otros estudios en marcha actualmente.

Sulindac y Celecoxib han mostrado regresión de adenomas en pacientes afectos de poliposis adenomatosa familiar y el celecoxib se aprobó en este ámbito combinado con la cirugía en estos pacientes.

### 2.2.6.2. ANTIOXIDANTES

Un metaanálisis de 8 ensayos clínicos no encontró evidencia sobre beneficios en el uso de suplementos de antioxidantes sobre la prevención primaria ni secundaria de adenomas colorrectales.<sup>60</sup>

#### 2.2.6.3. BIFOSFONATOS

Los datos iniciales sobre el efecto protector de los bifosfonatos usados dentro del tratamiento de la osteoporosis, no fueron confirmados posteriormente ya que se describieron varios factores de confusión en los estudios.

#### 2.2.6.4. ESTATINAS

Existen varios estudios observacionales que sugieren que las estatinas podrían estar asociadas con un efecto protector frente algunos tipos de cáncer, incluyendo el CCR, pero por el momento no se pueden extraer conclusiones, porque estudios posteriores no obtuvieron los mismos resultados.

#### 2.2.6.5. INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA II

Los resultados de su uso como protector sobre el CCR también son controvertidos, pero analizando todos los estudios actuales al respecto parece que los datos observacionales sugieren un efecto protector potencial más evidentes en aquellos que reciben tratamientos largos y altas dosis, pero hacen falta más estudios para poder realizar recomendaciones.

#### 2.2.6.6. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTORIA (THS)

Se han obtenido resultados contradictorios en el uso de la terapia THS como profilaxis de CCR. Un estudio,<sup>61</sup> confirmó que las mujeres que recibieron la THS tenían CCR más avanzados en el momento del diagnóstico, y una mortalidad secundaria al CCR mayor, pero no significativa. Estos datos sugieren, según los autores, que la THS pudiera reducir la incidencia del CCR pero no la mortalidad. Esta paradoja podría ser explicada por un retraso en el diagnóstico de las mujeres con THS o podría sugerir que la THS afecta a la biología del CCR.

#### 2.2.6.7. DFMO Y SULINDAC

En un ensayo clínico <sup>62</sup> se estudiaron los efectos de la combinación de Sulindac y DFMO (difluorometilornitina) en combinación, como quimioprevención del CCR. Hay que tener en cuenta que, como ya se ha comentado previamente, el sulindac ya había mostrado su efecto sobre la regresión de los adenomas en los pacientes con PAF y que

el DFMO, es un inhibidor irreversible de la activación enzimática de la ornitina-decarboxilasa, que es la primera y mas limitante enzimas de la síntesis de poliamina. De hecho, fue inicialmente desarrollado como quimioterápico por sus efectos citostáticos en varias líneas celulares.

En el ensayo se comparaba el uso de ambos agentes frente a placebo y tuvo que ser suspendido, a pesar de que se observó una reducción marcada de adenomas recurrentes y adenomas múltiples, porque un análisis durante el mismo demostró que el grupo del estudio bajo tratamiento activo se asoció con cambios en el audiograma reversible tras suspender el tratamiento. Estudios sobre su eficacia y seguridad en pacientes con PAF y en pacientes tras tratamientos de CCR en estadios iniciales se están llevando a cabo actualmente.



## 2.2.7. ESTILO DE VIDA Y OTRAS COMORBILIDADES<sup>8,18,20</sup>

Los cambios en el estilo de vida han demostrado beneficios claros en la salud de los individuos, incluyendo en el riesgo de CCR. En un estudio reciente se demostraron dos patrones interesantes en el CCR. En los varones obtener el índice de masa corporal (IMC) adecuado y en mujeres aumentar la actividad física parece que evita una fracción de los CCR. Estas observaciones sugieren que las estrategias de prevención primaria pueden tener que ser dirigidas por sexo.<sup>63</sup>

### 2.2.7.1. TABACO

El hábito tabáquico se ha asociado con aumento en la incidencia y mortalidad de CCR. Un metaanálisis de 106 estudios observacionales estimó que el riesgo de desarrollar CCR estaba aumentado en los fumadores frente a aquellos que jamás fumaron. (RR 1,18, 95% IC 1,11-1,25).<sup>64</sup> El riesgo de morir por CCR estaba también aumentado en los fumadores (RR 1,25, 95% IC 1,14-1,37). Tanto para la incidencia como para la mortalidad la asociación fue más fuerte para el cáncer de recto que para el cáncer de colon.

Fumar es igualmente un factor de riesgo esencial para todos los tipos de pólipos colónicos. En relación a los pólipos adenomatosos, el riesgo es más importante para los adenomas avanzados<sup>65</sup> y para los pólipos serrados incluyendo aquellos hiperplásicos y los que presentan displasia.<sup>66-67</sup> Incluso se ha demostrado que el hábito tabáquico aumenta el riesgo de CCR en pacientes con Síndrome de Lynch.<sup>68</sup>

### 2.2.7.2. ALCOHOL

El alcohol se ha mostrado como factor de riesgo para CCR en múltiples estudios, un metaanálisis que incluía 27 estudios concluyó que había un aumento de CCR en bebedores moderados y severos frente a los no bebedores. Sin embargo, a diferencia de los estudios previos, destacó un aumento no significativo de CCR incluso en los bebedores ligeros, y los autores lo relacionaron con la interferencia con la absorción del folato por el alcohol y con la baja ingesta de folato.<sup>69</sup> Igualmente, conviene comentar un reciente estudio en el que los autores concluyeron que el alcohol también influía en la supervivencia tras el diagnóstico de CCR. Los pacientes con abstinencia enólica o consumo intenso de alcohol prediagnóstico del CCR tenían una peor supervivencia tras el diagnóstico de la neoplasia frente a los bebedores

ligeros pero este efecto protector sólo estaba restringido al vino, y las asociaciones pueden diferir según la edad y la presencia de diabetes mellitus, por lo que hacen falta más estudios en esta línea de investigación.<sup>70</sup>

#### 2.2.7.3. EJERCICIO FÍSICO

Existe mucha evidencia científica a través de estudios observacionales<sup>71</sup> que demuestra que la actividad física se asocia con efecto protector frente al CCR. El mecanismo subyacente que explique este hecho es desconocido por el momento. Sin embargo, el nivel de actividad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados con una mayor reducción del riesgo.

#### 2.2.7.4. OBESIDAD

La obesidad ha mostrado ser un factor de riesgo claro tanto para desarrollar un CCR como para fallecer por un CCR.<sup>72-73</sup>

#### 2.2.7.5. DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La consistencia de resultados entre dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física, y riesgo de CCR apoya la hipótesis de que las concentraciones elevadas de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un metaanálisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia.<sup>74</sup>

Además del riesgo aumentado de CCR, la diabetes parece que influye también en el pronóstico del paciente con CCR. En una cohorte de pacientes con CCR no metastásico, los individuos con diabetes mellitus tipo 2, tuvieron una mortalidad específicamente relacionada con su cáncer significativamente mayor que aquellos sin diabetes.<sup>75</sup> La asociación no estuvo relacionada con los niveles de insulina de forma que el uso de insulina no influyó en la mortalidad por CCR.

#### 2.2.7.6. OTROS SITUACIONES ESTUDIADAS QUE PODRÍAN ACTUAR COMO FACTOR DE RIESGO DE CCR <sup>18</sup>

- ✓ Historia previa de radiación abdominal: supervivientes a neoplasias infantiles sometidos a radioterapia mayores de 30Gy deben someterse a un cribado endoscópico cada 5 años, 10 años después de la radioterapia o a los 35 años, lo que suceda más tarde.
- ✓ Raza y género: aunque por el momento ninguna guía recomienda modificar los planes de cribado atendiendo a género o raza, es sabido que tanto adenomas como CCR son mas frecuentes en colon proximal en la raza afro-americana, e igualmente presentan una mortalidad por CCR mayor y que los CCR debutan a una edad más temprana.

En el artículo de Favoriti P et al, los autores describen que la diferencia racial en la incidencia, probablemente refleja las complejas interacciones entre cribado y factores etiológicos que podrían también estén influenciados por factores socioeconómicos. En el año 2000, el sistema nacional de salud de EEUU ya describió que se realizaban menos cribados de CCR a individuos de raza negra que de raza blanca. <sup>2</sup>

- ✓ Acromegalia: las guías de tratamiento de la acromegalia recomiendan colonoscopia al diagnóstico de la enfermedad para detección y tratamiento temprano de pólipos colónicos, dado que la frecuencia de CCR y adenomas es mayor en estos pacientes. <sup>76</sup>
- ✓ Terapia de privación androgénica: aunque sí que parece un factor de riesgo para CCR, su asociación no es lo suficientemente fuerte como para ser considerado dentro de los programas de cribado. El mecanismo causante de esta asociación podría ser la resistencia a la insulina resultante de estos tratamientos. <sup>77</sup>
- ✓ Colecistectomía: existen datos discordantes sobre su asociación con CCR pero se piensa que las alteraciones en la composición de ácidos biliares tras la colecistectomía podría ser un factor de riesgo para CCR. <sup>78</sup>
- ✓ Enfermedad coronaria: parece que existe cierta asociación con CCR e incluso con adenomas avanzados pero que está basada en que el CCR y la enfermedad coronaria comparten los mismos factores de riesgo. <sup>79</sup>

- ✓ Anastomosis ureterocólica: el riesgo de CCR está aumentado en la zona cercana al estoma ureteral.<sup>80</sup>
- ✓ Portadores de mutaciones en el BRCA: los estudios sobre su papel en la etiología del CCR son contradictorios por el momento.
- ✓ Antecedentes personales de cáncer de endometrio: se debería valorar en mujeres jóvenes, diagnosticadas de cáncer de endometrio, el descartar la presencia de Síndrome de Lynch.
- ✓ Varios agentes virales y bacterianos: no hay nada establecido en relación a infecciones virales ni bacterianas y riesgo/beneficio de CCR por el momento.





### **2.3. PATOGENIA DEL CCR**<sup>8,11</sup>

El CCR es consecuencia de que en unas células cebadas genéticamente, bien por predisposición hereditaria o bien por fenómenos genotóxicos, y tras sufrir la acción de los carcinógenos introducidos en el intestino que actúan de manera concertada con otros factores luminales, como los ácidos biliares y otros promotores tumorales, se las induce a que proliferen y atraviesen una serie de fases que les llevan hacia el camino de la inmortalización y el crecimiento incontrolado.

Es conocido que las células que proliferan de manera activa son más susceptibles a los carcinógenos primarios y a las alteraciones genéticas que las células en reposo. En el colon normal se produce síntesis de ADN y las células se dividen y proliferan hasta llegar a la región superior de la cripta, donde se diferencian completamente. Se ha demostrado, que hay un aumento de actividad proliferativa y cambios en la distribución de las células en pacientes de familias con poliposis familiar y en pacientes con CCHNP. Estas células tampoco reprimen su síntesis de ADN para la renovación epitelial en la CU.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el estudio de la genética molecular. Se conoce que las alteraciones en los protooncogenes y en los genes supresores tumorales pueden alterar el ciclo celular y la proliferación celular. Así la célula, que tiene mutaciones en la línea germinal (por ejemplo PAF), está predispuesta a una proliferación anormal y, en otras ocasiones, las mutaciones somáticas aparecen secundariamente a interacciones complejas con factores ambientales.

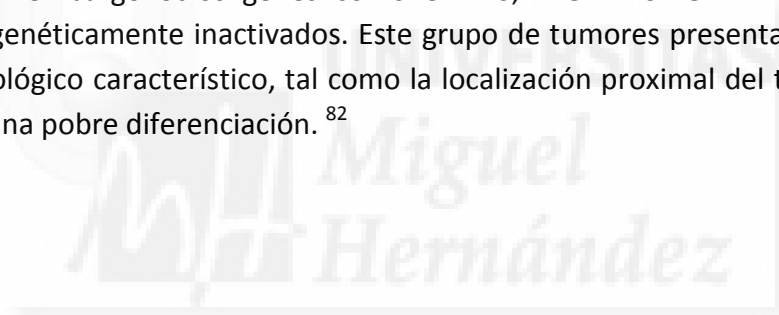
Los cambios genéticos que pueden llevar a la aparición del CCR pueden ser: alteraciones en los protooncogenes, pérdida de la actividad de los genes supresores tumorales y alteraciones de los genes que participan en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN (REE).<sup>81</sup> La desestabilización genómica puede suponer inestabilidad cromosómica con la consiguiente pérdida alélica, amplificaciones y translocaciones cromosómicas, o aumento de la tasa de mutación intragénica en secuencias de ADN repetidas en tándem conocidas como microsatélites (inestabilidad de microsatélites, IMS), estas últimas se han asociado al cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH).

Se producen mutaciones somáticas del gen APC en el 60% al 80% de los CCR y adenomas esporádicos, incluyendo las lesiones displásicas de menor tamaño. Estas mutaciones dan lugar al truncado de la proteína APC en más del 90% de los casos, y este hallazgo ha llevado a desarrollar pruebas útiles en la clínica para el cribado

genético de las familias con PAF. A esta vía se la conoce como vía supresora o de inestabilidad cromosómica.

En el CCHNP son características las alteraciones en los de REE denominados hMLH1, hPMS1 y hPMS2, hMSH2, hMSH3 y hMSH6 y dan lugar a la imposibilidad de replicación del ADN o IMS.<sup>81</sup> Aunque la IMS es característica de los CCR que pertenecen a CCHNP, aparecen hasta en el 15% de los CCR esporádicos y en lesiones premalignas también. A esta vía se la conoce como vía mutadora o de inestabilidad de microsatélites. Los tumores con IMS pueden tener mejor pronóstico y responden de forma diferente a la quimioterapia que los tumores con inestabilidad cromosómica.

Por último, existe una tercera vía, conocida como fenotipo CIMP (del inglés CpG island methylator phenotype). Este grupo de tumores tienen una asociación con mutaciones somáticas en el oncogen BRAF. Esta vía se ha asociado recientemente a la vía serrada de la carcinogénesis, en la que la lesión precursora del CCR es la lesión serrada, en forma de pólipo hiperplásico microvesicular o de pólipo serrado sesil, en lugar del adenoma convencional.<sup>11</sup> El gen silenciado mejor caracterizado de esta vía es el MLH1. Sin embargo otros genes como el P16, MGMT o IGFBP7 pueden estar también epigenéticamente inactivados. Este grupo de tumores presentan un fenotipo clínico y patológico característico, tal como la localización proximal del tumor, el sexo femenino y una pobre diferenciación.<sup>82</sup>



## 2.4. DIAGNÓSTICO DEL CCR<sup>8,11,83,91</sup>

### 2.4.1. INTRODUCCIÓN<sup>91</sup>

Los pacientes alcanzan el diagnóstico de CCR:

- ✓ tras consultar por presentar signos o síntomas sospechosos de CCR
- ✓ individuos asintomáticos hallados dentro de un plan de cribado a grupos de riesgo
- ✓ tras ingreso urgente por obstrucción intestinal, peritonitis o mas raramente, sangrado gastrointestinal, causados por CCR

### 2.4.2. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA<sup>11,83,91</sup>

Aunque los motivos de consulta pueden ser múltiples la clínica de debut más frecuente suelen ser la rectorragia, melenas, dolor abdominal, anemia ferropénica inexplicada, cambios en el hábito intestinal (diarrea o estreñimiento), náuseas o vómitos. Si el diagnóstico se establece en la cirugía, suele ser porque se precisó cirugía urgente por obstrucción o perforación, y en menor medida porque se sospechó apendicitis y en la pieza se diagnosticó un CCR.

La clínica radica en la localización del tumor a lo largo del colon y del recto. De esta forma, los tumores que asientan en el colon izquierdo producen más frecuentemente cambio del hábito intestinal, la rectorragia es mas frecuente en los tumores de recto-sigma y la anemia ferropénica secundaria a pérdidas imperceptibles, es más frecuente en los tumores de colon derecho y cecales. El dolor abdominal, sin embargo, puede aparecer en todas las localizaciones porque puede aparecer bien por obstrucción, diseminación peritoneal o peritonitis. Es característico del cáncer rectal el tenesmo, el dolor rectal, la diarrea con moco o restos hemáticos y las heces acintadas.

Las vías de diseminación mas frecuentes del CCR son:<sup>11</sup>

- ✓ Linfática: con orden ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afección ganglionar en el momento del diagnóstico
- ✓ Hematógena: a través de los vasos de la pared colorrectal y mediante el drenaje venoso portal al hígado, que es el órgano más frecuentemente

afectado por metástasis en el CCR, y sólo secundariamente a pulmón, hueso y otras localizaciones como el cerebro. Los tumores de tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc, en ausencia de metástasis hepáticas.

- ✓ Por contigüidad: puede determinar invasión y/o fistulización de órganos vecinos, como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc..
- ✓ Peritoneal: es poco frecuente, pero de pronóstico infausto.

Atendiendo a lo anterior, los pacientes pueden presentar ya al diagnóstico clínica secundaria a enfermedad metastásica. Se calibra hasta en un 20% de enfermedad metastásica al diagnóstico del CCR en EEUU<sup>84</sup>. Esta clínica se basa en dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad precoz, astenia, pérdida de peso, fiebre o adenopatías supraclaviculares, o nódulos periumbilicales.

Existe clínica inusual que también debe tenerse en cuenta, como fístulas malignas secundarias a invasión local, que podrían dar clínica de hematuria, polaquiuria, neumatúria o emisión de heces a través de vagina, que pueden confundirse con diverticulitis complicada, o como abscesos abdominales o intrahepáticos. Por último, se puede llegar igualmente al diagnóstico a través del estudio de metástasis de origen desconocido que finalmente acaban siendo CCR.

Sin embargo, y como hemos reseñado más arriba, existe un número no despreciable de pacientes que se diagnostican en los diferentes planes de cribado, y estos enfermos suelen estar asintomáticos al diagnóstico. En esos casos el número de CCR en estadios avanzados son menores y su pronóstico, consecuentemente, también es mucho mejor. Esto es gracias a que, salvo los tumores que se desarrollan por la vía mutadora que tienen una carcinogénesis acelerada, en general, el crecimiento del CCR es lento, de forma que pueden llegar a estar presentes mucho tiempo antes de dar síntomas, incluso se habla de años en estadios presintomáticos.

La exploración física es poco expresiva, salvo cuando la lesión es alcanzable mediante tacto rectal, que podría palpase una masa dura y objetivar la sangre en el guante. Igualmente en el abdomen podría ser palpable una masa de gran tamaño, o detectarse signos de oclusión con aumento de ruidos intestinales, o ruidos metálicos o perforación con peritonismo, y en caso de metástasis a distancia podría palpase una hepatomegalia dura o una ascitis tumoral.

### 2.4.3. DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO<sup>11,83,91</sup>

El patrón oro para el diagnóstico del CCR es sin duda la colonoscopia. La colonoscopia es el test mas preciso y versátil para el diagnóstico del CCR, ya que puede localizar la lesión, detectar lesiones sincronas, tomar biopsias de la lesión, marcar su localización mediante tintes orgánicos, y reseca posibles lesiones premalignas.

Las lesiones premalignas, los adenomas, pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes con CCR y modificar el plan quirúrgico hasta en un 10% de los pacientes. La incidencia de tumores sincrónicos es entre 3-5%<sup>85-86</sup> y debe hacer sospechar Síndrome de Lynch o poliposis asociada a MUTYH. Es imprescindible conocer esta situación antes de decidir el tratamiento adecuado.

El diagnóstico endoscópico mejora su rendimiento si:

- ✓ el paciente presenta una preparación colónica adecuada o por lo menos suficiente, dependiendo de la situación del paciente. Prioritariamente la preparación sera anterógrada, reservaremos la retrógrada para los pacientes con clínica obstructiva.
- ✓ debe ser completa, es decir, visualizar correctamente el fondo cecal, la válvula ileocecal y el orificio apendicular, de forma que podamos asegurar que no existen otras lesiones preneoplásicas ni sincronas.
- ✓ debe ser bien tolerada por el paciente, para ello se está implantando de manera universal la sedación en la endoscopia digestiva.

La imagen endoscópica de los CCR suele ser una masa endoluminal, exofítica o polipoidea, con sangrado babeante o franco, friable, ulcerada o necrótica, circunferencial o no, que darían el aspecto de "manzana mordida" en la imagen radiológica. Su aspecto menos frecuente puede ser plano o deprimido, y en esta situación su diagnóstico endoscópico puede ser más difícil, e incluso pasar desapercibido en el enema de doble contraste o colonografía virtual.

Para la toma de tejido, se podría usar o bien la toma de biopsias con pinzas endoscópicas o en casos determinados en los que no sea esto último posible, el cepillado. Sin duda, en las lesiones preneoplásicas la resección endoscópica completa es la mejor técnica diagnostico-terapéutica, para ello se podría utilizar la polipectomía, la resección mucosa endoscópica o la disección mucosa endoscópica según proceda, como se ha comentado previamente. Los criterios endoscópicos que hacen sospechar que un pólipo pudiera estar malignizado son: consistencia firme al tacto con la pinza, adherencia a la pinza, ulceración o friabilidad.

Si la situación clínica del enfermo no permite una colonoscopia antes de la cirugía, como sería el caso de una cirugía urgente por perforación u oclusión, esta debe de ser realizada lo antes posible tras la cirugía. En ausencia de obstrucción, si la colonoscopia ha sido incompleta, la exploración colónica debe de completarse preferentemente con colonotomografía virtual, aunque en los centros que carezcan de este recurso se podría utilizar el enema de doble contraste.

Dado que en los últimos años se ha detectado un aumento en el número de CCR de colon derecho, no parece que la sigmoidoscopia flexible sea una opción en pacientes con clínica sospechosa de CCR, e igualmente aunque llegásemos al diagnóstico, aún deberíamos completar la exploración para descartar lesiones sincrónicas o pólipos, así que se reserva el papel de la sigmoidoscopia al cribado en grupos de riesgo concretos.

#### 2.4.4. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO<sup>11,83,91</sup>

El diagnóstico radiológico comprende tanto la detección del tumor primario como el estudio de extensión para estadificación.

Respecto a la detección del CCR, se debe comentar el papel del enema de doble contraste, aire/bario, que hoy en día está relegada a una contraindicación o negación por parte del enfermo a realizarse una colonoscopia óptica, debido a que no permite toma de biopsias ni resección de lesiones y ofrece muchos falsos positivos y algunos falsos negativos o también a completar una colonoscopia en un centro que carezca de colonotomografía virtual.

Por otro lado, la colonotomografía virtual o también conocida como colonoscopia virtual (CV) ofrece una perspectiva endoluminal simulada por ordenador, del colon distendido con aire. A los pacientes se les realiza una preparación estandar y el colon se distiende con aire, mientras se obtienen las imágenes con el paciente en decúbito supino y decúbito prono sin sedación. Es un método rápido y seguro, que permite la evaluación estructural de todo el colon. Hasta el 12% de los pacientes sintomáticos presentan una colonoscopia óptica incompleta y precisarían la CV para completar el diagnóstico. Los factores que afectan a las tasas de detección de adenomas incluyen: la tasa de prevalencia de pólipos en la población que se estudia, la experiencia del radiólogo que realiza la técnica y aspectos técnicos como las

modalidades de preparación intestinal, el programa informático y la utilización de tomógrafos con una única hilera de detectores o multidetector.

En cualquier caso la CV no permite la toma de biopsia ni la resección de lesiones y sólo se puede utilizar en pacientes con tránsito intestinal asegurado que sean capaces de tolerar la preparación oral, por lo que está contraindicada igualmente en pacientes obstruidos. Por otro lado, tampoco podemos olvidar sus limitaciones, ya que no todos los centros disponen de CV. La CV supone un gasto importante por estudio, bloquea varios huecos de agenda de TC porque son estudios largos y utiliza una importante dosis de radiaciones ionizantes.

Ocasionalmente el CCR puede ser hallado tras ecografías y tomografías computerizadas (TC) realizadas por otros motivos, pero el papel principal de la TC en el diagnóstico del CCR es la estadificación tumoral. Las principales limitaciones de la TC en este contexto son: la incapacidad para determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del colon y para reconocer la afectación de los ganglios linfáticos. El único criterio de imagen para establecer la invasión de los ganglios es el aumento de su tamaño, porque ningún procedimiento actual, no histopatológico, detecta su invasión microscópica. En muchos casos no es posible diferenciar la extensión local del tumor primario de las adenopatías locales. La TC preoperatoria informa sobre extensión tumoral regional, metástasis linfáticas regionales y a distancia, y complicaciones en relación con el tumor, como fístulas, obstrucción o perforación.

Como ya se ha comentado previamente el patrón de diseminación a distancia es diferente para las neoplasias que asientan sobre el colon frente a las de recto, debido a que el colon y recto superior metastatizan vía portal y el recto inferior metastatiza vía cava inferior y esto obliga a añadir a la TC abdomino-pélvica, la TC torácica en caso de neoplasia de recto, especialmente si es el CCR asienta a menos de 15 cm desde el margen anal. La limitación que supone la TC torácica radica en el frecuente hallazgo de lesiones torácicas indeterminadas (10-30%) que añade dificultad a la decisión clínica, pero que raramente resultan malignas.

En el carcinoma rectal el estadio tumoral tiene una repercusión crucial en la planificación del tratamiento. Es necesario conocer el grado de invasión del tumor en la pared intestinal y de estructuras vecinas, la existencia o no de adenopatías locales y la afectación de la fascia mesorrectal para elegir la terapéutica más adecuada. Para ello se podrían utilizar la ultrasonografía endorrectal (USER) y/o la resonancia magnética nuclear (RMN) según la disponibilidad y experiencia en cada centro, teniendo en cuenta que la USER sólo nos serviría en los casos de T1-T2 en los que el tumor no supera la muscularis propia, y en el caso de que la superara debería completarse la exploración con la RMN.

Por último, comentar el lugar que ocupan otras exploraciones en el diagnóstico del CCR. La RMN hepática se reserva para casos con lesiones hepáticas dudosas de ser metástasis en la TC. El PET/TAC estaría indicado en la búsqueda de recurrencia de enfermedad tras resección primaria de CCR y elevación de CEA, e igualmente sería útil en los pacientes con metástasis hepáticas aisladas que son candidatos a resección hepática. La ultrasonografía intraoperatoria se reserva para detectar metástasis hepáticas de pequeño tamaño y profundas, difíciles de hallar durante la cirugía. La gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ultrasonografía ginecológica solamente deben realizarse cuando exista sospecha de afectación de un determinado órgano a partir de datos de anamnesis o exploración física.

#### 2.4.5. ESTUDIOS ANALÍTICOS

A pesar de múltiples intentos de localizar marcadores que permitan el diagnóstico temprano del CCR, ninguno se ha mostrado específico del CCR. El más estudiado, el antígeno carcinoembrionario (CEA), útil para la estadificación preoperatoria ya que se conoce que niveles preoperatorios de CEA > 5 ng/mL empobrecen el pronóstico, y el seguimiento del enfermo tras la cirugía, tras la cual los niveles de CEA deben normalizarse antes del mes si esta ha sido curativa.

#### 2.4.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>11,91</sup>

Dado que la clínica del CCR no es específica se debe hacer diagnóstico diferencial con otras entidades benignas como hemorroides, diverticulitis, colitis actínica, isquémica o infecciosa o enfermedad inflamatoria intestinal e incluso con otras enfermedades malignas. Igualmente ante una masa colónica se debe diferenciar entre CCR y otras entidades malignas como Sarcoma de Kaposi, linfomas, tumores carcinoides, cáncer de prostata o metástasis de otros cánceres primarios y otras benignas como Enfermedad de Crohn, diverticulitis, endometriosis, úlcera rectal solitaria, lipoma, tuberculosis intestinal, amebiasis, citomegalovirus, infección fúngica o lesión extrínseca.



#### 2.4.7. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO<sup>8,11,83,87</sup>

A pesar de que todos los CCR se originan de adenomas o de displasias planas, pueden evolucionar con diferentes patrones morfológicos. Los tumores del colon derecho es frecuente que crezcan como masas polipoides o exofíticas, tienden a ser grandes y voluminosos, con frecuencia crecen mas rápidamente que su vascularización y experimentan necrosis. Pero los del colon izquierdo tienden más a ser anulares y encircular la luz intestinal, produciendo la típica imagen "en servilletero". El estroma fibroso de estos tumores es el responsable de la constricción y la estenosis de la luz intestinal, mientras que la disposición circular de los linfáticos del colon es responsable de su crecimiento anular. Estos tumores también se pueden ulcerar. De manera ocasional los tumores tienen un aspecto más plano, con una extensión predominantemente intramural, este último aspecto se ve con más frecuencia en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal.

Sin embargo, a pesar de los patrones macroscópicos diferentes lo cierto es que la mayor parte de los CCR tienen una imagen microscópica similar, la mayoría de los CCR son carcinomas, otras variedades histológicas como neoplasias neuroendocrinas, hamartomas, tumores mesenquimales o linfomas son inusuales. Los carcinomas secretan cantidades variables de mucina, que es una glucoproteína de peso molecular bajo, es el principal producto que secretan las glándulas normales y neoplásicas del colon y se ve mejor con tinciones histoquímicas con el ácido peryódico de Schiff (PAS). Dentro de los carcinomas, hasta el 90%, son adenocarcinomas. Algunas variantes morfológicas conllevan significado pronóstico. La OMS clasifica los carcinomas colorrectales de la siguiente forma:

- I. Adenocarcinoma: forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico. A su vez se puede diferenciar en:
  - a. carcinoma medular: se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante, rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara, que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.
  - b. carcinoma micropapilar
  - c. adenocarcinoma mucinoso o coloide: mas del 50% de la lesión está formada por mucina extracelular, que contiene epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia a inestabilidad de microsatélites. Supone del 11-17% de todos los CCR

- d. adenocarcinoma serrado
  - e. carcinoma con células en anillo de sello: cuando más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular, conocidas como células en anillo de sello, independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites. Suponen del 1-2% de los CCR pero son variantes agresivas con tendencia a extensión intramural y carcinomatosis peritoneal.
- II. Carcinoma adenoescamoso: posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Es poco frecuente, 0.05-0.2% de todos los CCR, pero tiene asociada mayor mortalidad comparado con el adenocarcinoma.
  - III. Carcinoma escamoso
  - IV. Carcinoma de células fusiformes o carcinoma sarcomatoide: Estas células tienen que expresar al menos focalmente inmunorreactividad para citoqueratinas.
  - V. Carcinoma indiferenciado: tumor maligno epitelial sin evidencia de diferenciación mas allá de la propiamente epitelial. Son genéticamente distintos y se asocian típicamente a inestabilidad de microsatélites.

Los adenocarcinomas pueden ser clasificados igualmente por su grado de diferenciación histológica, que tiene en cuenta el grado en el que están correctamente formadas las glándulas colónicas. De esta forma los adenocarcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados (tumores de alto grado) no forman estructuras glandulares bien definidas, consisten predominantemente en hojas o cordones de células infiltrantes, frecuentemente con marcada atípia celular, pleomorfismos y un alto índice mitótico. El tumor bien diferenciado presenta más del 95% de crecimiento glandular, el tumor moderadamente diferenciado presenta formación glandular entre el 50%-95%, el tumor pobremente diferenciado entre el 5%-50% y el tumor indiferenciado <5%.

En la unión anorrectal el carcinoma de células escamosas es el más frecuente, hasta en un 80%, si bien es posible hallar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico), y melanomas. Como el recto es relativamente inmóvil y carece de cubierta serosa, los cánceres rectales tienden a extenderse por contigüidad y afectar progresivamente a las estructuras locales. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% afectación ganglionar abdominoperineal, en un 20% afectación de los ganglios

inguinales y en un 10% de los pacientes las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

El cáncer sobre el apéndice vermiforme es raro. Los tumores malignos primarios del apéndice se hallan en un 0.1% de las apendicectomías. La mayoría son carcinoides, pero aproximadamente un tercio son adenocarcinomas. En un número no despreciable aparecen tumores primarios sincrónicos y metacrónicos particularmente en el tracto gastrointestinal. Los adenocarcinomas apendiculares diseminan muy frecuentemente a cavidad intraperitoneal, y esto es todavía más llamativo en los casos de cistoadenocarcinomas mucinosos. Dado que la historia natural y el pronóstico de los adenocarcinomas apendiculares difiere mucho de los colorrectales tienen una clasificación TNM independiente.<sup>87</sup>

Según el Colegio Americano de Patólogos<sup>88</sup>, el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica debe incluir datos relevantes del estudio macroscópico y del estudio microscópico, que repercuten en el estadiaje y pronóstico del paciente:

Desde el punto de vista macroscópico, se indicará:

- ✓ Longitud total de la pieza de resección.
- ✓ Tamaño, localización y configuración del tumor.
- ✓ Distancia a los márgenes de resección quirúrgica ( proximal, distal y radial).
- ✓ Presencia de perforación.
- ✓ Otros hallazgos relevantes como la presencia de pólipos asociados, describiendo número, tamaño y localización.

Desde el punto de vista microscópico se incluirá:

- ✓ Focalidad tumoral ( uni o multifocal) y tamaño.
- ✓ Tipo histológico.
- ✓ Grado de diferenciación.
- ✓ Estado microscópico de los márgenes y la distancia al margen más próximo.
- ✓ Estadio tumoral TNM.
- ✓ Número de ganglios aislados y número de ganglios con metástasis.
- ✓ Presencia de características histológicas que se asocian a inestabilidad de microsatélites.

- ✓ Invasión vascular-linfática.
- ✓ Invasión perineural.
- ✓ Estudios Inmunohistoquímicos adicionales, para inestabilidad de microsatélites: MSH1, MSH6, MLH1, PMS2.
- ✓ Estudios de biología molecular: K-ras...
- ✓ Tipo histológico de los pólipos si los había.

Es importante destacar que tras quimio/radioterapia preoperatoria puede existir dificultad en encontrar microscópicamente el carcinoma o incluso no encontrarlo. Aunque sea hallado, puede crear dudas la valoración del grado de diferenciación histológica y en la estadificación debido a los efectos de la radioterapia (fibrosis y atípica celular o alteración de la diferenciación del tipo histológico). Los grados de regresión tumoral se definen según la relación de carcinoma y/o de fibrosis en el espécimen quirúrgico.

#### 2.4.8. DEMORA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico rápido del cáncer consiste en reducir la demora entre la sospecha diagnóstica, el proceso diagnóstico y el tratamiento, imputables a los servicios sanitarios. Hay otra demora que es la imputable al paciente y que en la mayoría de las ocasiones se debe al desconocimiento de la importancia de los síntomas y al miedo al diagnóstico de cáncer.

A pesar de la importancia que damos al diagnóstico rápido del cáncer los estudios no demuestran que influya en el pronóstico de la enfermedad. En una revisión sistemática se indica que no hay asociación entre el retraso diagnóstico y el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CCR (RR=0,92;IC del 95%, 0.87-0.97)<sup>89</sup>. Así mismo, si se tiene en cuenta que el estadio en el momento del diagnóstico es el mayor determinante de la supervivencia de estos pacientes, en otra revisión sistemática no demuestra una asociación entre el retraso diagnóstico y el estadio de la enfermedad (OR=0.98;IC del 95%, 0.76-1.25)<sup>90</sup>

Aunque no tenga efecto sobre el pronóstico de la enfermedad, el retraso en el diagnóstico genera mucha incertidumbre y ansiedad en el paciente, por ello en los planes de salud se ha priorizado el diagnóstico rápido del cáncer.

## 2.5. CLASIFICACIÓN DEL CCR<sup>8,11,91</sup>

Una vez que el diagnóstico de CCR está establecido, la presencia de enfermedad local y a distancia es determinante para poder decidir el mejor de los tratamientos para nuestro paciente y poder ofrecerle información sobre el posible pronóstico. Actualmente impera la clasificación TNM, referente a tumor/nódulos/metástasis que ha sido recientemente revisada en su 8ª edición, por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC). La combinación del TNM clasifica a cada paciente en diferente estadio (*Tabla 2*).<sup>91</sup>

Los resultados endoscópicos, de radiología y los intraoperatorios ayudan a clasificar correctamente el tumor en lo que se conoce como cTNM, o clasificación clínica, mientras que el estadio patológico, conocido como pT, pN y pM no se obtiene hasta el estudio de la pieza. La radiación y la quimioterapia preoperatoria pueden cambiar significativamente el estadio clínico, por lo que posteriormente a la terapia se diferencian con el prefijo "yp" (ypT, ypN). Es importante conocer que se precisa la confirmación histológica incluso para la clasificación clínica.

En la última versión del TNM comentan varios aspectos a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones pero todavía no modifican ninguno de ellos la clasificación y son:

- CEA preoperatorio
- score de regresión tumoral, que refleja la respuesta anatomopatológica a la radioterapia preoperatoria
- presencia de invasión linfovascular o perineural
- presencia de IMS que refleja deficiencia en las proteínas reparadoras, y supone un factor pronóstico y predictivo de falta de respuesta a tratamiento con fluoropirimidina
- presencia de mutaciones KRAS, NRAS, BRAF: su presencia esta asociada con falta de respuesta a los agentes que tienen como diana al receptor del factor de crecimiento epidermoide

Clasificación TNM, 8ª Edición:

- I. CATEGORÍA T PARA EL CCR: extensión del tumor en la pared del colon y el recto
- ✓ Tx: no se puede determinar la extensión tumoral por falta de información.
  - ✓ Tis: cáncer precoz, in situ, afectando exclusivamente a la mucosa, sin sobrepasar al muscularis mucosae. (MM)
  - ✓ T1: sobrepasa la MM y se extiende hasta la submucosa.
  - ✓ T2: sobrepasa la submucosa y se extiende hasta la muscular propia.
  - ✓ T3: sobrepasa la muscular propia y afecta a las capas externas de colon/recto sin atravesarlas. No afectación de órganos vecinos.
  - ✓ T4a: sobrepasa la serosa (peritoneo visceral).
  - ✓ T4b: sobrepasa la pared e invade órganos o tejidos vecinos.
- II. CATEGORÍA N PARA EL CCR: afectación de ganglios regionales
- ✓ Nx: no se puede determinar por falta de información
  - ✓ N0: ausencia de afectación ganglionar
  - ✓ N1: afectación de 1-3 ganglios linfáticos regionales.
    - N1a: afectación de 1 ganglio
    - N1b: afectación de 2-3 ganglios
    - N1c: afectación de la grasa alrededor de los ganglios pero no en ellos
  - ✓ N2: afectación de 4 o más ganglios linfáticos regionales
    - N2a: afectación de 4-6 ganglios
    - N2b: afectación de 7 o más ganglios
- III. CATEGORÍA M PARA EL CCR: afectación de órganos o ganglios linfáticos a distancia
- ✓ M0: ausencia de metástasis (órgano o paquete de ganglios a distancia)
  - ✓ M1a: sólo un órgano o paquete ganglionar a distancia afecto
  - ✓ M1b: más de un órgano/paquete ganglionar a distancia afecto
  - ✓ M1c: afectación peritoneal sola o con afectación de otros órganos o paquetes ganglionares

Estadio tumoral	Clasificación TNM
<b>0</b>	T1is, N0, M0
<b>I</b>	T1-T2, N0, M0
<b>IIA</b>	T3, N0, M0
<b>IIB</b>	T4a, N0, M0
<b>IIC</b>	T4b, N0, M0
<b>IIIA</b>	T1-T2, N1, M0 T1, N2a, M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a, N1, M0 T2-T3, N2a, M0 T1-T2, N2b, M0
<b>IIIC</b>	T4a, N2a, M0 T3-T4a, N2b, M0 T4b, N1-N2, M0
<b>IVA</b>	cualquier T, cualquier N, M1a
<b>IVB</b>	cualquier T, cualquier N, M1b
<b>IVC</b>	cualquier T, cualquier N, M1c

*Tabla2: Estadios del CCR*

La coordinación multidisciplinar y la actuación consensuada a partir de un comité multidisciplinar, idealmente compuesto por todas las especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento del CCR, como serían especialistas en aparato digestivo, radiología, anatomía patológica, oncología, oncología radioterápica y cirugía general, se considera indispensable para la correcta orientación diagnóstica y terapéutica del paciente con cáncer colorrectal.

## 2.6. TRATAMIENTO DEL CCR<sup>8,11,83,92</sup>

Sería imposible describir con detalle en unas pocas líneas todas las situaciones que se pueden plantear y los posibles tratamientos quirúrgicos, médicos, radiológicos y radioterápicos e incluso endoscópicos que están actualmente disponibles para combatir el CCR, por lo que se comentará sucintamente las estrategias más comunes, sobre todo en los casos de neoplasias menos avanzadas donde hay más consenso entre los expertos. Para ello me basaré en las guías de práctica clínica publicadas más recientemente por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society for Medical Oncology).<sup>93,94,95</sup>

En los últimos años el tratamiento y resultados del CCR precoz y avanzado han mejorado, gracias entre otros, a los progresos en el diagnóstico radiológico que permite diferenciar subgrupos en el cáncer rectal de manera precisa, en relación con la afectación de la fascia mesorectal, y también a los tratamientos multimodales quimioterapia/cirugía de las metástasis limitadas a hígado o pulmón. Igualmente se está estudiando cómo seleccionar un tratamiento u otro para cada enfermo, o qué combinaciones podrían ser más beneficiosas, siguiendo criterios clínicos o moleculares. El conocimiento de biomarcadores de pronóstico y predictivos de respuesta, tanto serológicos como en tejido tumoral, está avanzando para guiarnos en la elección de la estrategia terapéutica.<sup>96</sup>

El tratamiento de elección en el CCR, siempre que sea posible, es el quirúrgico. Si es con finalidad curativa la pieza resecada debe contener el segmento cólico afecto por la neoplasia y unos márgenes de tejido sano de 4-5 cm en cada extremo, incluyendo igualmente los ganglios linfáticos regionales correspondientes. La localización del tumor y la presencia de complicaciones como perforación u obstrucción nos hará decidirnos por el tipo de cirugía, pero a grandes rasgos, los tumores de colon y ciego ascendente son candidatos a hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en los tumores localizados en colon descendente y sigmoide se debe realizar una hemicolectomía izquierda o resección económica segmentaria. La cirugía deseable en el cáncer rectal sería la resección del segmento afecto y una anastomosis termino-terminal pero depende de la distancia al margen anal, por lo que puede ser necesaria la amputación anal con colostomía definitiva. La escisión del mesorrecto ha demostrado reducir la recurrencia local y aumentar la supervivencia<sup>11</sup>.

Se debe valorar siempre que sea posible la cirugía laparoscópica por su menor morbilidad, menor estancia hospitalaria y menor ileo postquirúrgico, con una supervivencia y recurrencia como mínimo similar a la cirugía convencional. Sin



embargo, la cirugía laparoscópica sólo se debe llevar a cabo en manos de cirujanos técnicamente expertos, y estaría contraindicada en pacientes que presenten bridas abdominales importantes secundarias a cirugías previas, en cirugía localmente avanzada y en cirugías urgentes indicadas por obstrucción o perforación intestinal.

La terapia adyuvante es un tratamiento sistémico administrado después de la resección del tumor primario con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva y mortalidad. Está bien establecido que en el cáncer de colon la terapia adyuvante disminuye el riesgo de muerte en un 3-5% en el estadio II con 5 Fluoracilo (5-FU) y en un 10-15% en el estadio III con Fluoroprimidinas solamente o un 4-5% más si se combina con Oxiplatino, sin embargo, cada tratamiento, incluso la sólo observación, debe ser valorado individualmente atendiendo a las características propias del tumor y a las características del paciente como comorbilidad, edad y estado general. Generalmente el tratamiento adyuvante se recomienda en estadio III y en el estadio II en pacientes de alto riesgo como son valoración de ganglios <12, tumor pobremente diferenciado, invasión vascular/linfática o perineural, presentación del tumor con obstrucción o perforación o presentar un pT4.

De esta forma las opciones de tratamiento en los estadios iniciales del cáncer de colon serían las siguientes:

- ✓ ESTADIO 0:
  - escisión local o polipectomía simple
  - resección segmentaria en bloque para lesiones de mayor tamaño
- ✓ ESTADIO I
  - resección quirúrgica con márgenes amplios y anastomosis
- ✓ ESTADIO II A, B, C
  - resección quirúrgica con márgenes amplios y anastomosis
  - tras la cirugía, en pacientes de alto riesgo terapia adyuvante.
- ✓ ESTADIO III
  - resección quirúrgica con márgenes amplios y anastomosis
  - tras la cirugía tratamiento quimioterápico con terapias dobles con oxaliplatino y una fluoropirimidina o terapias triples (FOLFOX4, XELOX, FLOX)

Para el tratamiento del cáncer de colon metastásico es preciso un enfoque multidisciplinar y se basa en la quimioterapia, aunque en ocasiones son precisas intervenciones quirúrgicas de la neoplasia primaria o incluso se plantean resecciones de metástasis únicas. El 5-FU modulado con ácido folínico aumenta la supervivencia y enlentece la progresión de la enfermedad y su combinación con oxaliplatino o

Irinotecan se asocia a mayor tasa de supervivencia. La alternativa a la vía intravenosa se basa en la capecitabina vía oral.

Los tratamientos de última generación son los anticuerpos monoclonales que tienen como diana al factor de crecimiento endotelial o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se pueden combinar igualmente con los quimioterápicos tradicionales para aumentar la supervivencia libre de enfermedad. El uso de estos fármacos biológicos supone un coste económico y en efectos secundarios sobreañadido, y sólo un 10-20% de los pacientes responden a ellos. Por ello, la detección de la mutaciones somáticas en el KRAS, que permiten identificar a los pacientes que no responderán al tratamiento con anti-EGFR, supone una información muy útil a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

En el caso del cáncer rectal, otros factores diferentes del estadio T adquieren importancia a la hora de tomar decisiones como son: la proximidad del tumor o de los ganglios afectados a la fascia mesorrectal, el tamaño del mesorrecto, el estadio N y la invasión vascular y nerviosa. Con estos detalles se establecen nuevos subgrupos definidos como muy favorables, favorables, casos intermedios y cánceres localmente avanzados y eso nos ayuda a decidir cual es el tratamiento más apropiado. Es igualmente importante conocer la invasión vascular extramural, identificada por RMN, que determina un peor pronóstico con posible recaída local.

El objetivo del tratamiento además de ser prevenir el riesgo de enfermedad residual que pueda ser el origen de recaídas, es mantener una buena función del esfínter anal. En el tratamiento del cáncer rectal además de la cirugía y la quimioterapia, la radioterapia adquiere un papel importante, ya sea pre o postoperatoria, ayudando a prevenir la recidiva local.

## 2.7. PRONÓSTICO DEL CCR<sup>11,87</sup>

Aunque la recaída local es poco frecuente en el CCR, la recurrencia sistémica de la enfermedad después de la cirugía lo es más y suele ser la causa de fallecimiento. El pronóstico del CCR está claramente relacionado con el estadiaje TNM. Sin embargo, existen una serie de parámetros adicionales como la invasión linfática, venosa o perineural, la respuesta inflamatoria linfática, la afectación de los márgenes de resección, la edad al diagnóstico (antes de los 40 o después de los 70 años) o la existencia de otras comorbilidades, que también determinan el pronóstico. Se están evaluando otros factores pronósticos como la expresión de p53, k-ras, o bcl-2, TGF $\alpha$ , el receptor del factor de crecimiento epidermoide y el índice de proliferación o aneuploidia. Es conocido igualmente que la obstrucción intestinal y la perforación son indicadores clínicos de peor pronóstico, así como la elevación previa al tratamiento del CA 19.9 y del CEA.<sup>94</sup>

El análisis de la supervivencia en los pacientes diagnosticados de CCR en el periodo 2000-2002, basados en el registro EUROCARE-4 (European Cancer Registry Study of survival and care of Cancer Patient), muestra una supervivencia a los 5 años ajustada por edad para el CCR en España del 61% ( Europa 56.2%, EEUU 65.5%). Clasificada por estadiaje TNM la supervivencia a los 5 años es de 95-100% para el estadio I, 70-85% para el estadio II, 50-70% para el estadio III y 5-15% para el estadio IV.<sup>11</sup>

Sin perder de vista que por supuesto la supervivencia debe ser nuestro principal objetivo, no debemos olvidar que la calidad de vida con la que sobreviven nuestros pacientes debe ocupar parte de nuestras preocupaciones. En este sentido, Jansel L et al<sup>97</sup>, comenta en su artículo que aún teniendo en conjunto, una buena calidad de vida, los supervivientes a un CCR sufren de problemas físicos y psicológicos específicos. La presencia de un estoma, la recurrencia de la enfermedad, la edad, el tamaño de su red social, ingresos, educación, IMC y número de comorbilidades se relacionaron con los resultados en los test de calidad de vida.

## **2.8. PREVENCIÓN DEL CCR**<sup>11,20,83,104</sup>

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (profilaxis primaria), detectarlo precozmente (profilaxis secundaria) o minimizar el impacto en el pronóstico del paciente (profilaxis terciaria).

Las medidas de profilaxis primaria han sido comentadas en el apartado de etiología del CCR, pero se pueden resumir en moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada en contacto directo con el fuego, ingerir una dieta rica en leche y productos lácteos, realizar ejercicio físico regular y evitar el sobrepeso, la obesidad y el consumo de tabaco y alcohol.

El cribado, screening o profilaxis secundaria consiste en la detección precoz del CCR, preferentemente en su etapa de adenoma. Está ampliamente demostrado que la polipectomía endoscópica disminuye de forma muy notable la incidencia y mortalidad por CCR, por lo que el cribado persigue la detección de adenomas antes de que se conviertan en CCR y del CCR en sus fases más tempranas, momento en que su curación es el 100%, y es que Brenner H et al<sup>98</sup> han demostrado recientemente que los CCR detectados mediante cribado, bien sea poblacional o de pacientes de alto riesgo de CCR, presentan CCR con un mejor pronóstico más allá del explicable solamente por su más bajo estadio en el momento del diagnóstico.

La prevención secundaria consiste en identificar, mediante diferentes técnicas diagnósticas, a individuos asintomáticos que tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer que la población general. Según el riesgo de desarrollar un CCR, las personas se pueden clasificar en individuos de riesgo medio e individuos de riesgo alto.

### **2.8.1. POBLACION DIANA**

Los individuos de alto riesgo de CCR han sido comentados en los factores de riesgo, y son los pacientes y familias afectas de CCR, síndromes polipósicos, CCHNP o afectos de enfermedad inflamatoria intestinal entre otros. Este tipo de pacientes tiene su propio cribado en tipo de técnica e intervalo y han sido comentados en cada uno de sus apartados.

Los individuos de riesgo medio de CCR, atienden únicamente a un criterio de edad y son todos los individuos mayores o iguales a 50 años sin otros factores de riesgo de CCR. Diferentes estudios han demostrado beneficios en términos de

disminución de la mortalidad con el cribado poblacional.<sup>99</sup> Están descritos y estudiados los morbilidades de los diferentes planes de cribado pero destacan el riesgo de perforación y sangrado en la colonoscopia y sigmoidoscopia y se ha descrito el distrés psicológico causado por el simple hecho de ser llamado al programa de cribado, que se agudiza si existe un falso positivo. Sin embargo, la baja prevalencia de complicaciones endoscópicas y la corta duración de las consecuencias psicológicas apoyan el uso de los planes de cribado de CCR<sup>100</sup>.

Dado que estamos actuando ante una población sana y a la que llamamos a realizarse una estrategia de cribado, debemos asegurar la calidad e idoneidad del programa. Para ello se han publicado recientemente unas guías de actuación avaladas y cofinanciadas por la Unión Europea.<sup>101</sup>

### 2.8.2. MÉTODOS DE CRIBADO<sup>11,104</sup>

Quizá a primera vista lo ideal, por ser lo más económico e inocuo, fuese utilizar un marcador serológico como el CEA, pero este tiene un valor predictivo bajo para el diagnóstico en pacientes asintomáticos, por lo que no se puede usar como método de cribado. Es importante conocer que el CEA puede estar elevado en patologías benignas como gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, EPOC, diabetes mellitus, o cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. Igualmente se debe tener en cuenta que los niveles de CEA son mayores en los fumadores que en los no fumadores.

Un panel de expertos en cáncer de mama y CCR reunidos por la American Society of clinical oncology (ASCO), recomendó no usar CEA ni ningún otro marcador incluyendo el ca 19.9 como test de cribado del CCR,<sup>102</sup> y una recomendación similar fue hecha por European Group on Tumor Markers.<sup>103</sup>

Existen varias opciones de método de cribado aceptadas, desde los basados en el estudio de las heces, como son el test del guayaco y el test inmunoquímico fecal o los estudios endoscópicos/radiológicos como son la colonoscopia óptica, la colonoscopia virtual o la sigmoidoscopia flexible. Cada una de las técnicas tiene sus pros y sus contras.<sup>104</sup>

El test de sangre oculta en heces tipo test del guayaco es rápido, barato y sin riesgos, pero es cierto que presenta un alto índice de falsos positivos que suponen más estudios diagnósticos posteriores, y requiere cambios en la dieta y en los tratamientos antiagregantes previos a su realización. El test inmunoquímico fecal, siendo igualmente rápido y ausente de riesgos, es algo más caro, solo requiere una determinación, sólo se ve afectado por la terapia antiplaquetaria doble<sup>105</sup> y no

requiere ajuste de dieta ni de tratamiento. El test inmunoquímico ha demostrado en un estudio reciente una correlación positiva significativa con el índice de detección de adenomas en la colonoscopia.<sup>106</sup> Igualmente ha sido publicado recientemente un estudio que demuestra que para mejorar el uso del test inmunológico se podrían individualizar puntos de corte por edad y sexo.<sup>107</sup>

La sigmoidoscopia flexible sólo identifica lesiones hasta 60 cm de margen anal, precisa preparación mínima y podría no requerir sedación, aunque la sedación mejora la experiencia del enfermo, pero si existiesen alteraciones precisaría ser completada con colonoscopia completa y aunque no tener lesiones en colon izquierdo hace menos probable tenerlas en colon derecho, esto no es siempre la norma.

La colonoscopia óptica es altamente sensible y específica y además ofrece la ventaja de poder ser terapéutica. Sin embargo, la sedación es recomendable y precisa preparación colónica intensa. Uno de sus principales inconvenientes es que no está exenta de riesgos como perforación, sangrado, deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas y no hay que olvidar que supone exponer a individuos asintomáticos a riesgos no desdeñables. Existen distintas guías de recomendable cumplimiento sobre como realizar una colonoscopia de cribado CCR de calidad<sup>108-109</sup> y sobre como prescribir y administrar las diferentes preparaciones colónicas para evitar complicaciones.<sup>110</sup> No podemos minimizar la importancia de la preparación colónica, dado que una mala preparación hace que la valoración sea incorrecta y sea preciso repetir la exploración, se han establecido diferentes escalas sobre la corrección de la preparación pero la más aceptada en la escala de Boston.<sup>111</sup>

Brenner H et al <sup>112</sup> concluyen en su artículo que el riesgo de CCR se reduce de manera importante a los 10 años postcolonoscopia, esté realizada por la indicación que sea, y el riesgo fue especialmente bajo, si la colonoscopia fue indicada dentro del programa de cribado. Esto podría suponer que las endoscopias dentro del cribado son de alta calidad y quizá pueda estar relacionado con que los endoscopistas de los programas de cribado deben ser expertos en la materia o con que se insiste mucho en la preparación colónica intensiva.

Respecto a las características del endoscopista que influyen en la calidad de la colonoscopia, Jover R et al <sup>113</sup> comentan en su artículo que la experiencia y dedicación exclusiva a la práctica de endoscopias se asociaron con una mejor calidad de la endoscopia, no así el volumen anual de colonoscopias que realiza el endoscopista.

Es cierto que la colonoscopia supone un gasto mayor que el test de sangre oculta en heces, pero hay estudios que demuestran que tras una endoscopia negativa el riesgo de CCR y de adenomas avanzados es bajo y por ello la siguiente colonoscopia de

cribado podría separarse hasta 10 años, suponiendo sólo 2-3 colonoscopias durante todo el periodo de cribado en individuos de riesgo medio si estas son negativas.<sup>114</sup>

La colonoscopia virtual es igual de sensible que la óptica para pólipos mayores de 6mm pero no permite su tratamiento. No requiere sedación pero sí preparación colónica y si existen hallazgos precisa de realización de colonoscopia óptica. No se puede olvidar la dosis acumulada de radiación de los cribados sucesivos, que puede actuar como factor oncogénico por si mismo.

También existe la posibilidad del cribado en un paso, por ejemplo directamente colonoscopia, o en dos pasos, por ejemplo realizando un test de sangre oculta en heces y si este es positivo realizar colonoscopia. Igualmente puede realizarse un cribado diferente para los diferentes grupos de edad dentro de la franja de edad de riesgo medio, así otros países, algunas regiones de Alemania, realizan de 50-54 años test inmunoquímico cada 2 años y si este es positivo colonoscopia, sin embargo a partir de 55 años se les ofrece a los pacientes entre esta estrategia de cribado o colonoscopia óptica directamente cada 5 años.<sup>115</sup>

La decisión sobre qué método usar en cada uno de los programas de cribado debe estar basada en determinantes de efectividad, de magnitud de efecto como la reducción en la incidencia y en mortalidad, la seguridad, disponibilidad, coste, porque debe de poder ser soportado por la sanidad pública o las aseguradoras correspondientes, y sobre todo, debe gozar de la aceptación del paciente porque debe estar dispuesto a realizárselo y repetirlo a lo largo del tiempo. Hay varios estudios que comparan varios métodos entre sí, e incluso alguna revisión que compara estudios de todos ellos, sin llegar a decantarse por uno como patrón oro.<sup>116</sup>

Un programa de cribado no es útil si no consigue la aceptación y cumplimiento de la población a testar. En el estudio de Quintero E at al<sup>117</sup>, donde comparaban el uso del test fecal inmunológico frente al uso de la colonoscopia como método de cribado, demostraron que aunque la colonoscopia detectaba más adenomas, ambas técnicas diagnosticaban el mismo número de CCR, y sin embargo el test fecal presentaba mayor aceptación por parte de los enfermos.

En otro estudio<sup>118</sup> en el que se randomizaban a los pacientes a colonoscopia óptica vs colonoscopia virtual como método de cribado poblacional, se les realizaba a los pacientes una encuesta sobre las razones para participar y no hacerlo en el cribado y destacaban contestaciones como incomodidad de la técnica, incomodidad de la preparación, ausencia de síntomas, falta de tiempo y que el cribado suponía mucho esfuerzo por su parte. Sus razones para participar eran detectar lesiones precursoras de neoplasia o CCR y contribuir a la ciencia. Debemos tener en cuenta que la mayoría del tiempo del cribado (50-69 años) nuestra población está activa laboralmente y el

tiempo que deben invertir para el cribado puede ser limitante para su participación en el programa.

Hoy por hoy no existe un estudio que haya podido establecer qué método es el ideal para todas las poblaciones, y por ello cada país debe aplicar el método de cribado adecuado a su población, teniendo en cuenta que aunque una prueba pueda ser más sensible a la detección de lesión, quizás no sea aceptada tan fácilmente por la población diana.

### 2.8.3. CRIBADO EN ESPAÑA

En nuestro país, España, la Sanidad, incluidas las atenciones de Salud Pública, están diferidas a las comunidades autónomas (CCAA), con 17 Servicios de Salud completamente independientes, supervisados y coordinados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Aunque hay una recomendación en firme por el gobierno central para establecer un cribado eficaz de CCR, es el Servicio de Salud de cada Autonomía el responsable de instaurarlo de modo y manera que considere oportuno.

Aunque había algunas CCAA que ya habían empezado a invitar a su población al cribado de CCR, fue en 2007 cuando se realizaron varias reuniones de consenso para establecer la metodología y los sistemas de información en los que se basarían los diferentes planes de cribado de CCR, y así poder asegurar su calidad y continuidad.<sup>119</sup> Las más importantes sociedades científicas han editado guías de práctica clínica,<sup>20</sup> insistiendo en la necesidad de implementación de este tipo de programas de cribado.<sup>120</sup>

Existe igualmente una preocupación en los diferentes servicios de salud, por intentar llegar al mayor porcentaje de población diana y cumplir con los estándares de calidad en el cribado, no sólo en el cribado CCR sino del resto de los programas de cribado de cáncer, por lo que se ha organizado una Red de Programas de Cribado de Cáncer. Esta Red está constituida por los responsables de los programas de cribado de las CCAA y su objetivo principal es el intercambio de experiencias entre gestores de programas poblacionales de detección precoz de cáncer. Es importante establecer cuales son las prioridades para el control del cáncer en España, para lo cual es vital la cooperación entre las comunidades autónomas.<sup>121</sup>

Una de las actividades para conseguir los objetivos de la Red de Programas de Cribado de Cáncer es la celebración de la Reunión anual de la Red de programas de cribado de cáncer, como momento y punto de encuentro de integrantes de la misma.



Esta entidad dispone de una página web donde se publican tanto documentos de consenso como datos sobre los diferentes programas de cribado.<sup>122</sup>

En la última reunión de Red de Programas de Cribado de Cáncer, Zaragoza Mayo 2017, se ofrecieron resultados del cribado de CCR en España tras una encuesta a los responsables de las CCAA, actualizados a Diciembre 2016, en los que están basados los conocimientos sobre el cribado de CCR aquí detallados.<sup>123</sup>

Desde la CCAA pionera en implantación del cribado de CCR, que fué Cataluña en el año 2000, se han ido incorporando a lo largo de los últimos 17 años todas las autonomías al uso del cribado poblacional del CCR, según datos de la Dra Salas, en 2017 se estimaba la entrada en el programa de Ceuta, de forma que sólo faltaría la ciudad autónoma de Melilla por participar.(figura 6)

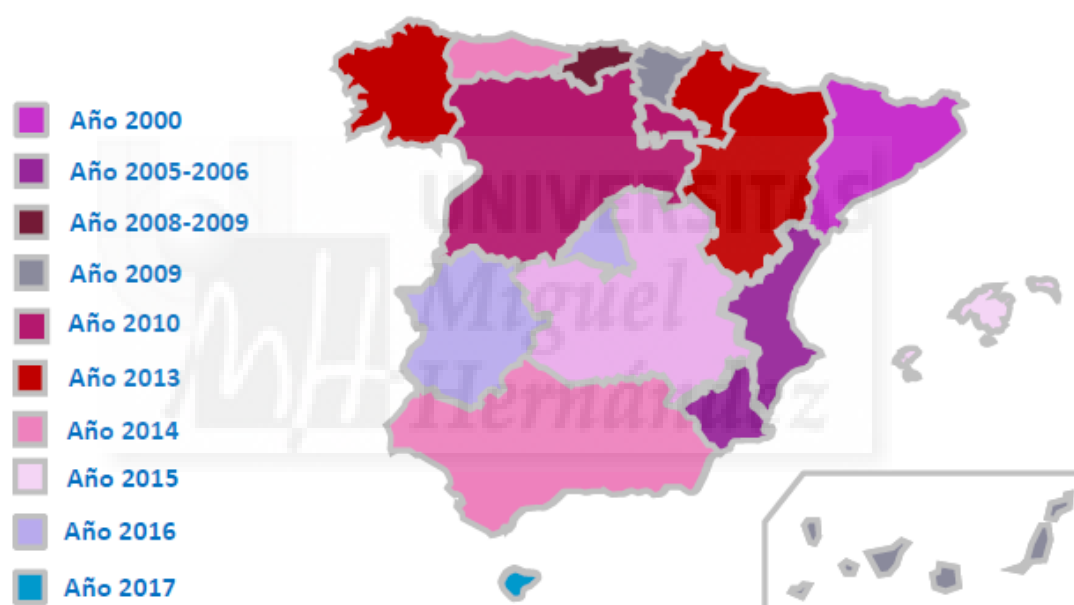


Figura 6: Evolución en la implantación del programa de cribado de CCR en las diferentes comunidades, imagen cedida por Dra Salas<sup>123</sup>

Sin embargo, lo realmente interesante es saber como de extendido está el programa en cada comunidad, a qué porcentaje de la población diana se le ha invitado a participar y cuantos de ellos han participado. A continuación se ofrecen datos sobre la evolución a lo largo de los años de la cobertura de los programas de cribado (figuras 7 y 8), y como vemos, a fecha Diciembre 2016, el programa tenía una cobertura del 37,91 % de la población diana, que correspondía a más de 4 Millones de habitantes, que son las personas invitadas al menos una vez, teniendo en cuenta que según datos

del padrón continuo del INE a fecha 1 de Enero 2016 la población de entre 50-69 años en España era de algo más de 11,4 Millones.<sup>123</sup>

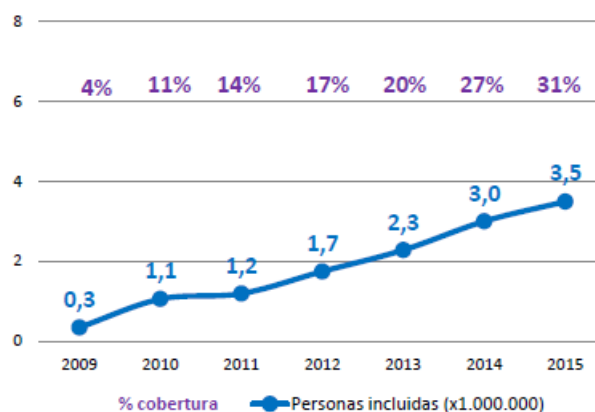


Figura 7: Evolución de la cobertura de los programas de Cribado de CCR en España 2009-2015 expresado en porcentajes respecto a población diana y en número bruto de personas. Imagen cedida por Dra. Perez.<sup>124</sup>

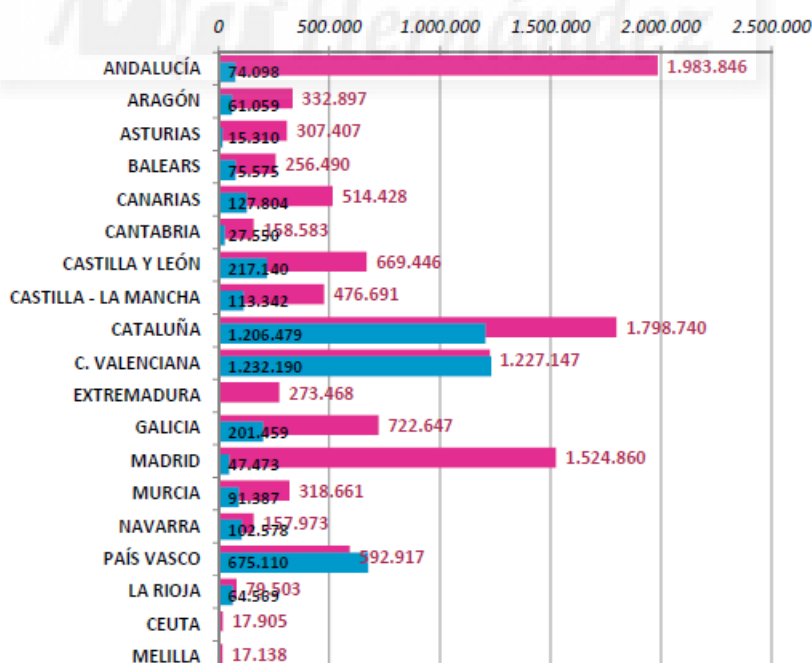


Figura 8: Detalle por comunidades de la cobertura real de cada programa de cribado a fecha Diciembre 2016. Imagen cedida por Dra Salas<sup>123</sup>

Es importante destacar que cada comunidad puede tener algunos grupos de población excluidos del programa dentro de la población de 50-69 años. Así en Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla-León, Galicia, Madrid y La Rioja son excluidos los inmigrantes sin permiso de residencia. En Aragón, Asturias, Baleares, Comunidad Valenciana y Galicia es excluida la población reclusa. Igualmente se excluyen los Mutualistas no incluidos en la seguridad social en Baleares, Castilla-León, Galicia, Madrid, Murcia y La Rioja. Y por último existen otras exclusiones en Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia y Murcia y ninguna exclusión en Andalucía, Castilla La Mancha y País Vasco.<sup>124</sup>

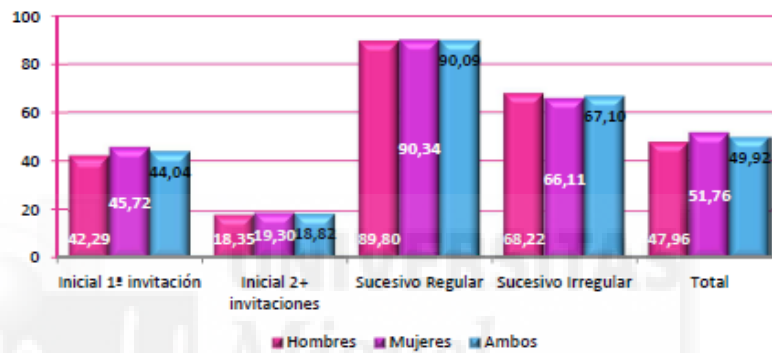
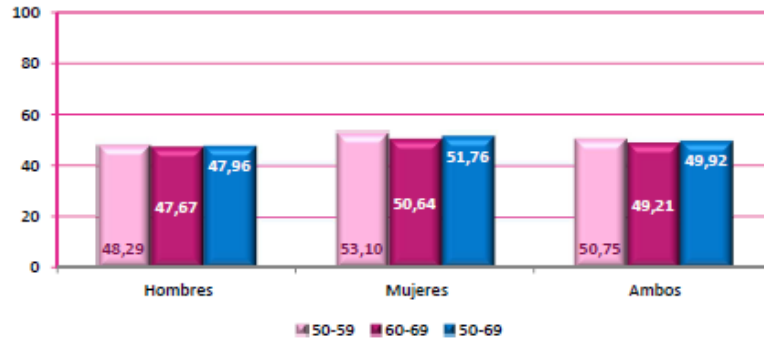
Por otro lado existen otro tipo de exclusiones que pueden ser temporales, como tener una colonoscopia realizada anterior a la invitación, o definitivas, como el tener una incapacidad, o tener seguimiento endoscópico por otra razón, o existir un error en el padrón o un cambio de domicilio que varían según la comunidad. Sin embargo tanto el padecer una enfermedad terminal irreversible como haber padecido un CCR suponen una exclusión definitiva del programa de cribado de CCR en las 17 comunidades autónomas.<sup>124</sup>

El método de cribado elegido en España es la sangre oculta en heces mediante el método inmunológico (TSOHi) cada 2 años en el 100% de las CCAA, aunque con diferentes kits comerciales (Sensifit 270 1 CCAA, Extel Hemo Auto MC Picker 1 CCAA, OC-Sensor 15 CCAA). La forma de cribado es realizar el TSOHi y si el test es positivo se ofrece colonoscopia óptica, difiriendo el siguiente control de cribado 5 o 10 años, según cada comunidad, si esta es normal.<sup>123</sup>

La edad de inicio del cribado más aceptada es 50 años, pero existen algunas CCAA que por el momento inician el programa a los 55 años (Cantabria) o 60 años (Aragón, Extremadura y Ceuta). El cribado se suspende a los 69 años porque está establecido que el cribado debe suspenderse 10 años antes de la esperanza de vida media de la población a cribar, aunque una CCAA (La Rioja), propone extender el cribado hasta los 74 años.<sup>123</sup>

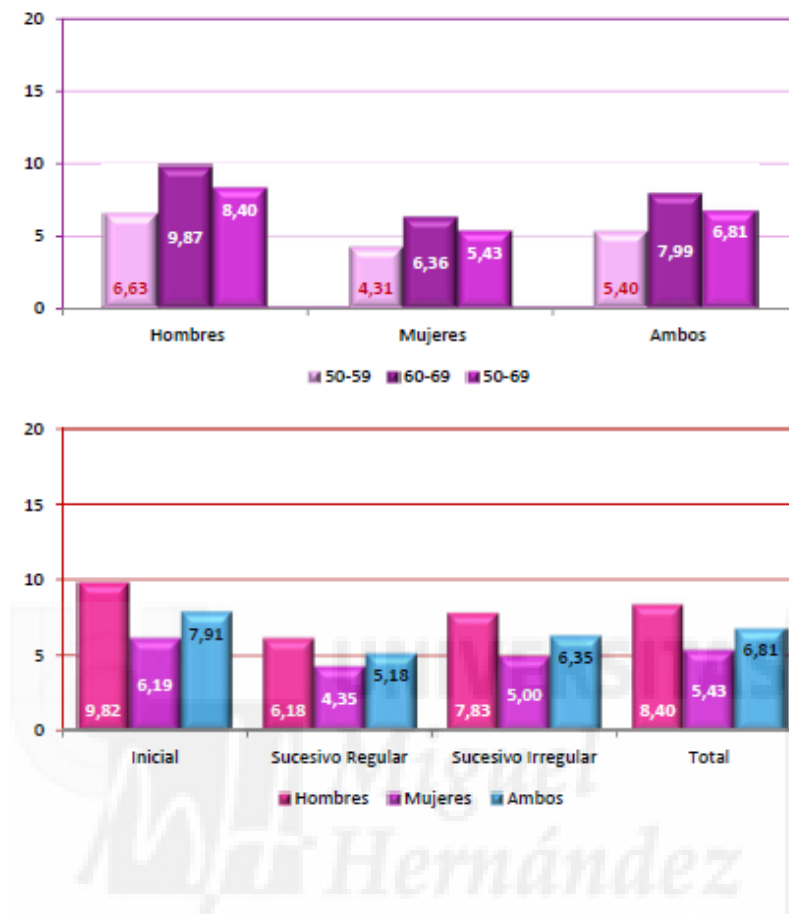
Existen una serie de indicadores de calidad de los programas de cribado. De los datos ofrecidos por la Dra Salas<sup>123</sup>, que corresponden solamente a los datos 13 CCAA (Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla y León, Castilla La Mancha, Comunidad Valenciana, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja) hasta 2015, se pueden extraer las siguientes conclusiones (a tener en cuenta que son datos en bruto sin realización de test estadísticos):

- i. La mayor participación en el programa, en todos sus grupos de edad, pertenece al grupo de mujeres, esto se mantiene tanto en la 1ª invitación al programa como en los sucesivos . (figuras 9 y 10)



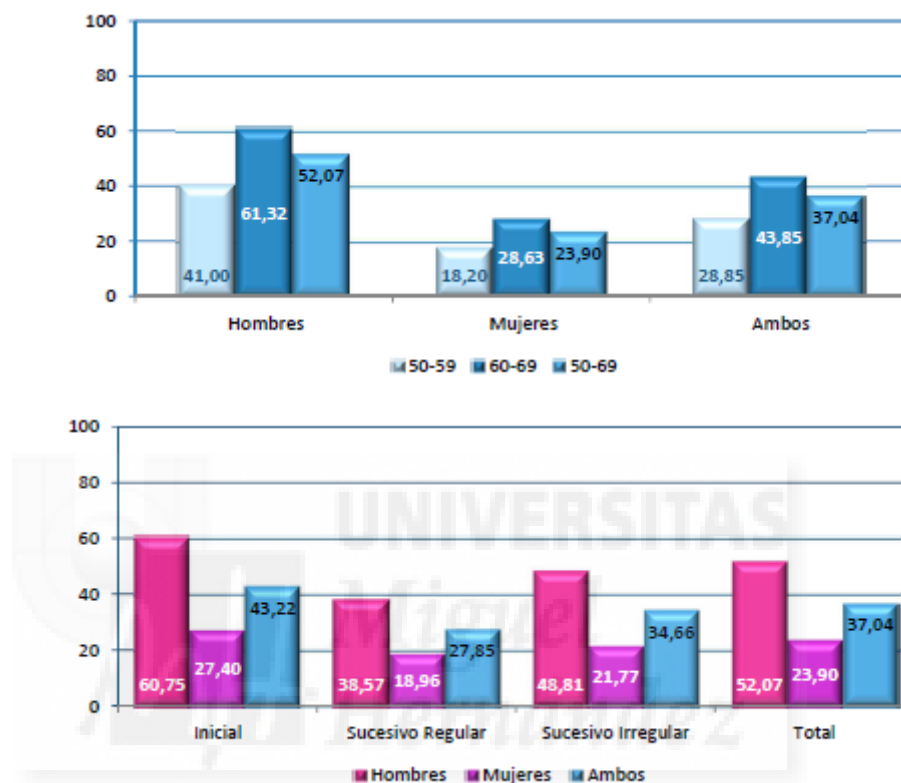
Figuras 9 y 10: Tasa de participación en % separado por edad y sexo (figura a) y por sexo y tipología (figura b). Imágenes cedidas por Dra Salas <sup>123</sup>

- II. Los positivos en el TSOHi son más frecuentes en los varones en todos los grupos de edad, y esto se mantiene en los test sucesivos. (figuras 11 y 12)

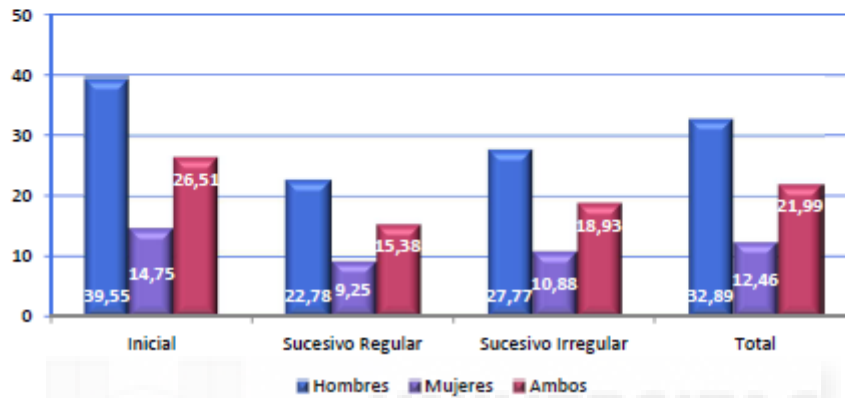
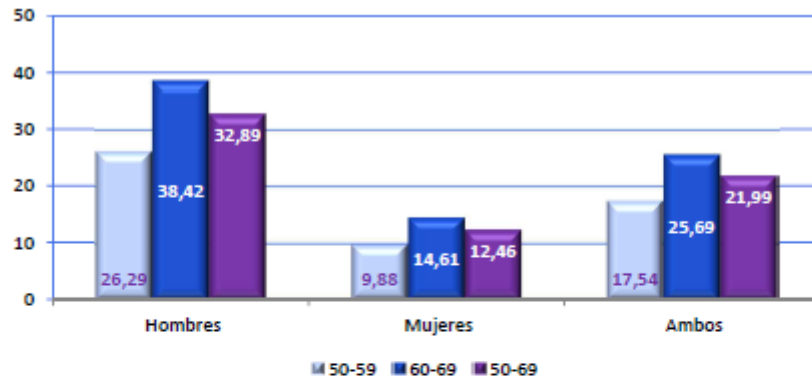


Figuras 11 y 12: Tasa de tests de sangre oculta en heces positivos, en %, por edad y sexo (figura 11) y por sexo y tipología (figura 12). Imágenes cedidas por Dra Salas<sup>123</sup>

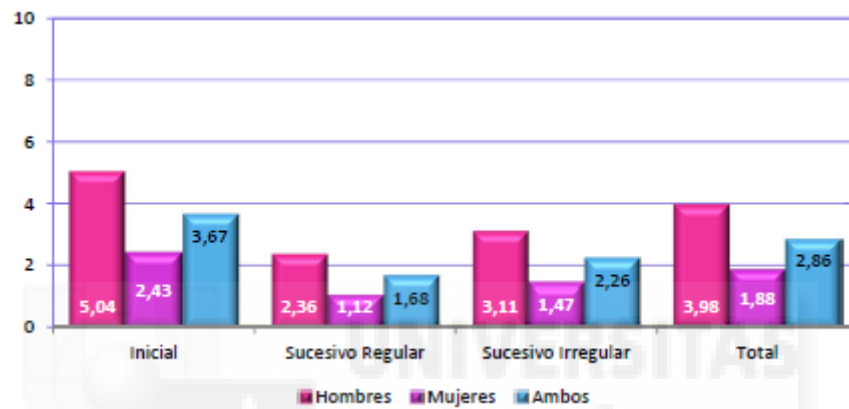
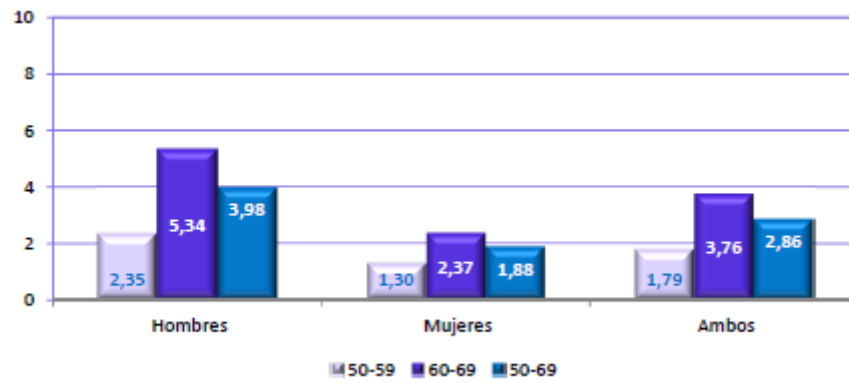
- III. La detección de adenomas y cáncer invasivo ( $^0/_{00}$ ) es mayor en varones, en todos los grupos de edad, tanto en la primera invitación como en las sucesivas (*figuras 13 y 14*). Esto mismo ocurre con la detección de adenomas de alto y riesgo intermedio ( $^0/_{00}$ ) (*figuras 15 y 16*), así como en la detección de CCR ( $^0/_{00}$ ), (*figuras 17 y 18*).



*Figuras 13 y 14: Tasa de detección de adenomas y cáncer invasivo ( $^0/_{00}$ ) por edad y sexo (figura 13) y por sexo y tipología (figura 14). Imágenes cedidas por Dra Salas<sup>123</sup>*



Figuras 15 y 16: Tasa de detección de adenomas de alto riesgo y riesgo intermedio (°/oo) por edad y sexo (figura 15) y por sexo y tipología (figura 16). Imágenes cedidas por Dra Salas<sup>123</sup>



Figuras 17 y 18: Tasa de detección de CCR ( $^0/_{00}$ ) por edad y sexo (figura 17) y por sexo y tipología (figura 18). Imágenes cedidas por Dra Salas <sup>123</sup>



IV. El mayor número de CCR avanzados varía con el sexo y la edad al diagnóstico.

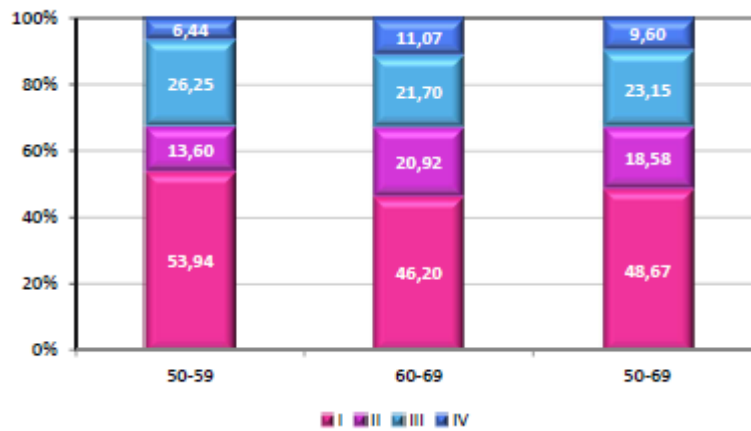


Figura 19: Porcentaje de estadios del CCR detectados según grupos de edad.  
Imagen cedida por Dra Salas<sup>123</sup>

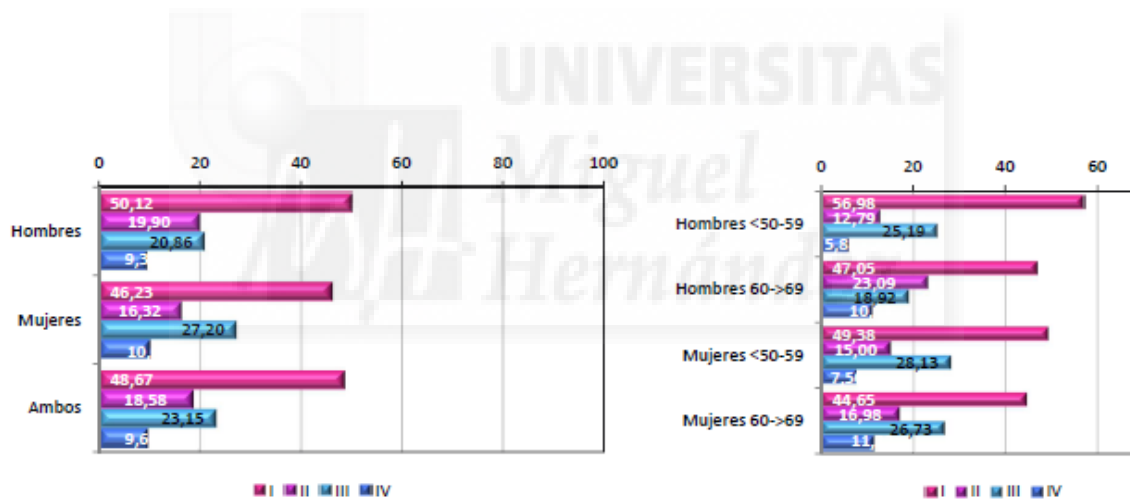


Figura 20: Porcentaje de estadios del CCR detectados según sexo y edad (por grupos).  
Imagen cedida por Dra Salas<sup>123</sup>

## 2.9. SEGUIMIENTO DEL CCR<sup>11,83</sup>

El seguimiento es un tema controvertido, dado que supone un gasto de recursos importantes y no está claro cuál es el mejor método de seguimiento y el intervalo apropiado para detectar las recidivas todavía en situación regional y lo menos avanzadas posibles, a continuación resumimos lo recomendado en la última guía ESMO<sup>94,96</sup>.

En el caso de los estadios 0 y I tras una cirugía curativa o resección endoscópica curativa, el seguimiento debe ser endoscópico, y tras una primera colonoscopia a los 6-12 m de la resección las siguientes pueden ser a los 3-5 años, según los hallazgos que vayan surgiendo.

Para los estadios II y III se sugieren las siguientes actuaciones:

- ✓ para el CCR se debe hacer un seguimiento intensivo
- ✓ entrevista clínica, exploración física, evaluación efectos tóxicos a largo plazo y determinación de CEA cada 3-6 meses durante los 3 primeros años y cada 6-12 meses hasta 4-5 años postcirugía
- ✓ colonoscopia al año de la cirugía y cada 3-5 años para buscar adenomas metacrónicos y cáncer
- ✓ TC abdominopélvico y torácico cada 6-12 meses los 3 primeros años en pacientes con riesgo alto de recurrencia

En el estadio IV reseñado se podrían seguir estas mismas indicaciones, sin embargo no hay consenso en la literatura actual. Los pacientes con excisión local del cáncer rectal deben ser estrechamente monitorizados con tacto rectal o sigmoidoscopia cada 3-6 meses los primeros 3 años y después cada 6-12 meses durante 2 años más.

## **2.10. MORTALIDAD DEL CCR**

La mortalidad prematura puede ser o no evitable. Según Nolte E et al<sup>125</sup> la mortalidad evitable, es aquella que no es considerada natural al envejecimiento o a enfermedades para las que no disponemos de tratamiento o prevención eficaz. La Dra Nolte publica una lista de las enfermedades con mortalidad evitable en los países desarrollados. (*Tabla 3*)

La autora incluye el CCR en la lista de mortalidad evitable (0-74 años) porque explica en su artículo que en diferentes ensayos clínicos controlados se demuestra que un intenso seguimiento del CCR tras resección curativa, tiene un impacto importante en la supervivencia. Además se apoya en la evidencia científica de que el cribado del CCR en individuos de alto riesgo mejora la mortalidad, aunque todavía debe demostrarse el beneficio del cribado poblacional en individuos de riesgo medio.

La mortalidad evitable se puede dividir en tratable o prevenible. La mortalidad tratable surge para encuadrar aquellas causas de mortalidad que consideramos prematuras y debidas a causas que se podrían haber controlado con un Sistema de Salud adecuado. Por tanto, su análisis puede utilizarse como indicador de calidad de los Sistemas Sanitarios, permitiendo las comparaciones entre ellos.

La mortalidad prevenible es un concepto utilizado para encuadrar aquel grupo de enfermedades que provocan una mortalidad prematura, pero para las que disponemos de un factor etiológico prevenible, generalmente de hábitos de salud. Por ejemplo, el tabaco en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Name of group	Age	ICD8	ICD9	ICD10
1 Intestinal infections <sup>30</sup>	0-14	000-009	001-009	A00-A09
2 Tuberculosis <sup>20,28</sup>	0-74	010-019	010-018, 137	A15-A19, B90
3 Other infectious (Diphtheria, Tetanus, Poliomyelitis) <sup>28</sup>	0-74	032, 037, 040-043	032, 037, 045	A36, A35, A80
4 Whooping cough <sup>28</sup>	0-14	033	033	A37
5 Septicaemia <sup>47</sup>	0-74	038	038	A40-A41
6 Measles <sup>28</sup>	1-14	055	055	B05
7 Malignant neoplasm of colon <sup>(4)</sup> and rectum <sup>49,50, 186,187,188</sup>	0-74	153-154	153-154	C18-C21
8 Malignant neoplasm of skin <sup>30,47(4)</sup>	0-74	173	173	C44
9 Malignant neoplasm of breast <sup>30,136</sup>	0-74	174	174	C50
10 Malignant neoplasm of cervix uteri <sup>28</sup>	0-74	180	180	C53
11 Malignant neoplasm of cervix uteri and body of the uterus <sup>28,100</sup>	0-44	182	179, 182	C54, C55
12 Malignant neoplasm of testis <sup>30,47(4)</sup>	0-74	186	186	C62
13 Hodgkin's disease <sup>28,100,200(4)</sup>	0-74	201	201	C81
14 Leukaemia <sup>30,47</sup>	0-44	204-207	204-208	C91-C95
15 Diseases of the thyroid <sup>47</sup>	0-74	240-246	240-246	E00-E07
16 Diabetes mellitus <sup>47,136</sup>	0-49	250	250	E10-E14
17 Epilepsy <sup>30,180</sup>	0-74	345	345	G40-G41
18 Chronic rheumatic heart disease <sup>28(4)</sup>	0-74	393-396	393-398	I05-I09
19 Hypertensive disease <sup>28</sup>	0-74	400-404	401-405	I10-I13, I15
20 Ischaemic heart disease <sup>30</sup>	0-74	410-414	410-414	I20-I25
21 Cerebrovascular disease <sup>28</sup>	0-74	430-438	430-438	I60-I69
22 All respiratory diseases (excl. pneumonia/influenza) <sup>28</sup>	1-14	460-466, 490-519	460-479, 488-519	J00-J09, J20-J99
23 Influenza <sup>28</sup>	0-74	470-474	487	J10-J11
24 Pneumonia <sup>28</sup>	0-74	480-486	480-486	J12-J18
25 Peptic ulcer <sup>30,47,136</sup>	0-74	531-533	531-533	K25-K27
26 Appendicitis <sup>28</sup>	0-74	540-543	540-543	K35-K38
27 Abdominal hernia <sup>28</sup>	0-74	550-553	550-553	K40-K46
28 Cholelithiasis & cholecystitis <sup>28</sup>	0-74	574-575	574-575.1	K80-K81
29 Nephritis and nephrosis <sup>47</sup>	0-74	580-584	580-589	N00-N07, N17-N19, N25-N27
30 Benign prostatic hyperplasia <sup>47</sup>	0-74	600	600	N40
31 Maternal deaths <sup>28</sup>	All	630-678	630-676	O00-O99
32 Congenital cardiovascular anomalies <sup>30</sup>	0-74	746-747	745-747	Q20-Q28
33 Perinatal deaths, all causes excluding stillbirths <sup>28</sup>	All	760-779	760-779	P00-P96, A33, A34
34 Misadventures to patients during surgical and medical care <sup>90 (4)</sup>	All		E870-E876, E878-E879	Y60-Y69, Y83-Y84

Tabla 3: Causas de mortalidad evitable para los sistemas de salud de países desarrollados. Extraído de Nolte et al<sup>125</sup>

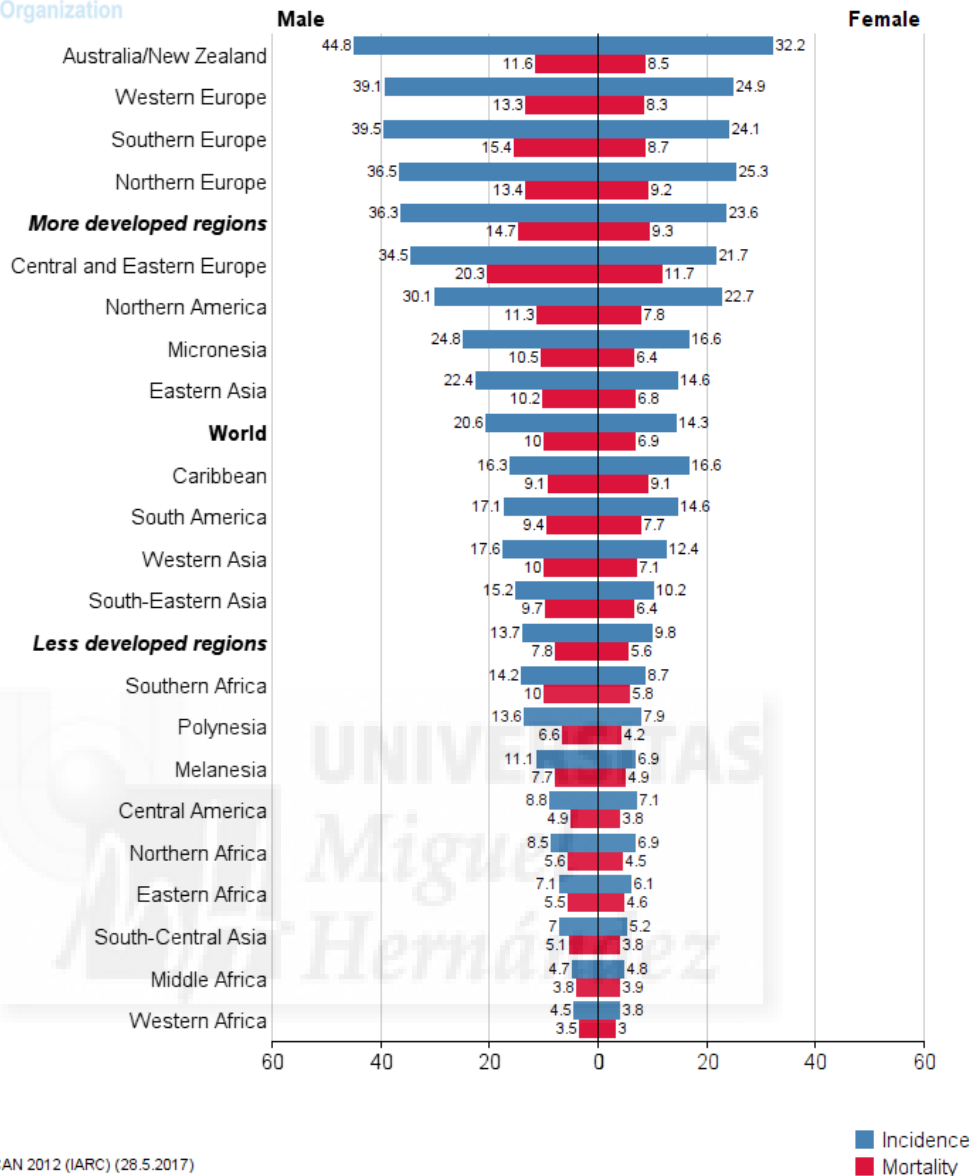
Para el análisis de ambos conceptos es necesario acotar un límite de edad. Este límite de edad está basado en la expectativa de vida natural actual, y permite evitar el seleccionar una población en la cual influyan varias causas naturales de muerte por envejecimiento o comorbilidad, o incluso sesgos en la recogida de datos de los certificados de defunción, por múltiples enfermedades involucradas en la causa de la muerte. La Dra Nolte explica en su estudio que se estableció el límite de mortalidad evitable en 75 años porque la confiabilidad en los certificados de defunción pasa a ser cuestionable con edades superiores, pero reconoce que este límite aún siendo arbitrario, es consistente con bastantes países del oeste de Europa. Sin embargo, reconoce que sería lógico sugerir un límite mayor para las mujeres. Este es un importante tema de debate pero no está aún resuelto.<sup>125</sup>

En nuestro caso, el CCR, estaría encuadrado dentro del grupo de mortalidad tratable, ya que se conoce la lesión preneoplásica, los adenomas, y se conocen los grupos de riesgo que pueden padecerlos, y por tanto cómo hacer cribado de CCR. Igualmente conocemos la forma de diagnosticar y tratar de forma precoz y segura.

Según Favortiti P et al<sup>2</sup> la muerte por CCR supone la 4ª causa de fallecimiento por cáncer en hombres y la 3ª en mujeres en el mundo. Se calculan unos 693.900 fallecidos por CCR en el mundo en 2012, suponiendo aproximadamente el 8% de todos los éxitus por cáncer. Existe menos variabilidad en el mundo en la mortalidad que en la incidencia del CCR. Las diferencias llegan a ser de 6 veces en varones y sólo 5 en mujeres, en las tasas de mortalidad CCR entre las más altas en Europa central y del este comparado con África Central (*figura 21*).

Llama igualmente la atención en el artículo de Favoriti P et al<sup>2</sup> que la mortalidad se modifica por sexo y por raza. En EEUU la mortalidad en la raza negra (29,4 x100.000) es aproximadamente un 50% mayor que en la raza blanca. Igualmente, las tasas de mortalidad en varones son 30-40% mayores que en mujeres.

Center MM et al<sup>126</sup>, que en su estudio incluyeron 29 países en representación mundial, destacan que los mayores descensos en mortalidad por CCR en ambos sexos en el mundo se detectaron en EEUU, Australia, Nueva Zelanda, y la mayoría de los países del oeste Europeo como son Austria, Francia, Alemania, Irlanda y Gran Bretaña e incluso en algunos países con incidencias muy altas como algunos de Asia y Europa del este. Además, en otros 4 países la mortalidad sólo bajo en mujeres, como fueron Eslovaquia, Suráfrica, Lituania y España.



GLOBOCAN 2012 (IARC) (28.5.2017)

■ Incidence  
 ■ Mortality

Figura 21: Incidencia y mortalidad por CCR mundial. Fuente GLOBOCAN 2012, disponible en [www.globocan.iarc](http://www.globocan.iarc), consultado 28/5/2017

La mortalidad por CCR en Europa (25 en varones y 15 en mujeres por cada 100.000 hab) también sigue los mismos patrones geográficos que la incidencia. Aunque también hay países con incidencias relativamente bajas de CCR como Moldavia, Rusia, Montenegro, Polonia y Lituania que presentan una alta mortalidad. España vuelve a situarse cercana a la media Europea en varones, 25 x 100.000 hab y algo por encima en mujeres 17 x100.000 hab.<sup>7</sup> (Figura 22)

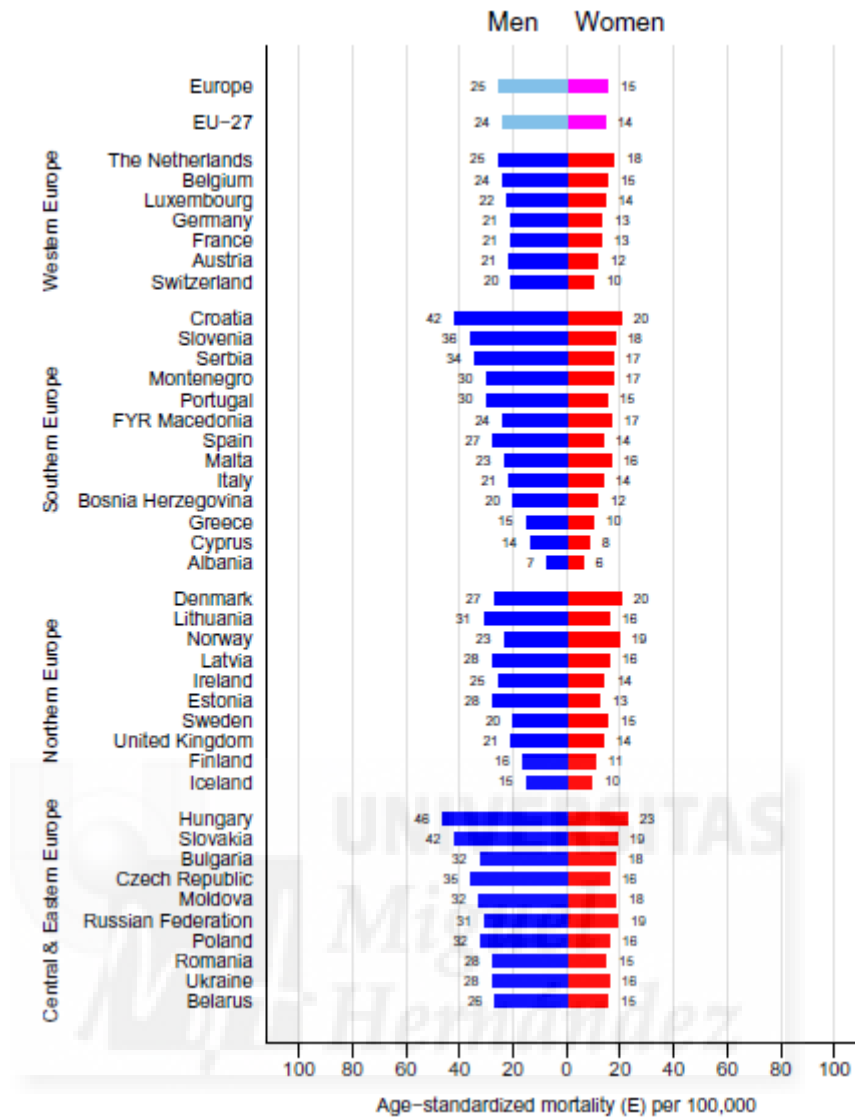


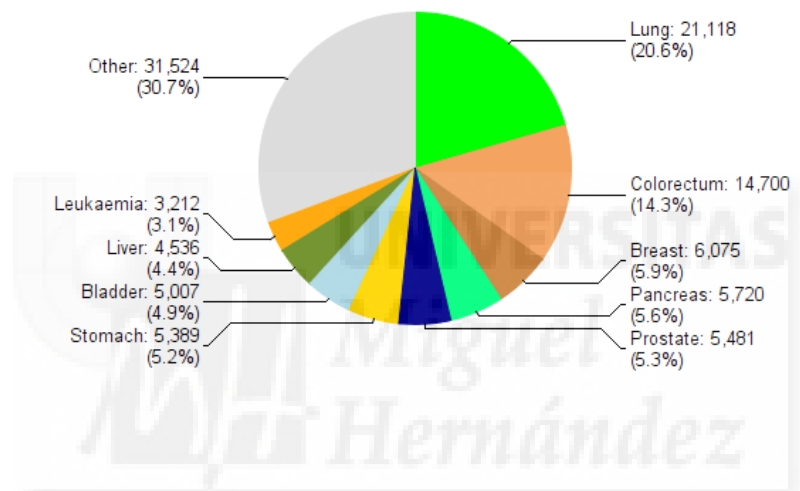
Figura 22, tasa de mortalidad por CCR estandarizada por edad, por sexo y país, en Europa 2012. Extraída de: Ferlay J et al<sup>7</sup>

Bosetti C et al<sup>127</sup> confirma en su estudio, que la mortalidad por CCR en Europa ha descendido en las últimas 2 décadas. Utilizando datos de la OMS, analizaron en 3 grupos de edad (jóvenes, edad media y ancianos) las tasas de mortalidad entre 1997 y 2007. La tasa global de Europa descendió un 2% del 19,7 al 17,4/100.000 hab en varones y de 12,5 al 10,5/100.000 hab en mujeres. La tendencia fue más favorable en el grupo más joven (30-49 años).

A través de Globocan<sup>128</sup>, podemos extraer las figuras a, b y c, que representan la mortalidad en España por los 10 tipos de cáncer más incidentes, primero en el conjunto de los dos sexos (figura 23). En esta figura se pone de manifiesto que

analizando ambos sexos conjuntamente el CCR es la 2º neoplasia con mayor mortalidad de las 10 neoplasias mas incidentes, sólo después de la neoplasia de pulmón. El siguiente gráfico muestra sólo los varones, en la que la mortalidad por CCR ocupa igualmente el 2º lugar después del cáncer de pulmon (figura 24), y por último en mujeres ocupa la misma posición, después del cáncer de mama (figura 25).

Spain: Both sexes  
 Estimated number of cancer deaths, all ages (total: 102,762)  
 World Health Organization



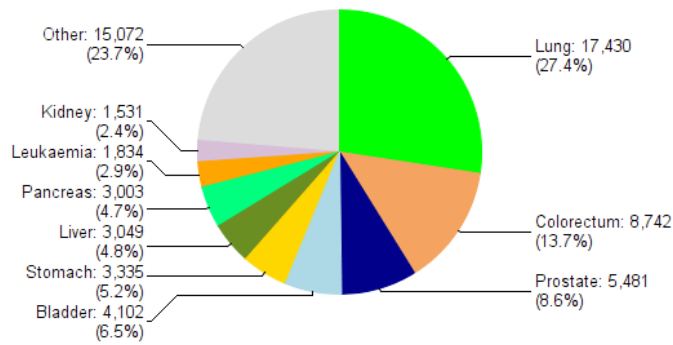
GLOBOCAN 2012 (IARC) - 28.5.2017

Figura 23: Número estimado de muertes por cáncer, en ambos sexos, en las 10 neoplasias incidentes, en España. Fuente GLOBOCAN 2012, disponible en [www.globocan.iarc](http://www.globocan.iarc), consultado 28/5/2017





Estimated number of cancer deaths, all ages (total: 63,579)  
Organization

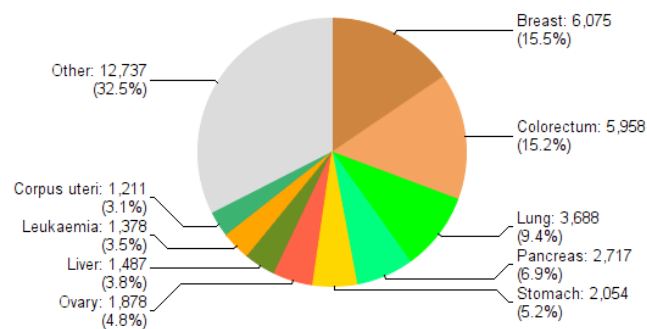


GLOBOCAN 2012 (IARC) - 28.5.2017

Figura 24 y 25: Número estimado de muertes por cáncer en varones (24, arriba) y mujeres (25, abajo), en las 10 neoplasias incidentes, en España. Fuente GLOBOCAN 2012, disponible en [www.globocan.iarc](http://www.globocan.iarc), consultado 28/5/2017



Estimated number of cancer deaths, all ages (total: 39,183)  
Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC) - 28.5.2017

Ribes J et al publicó un estudio sobre proyecciones en las tendencias de mortalidad por CCR en España utilizando un método bayesiano, basado en los datos del INE de mortalidad y poblaciones del 1985-2004 y de las poblaciones estimadas del 2005-2019. Los autores obtuvieron los siguientes resultados: durante los años 1985–1994, la mortalidad por CCR aumentó en los dos sexos (3.9% anualmente en varones y 1.5% en mujeres). Después de 1995, la mortalidad por CCR en varones siguió aumentando (1.6%) pero disminuyó en mujeres (– 0.6%). Al estudiar solamente la mortalidad por CCR aumentó durante todo el estudio en varones, siendo este incremento de mortalidad más limitado en la segunda parte del estudio (1985–1994: 5.0%; 1995–2004: 1.8%). En mujeres, la mortalidad por cáncer de colon, aumentó en la primera década (2.8%) y bajó en la segunda década (– 0.1%). La mortalidad por cáncer rectal aumentó en varones (1.2%) y bajó en mujeres (– 1.1%) durante todo el periodo estudiado.<sup>129</sup>

Posteriormente, Etxeberria J. et al, publicaron un nuevo estudio en 2014, en el que estudiaron las tendencias de mortalidad por CCR por sexo en dos grupos de edad (50-69 años,  $\geq 70$  años), basado en datos del INE, con un análisis por provincias, entre los años 1975-2008. Los autores concluyen que para los varones, en ambos grupos de edad estudiados, hay un aumento pronunciado de la mortalidad en el norte y centro de España, así como en el área mediterránea y algunas provincias del sur. Para los varones 50-69 años parece que la tendencia se estabiliza a partir del año 2001 no así para los  $\geq 70$  años que sigue creciendo. Para las mujeres el patrón es más estable a lo largo del tiempo, aunque para el grupo más joven parece que aumenta al final del seguimiento. Igualmente se puede objetivar un gradiente decreciente norte sur en el grupo de mujeres más jóvenes, no así en el grupo de  $\geq 70$  años.<sup>130</sup>

Es decir, resumiendo todo lo anterior, aunque en muchos países del mundo, incluyendo Europa en conjunto, la mortalidad por CCR esté disminuyendo claramente, en España esta tendencia no es tan acusada, y sólo ha sido objetivada en los últimos años y en mujeres en algunos estudios. Por otro lado podrían existir diferencias en las distintas zonas de España.

## **2.11. ESPAÑA: PRINCIPIO DE EQUIDAD Y DESIGUALDADES EN SANIDAD**

La Constitución Española de 1978, en su Título I y artículo 43, reconoce el derecho a la protección de la salud y establece la responsabilidad de los poderes públicos de organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. Igualmente en su Título VII, artículos 148-149, se incide en el modelo de protección a la salud, reconociendo a las comunidades autónomas (CCAA) las competencias sanitarias.<sup>131</sup>

En la Ley 16/2003, de 28 de Mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, se establecen acciones de coordinación y cooperación de las administraciones públicas sanitarias como medio para asegurar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud, con el objetivo común de garantizar la equidad, la calidad y la participación social en el Sistema Nacional de Salud. Por todo lo anterior se podría suponer que, a pesar de que las competencias en salud estén diferidas a las CCAA, con un sistema de salud independiente en cada una de ellas, todo ciudadano español debe recibir la misma protección de la salud, y por tanto unas tendencias de mortalidad similares. Sin embargo existen muchas desigualdades sociales en salud.<sup>131</sup>

Las desigualdades sociales en salud son aquellas diferencias en salud injustas y evitables entre grupos poblacionales definidos social, económica, demográfica o geográficamente. Estas desigualdades son el resultado de las distintas oportunidades y recursos relacionados con la salud que tienen las personas en función de su clase social, sexo, territorio o etnia, lo que se traduce en una peor salud entre los colectivos socialmente menos favorecidos. Numerosos estudios científicos muestran que las desigualdades en salud son enormes, y responsables de un exceso de mortalidad y de morbilidad superior a la mayoría de factores de riesgo de enfermar conocidos.<sup>132-133-134</sup>

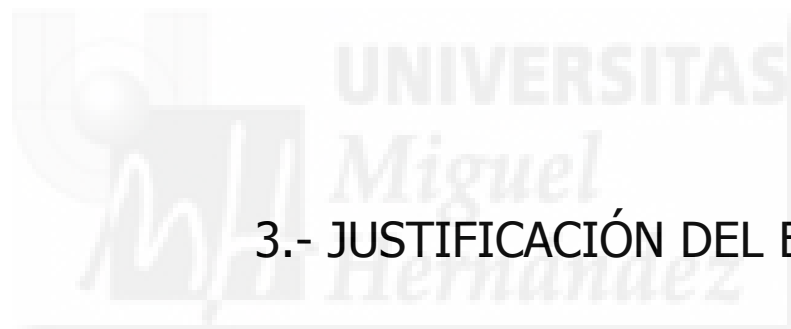
La distribución geográfica de los profesionales sanitarios condiciona la accesibilidad de la población a la asistencia sanitaria, y según demostraron Garcia-Pérez MA et al en su estudio, el ratio provincial de médicos por 100.000 hab (18/1/2007), oscilaba entre los 313,9 de Melilla y los 631,6 de Salamanca.<sup>135</sup> (tabla 4)

Las desigualdades de salud pueden llegar a hacer que exista incluso una mayor mortalidad evitable en un área determinada, como describieron Nolasco A. et al en su estudio. Los autores estudiaron todos los fallecimientos por causas de mortalidad evitables en tres ciudades españolas (Alicante, Valencia y Castellón), entre 1996-2007, y los relacionaron con el nivel socioeconómico de la zona en la que vivían, y se observaron áreas dentro de una misma ciudad con un exceso de mortalidad evitable potencialmente atribuible a diferencias en el sistema de salud, asociado a áreas de importante deprivación socioeconómica.<sup>136</sup>

La evidencia científica también señala que las desigualdades en salud pueden reducirse si se aplican las intervenciones y políticas públicas sanitarias y sociales adecuadas. Es por ello que en octubre de 2008 la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad puso en marcha la Comisión para Reducir las Desigualdades Sociales en Salud en España, un grupo de trabajo multidisciplinar con el mandato de elaborar, en base al conocimiento existente, un documento con medidas de intervención a corto, medio y largo plazo para disminuir las desigualdades en salud en el ámbito de la salud pública e identificar otras áreas de intervención e instituciones implicadas en el desarrollo de las mismas.<sup>137</sup>

Provincia	Ratio	Provincia	Ratio
Álava	480,6	Lugo	377,6
Albacete	379,7	Madrid	546,7
Alicante	331,9	Málaga	402,8
Almería	305,6	Murcia	369,5
Ávila	423,4	Navarra	555,7
Badajoz	416,7	Ourense	402,2
Baleares	421,4	Asturias	521,6
Barcelona	507,2	Palencia	475,0
Burgos	451,1	Palmas (Las)	383,1
Cáceres	412,4	Pontevedra	391,8
Cádiz	360,0	Salamanca	631,6
Castellón	347,3	Tenerife	393,8
Ciudad Real	371,7	Cantabria	517,4
Córdoba	401,9	Segovia	465,1
Coruña (A)	450,8	Sevilla	433,1
Cuenca	317,4	Soria	565,2
Girona	321,3	Tarragona	346,7
Granada	468,5	Teruel	467,2
Guadalajara	390,5	Toledo	326,0
Guipúzcoa	475,6	Valencia	480,6
Huelva	346,8	Valladolid	552,7
Huesca	433,4	Vizcaya	520,9
Jaén	299,5	Zamora	440,6
León	429,6	Zaragoza	624,7
Lleida	367,9	Ceuta	347,2
Rioja (La)	428,5	Melilla	313,9

Tabla 4: Ratio Provincial de Médicos/100.000hab (1/1/2007).<sup>135</sup>



### 3.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



### **3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Como se ha comentado con detalle en la introducción, el CCR es una causa de morbimortalidad muy importante en el mundo e igualmente en nuestro medio, España. Por ello es un área donde se están invirtiendo muchos recursos humanos y económicos, tanto en investigación clínica como en prevención primaria y secundaria y cómo no, en tratamientos.

Parece, según las últimas publicaciones, que aunque el diagnóstico de CCR en estadios iniciales o incluso los estados preneoplásicos están aumentando, gracias entre otras cosas al cribado de poblaciones de medio y alto riesgo, la mortalidad en España no ha disminuido con la intensidad esperada por los clínicos.

Según la Constitución Española todo ciudadano español tiene derecho a la protección de la salud, y establece la responsabilidad de los poderes públicos de organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios, garantizando equidad, y esto recae sobre los Servicios de Salud autonómicos tutelados por el Estado. Sin embargo son conocidas las desigualdades socioeconómicas de mortalidad en España.

La instauración del cribado poblacional de CCR no ha sido uniforme en toda España, y aún hoy en 2017, no se ha comenzado a implantar en Melilla, y no alcanza siquiera al 40% de la población diana española. Son necesarios estudios de incidencia y mortalidad para poder establecer los ajustes sanitarios necesarios en las diferentes patologías en cada población.

Con el presente estudio se pretende comprobar si los esfuerzos en diagnóstico y tratamiento del CCR se han traducido en nuestro medio, España, en una tendencia promedio descendente de mortalidad prematura (<75 años) en el periodo 1998-2013, y valorar si esta tendencia se ha producido con el mismo patrón en las distintas CCAA y provincias.







#### 4.- HIPÓTESIS DE TRABAJO



#### **4. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La hipótesis de trabajo es que ha habido variaciones significativas en las tendencias de mortalidad prematura por cáncer colorrectal en España, entre los años 1998-2013.







## 5.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO



## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Estudiar la tendencia en mortalidad asociada a cáncer colorrectal en el periodo 1998-2013 en España.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- a) Calcular la tasa anual de mortalidad de cáncer colorrectal ajustada por edad (TAE) separando sexo y año, por comunidades autónomas y provincias entre los años 1998-2013.
- b) Evaluar las tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal en el periodo de estudio para cada sexo.
- c) Comparar los cambios en los patrones de mortalidad por cáncer colorrectal en las comunidades autónomas y provincias en el periodo de estudio.







## 6.- MATERIAL Y MÉTODOS



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio ecológico con diseño observacional y descriptivo para analizar las tendencias de mortalidad por tumor colorrectal en España a nivel de CCAA y provincias, durante en el periodo 1998-2013. Para ello se ha analizado la mortalidad prematura por tumor colorrectal en España a nivel de las CCAA y a nivel provincial, para menores de 75 años, cuya causa básica de muerte ha sido el cáncer colorrectal (CCR).

Para definir el CCR se han utilizado los códigos CIE. El CIE-9 es el acrónimo de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión española de ICD, siglas de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, novena edición, publicada en 1977 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y cuyo fin es clasificar las enfermedades, afecciones y causas externas de enfermedades y traumatismos, con objeto de recopilar información sanitaria útil relacionada con defunciones, enfermedades y traumatismos (mortalidad y morbilidad). La versión vigente es la décima edición, CIE-10 y está prevista su sustitución por la CIE-11 el 1 de enero de 2018.

De esta forma, para el estudio se han utilizado los códigos CIE-9 153-154 (*figura 26*) para el año 1998 de la 9ª revisión<sup>138</sup> y los códigos CIE-10 C18-C21 (*figura 27*) para los años 1999-2013 de la 10ª revisión<sup>139</sup>.

153 Neoplasia maligna de colon. Excluye: tumor carcinoide benigno de colon (209.50-209.56) tumor carcinoide maligno de colon (209.10-209.16)

153.0 Ángulo hepático

153.1 Colon transverso

153.2 Colon descendente Colon izquierdo

153.3 Colon sigmoide Sigmoidea (flexura) Excluye: unión rectosigmoidea (154.0)

153.4 Ciego Válvula ileocecal

153.5 Apéndice

153.6 Colon ascendente Colon derecho

153.7 Ángulo esplénico

153.8 Otros sitios especificados del intestino grueso. Neoplasia maligna que afecta a localizaciones en contigüidad del colon cuyo lugar de origen no puede determinarse. Excluye: unión rectosigmoide (154.0) válvula ileocecal (153.4)

153.9 Colon, parte no especificada Intestino grueso. NEOM

154 Neoplasia maligna de recto, unión rectosigmoidea y ano Excluye: tumor carcinoide benigno de recto (209.57) tumor carcinoide maligno de recto (209.17)

154.0 Unión rectosigmoidea Colon con recto Rectosigmoidea (colon) 595 NEOPLASIAS

154.1 Recto Ampolla rectal +

154.2 Canal anal Esfínter anal. Excluye: melanoma maligno de piel del ano (172.5) neoplasia maligna de piel de ano (173.50-173.59) +

154.3 Ano, no especificado. Excluye: melanoma maligno de: ano: margen (172.5) piel (172.5) piel perianal (172.5) neoplasia maligna de: ano: margen (173.50-173.59) piel (173.50-173.59) piel perianal (173.50-173.59)

154.8 Otras Anorrectal Zona de la cloaca Neoplasia maligna que afecta a localizaciones en contigüidad del recto, unión rectosigmoidea y ano cuyo lugar de origen no puede determinarse

Figura 26: Códigos CIE 9 153-154 <sup>138</sup>

C 18: Tumor maligno del colon

C18.0: Tumor maligno del ciego

C18.1: Tumor maligno del apéndice

C18.2: Tumor maligno del colon ascendente

C18.3: Tumor maligno del ángulo hepático

C18.4: Tumor maligno del colon transverso

C18.5: Tumor maligno del ángulo esplénico

C18.6: Tumor maligno del colon descendente

C18.7: Tumor maligno del colon sigmoide

C18.8: Lesión de sitios contiguos del colon

C18.9: Tumor maligno del colon, parte no especificada

C19: Tumor maligno de la unión rectosigmoidea

C20: Tumor maligno del recto

C21: Tumor maligno del ano y del conducto anal

C21.0: Tumor maligno del ano, parte no especificada

C21.1: Tumor maligno del conducto anal

C21.2: Tumor maligno de la zona cloacogénica

C21.8: Lesión de sitios contiguos del ano, del conducto anal y del recto

Figura 27: Códigos CIE 10 C18-C21 <sup>139</sup>

## 6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la puesta al día sobre el tema y la realización de este estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline/Pubmed, y el MesH principal utilizado fue: Colorectal Neoplasms. Este término MesH corresponde a Tumors or cancer of the COLON or the RECTUM or both. Risk factors for colorectal cancer include chronic ULCERATIVE COLITIS; FAMILIAL POLYPOSIS COLI; exposure to ASBESTOS; and irradiation of the CERVIX UTERI. Year introduced: 1989

Términos incluidos en el descriptor Principal son:

- Neoplasms, Colorectal
- Colorectal Neoplasm
- Neoplasm, Colorectal
- Colorectal Tumors
- Colorectal Tumor
- Tumor, Colorectal
- Tumors, Colorectal
- Colorectal Carcinoma
- Carcinoma, Colorectal
- Carcinomas, Colorectal
- Colorectal Carcinomas
- Colorectal Cancer
- Cancer, Colorectal
- Cancers, Colorectal
- Colorectal Cancers

Con los descriptores previamente explicados se realizaron las siguientes búsquedas bibliográficas:

Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
Search "Colorectal Neoplasms/epidemiology"[Mesh]	26012
Search ("Incidence"[MeSH Terms]) AND "Colorectal Neoplasms/epidemiology"[MAJR] AND Spain Filters: published in the last 5 years	12
Search (("Colorectal Neoplasms/epidemiology"[MAJR]) AND "Incidence"[MeSH Terms]) AND "Adult"[MeSH Terms] Filters: published in the last 5 years	405
Search "Colorectal Neoplasms/epidemiology"[MAJR] AND statistics & numerical data Filters: published in the last 5 years	543
Search ( "Colorectal Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/statistics and numerical data"[Mesh] ) Filters: published in the last 5 years	7252

### **6.3. FUENTES DE DATOS**

Para la realización de nuestro estudio se ha utilizado como fuente de datos el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>140</sup>, tanto para defunciones como para las poblaciones, es decir, que son datos exhaustivos.

#### **5.3.1 DEFUNCIONES**

Cuando un individuo fallece en España, si se sospecha una muerte natural, su médico está obligado a cumplimentar un Certificado Médico de Defunción- Boletín Estadístico de Defunción (CMD-BED) o en su defecto, si se trata de una muerte violenta, el médico forense ha de cumplimentar el Boletín Estadístico de Defunción con Intervención Judicial (BEDIJ) reseñando además de los datos de filiación, detalladamente la/s causa/s del fallecimiento desgranándolas en causa inicial, causa inmediata, causas antecedentes, causas inicial o fundamental y otros procesos. Tras el paso por el Registro Civil, los boletines llegan a los Registros de Mortalidad de las CCAA donde se codifica la causa básica de fallecimiento, y por último a los Servicios Centrales del Instituto Nacional de Estadística.<sup>141</sup>

En España se ha demostrado que los certificados de defunción por cáncer pueden considerarse válidos y útiles para estimar el impacto de cáncer en España.<sup>142</sup> Aunque en el caso del cáncer de colon y recto deben de ser considerados en conjunto, porque se han demostrado errores en la clasificación cuando se consideran por separado.<sup>143</sup>

#### **6.3.2. POBLACIONES**

El Padrón Municipal es un registro administrativo donde constan los vecinos de un municipio y su formación y revisión es responsabilidad de los Ayuntamientos, que deben remitir al INE las variaciones mensuales. La estadística del Padrón continuo se elabora a partir de los padrones disponibles en el INE y ofrece información de la población residente en España a 1 de Enero de cada año, según lugar de residencia, sexo, edad, nacionalidad y lugar de nacimiento.<sup>140</sup>

#### **6.4. CIRCUITO DE PETICIÓN**

El circuito de petición al INE fue el siguiente: el Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche solicita al INE los datos de mortalidad entre los años 1998-2013 de CCR, junto con los datos poblacionales de los mismos años. El INE acepta la petición y envía por correo al Departamento de Medicina Clínica toda la información en un soporte de CD. El Departamento de Medicina Clínica envía los datos a la Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria, para ser analizado conjuntamente con la doctorando y un bioestadístico especialista en datos de mortalidad. Esta información es analizada en la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario de Elda, hospital donde trabaja la doctorando, conjuntamente con el responsable de dicha unidad, codirector de esta tesis, Dr. D. Vicente Gil Guillén y se realizan los estudios estadísticos procedentes.

#### **6.5. POBLACIÓN A ESTUDIO/POBLACIÓN DIANA**

Nuestra población a estudio proviene de datos exhaustivos de toda España, varones y mujeres residentes en España menores de 75 años y fallecidos entre 1998-2013. De esta forma los criterios de inclusión fueron:

- Varones y mujeres con edad entre 0-74 años
- Españoles residentes en España
- Fallecidos entre 1998 y 2013

Y los criterios de exclusión:

- Que no constara alguna de las variables medidas en la fuente de datos

#### **6.6. VARIABLES A ESTUDIO**

Las variables utilizadas en nuestro estudio fueron:

- A. Para las defunciones
  - a. edad: en años
  - b. sexo: hombre o mujer
  - c. año de defunción
  - d. causa de defunción codificada mediante CIE

e. provincia de residencia

B. Para las poblaciones

- a. grupos de edad quinquenales: 0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, 15-19 años, 20-24 años, 25-29 años, 30-34 años, 35-39 años, 40-44 años, 45-49 años, 50-54 años, 55-59 años, 60-64 años, 65-69 años, 70-74 años.
- b. sexo: varón o mujer
- c. año
- d. provincia de residencia

## 6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han calculado tasas de mortalidad ajustadas por edad (TAE) mediante el método directo (población estándar europea 2013),<sup>144</sup> por grupos quinquenales de edad 0-4, 5-9, ..., 70-74., por año, comunidad autónoma y provincia, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), y separado por sexos.

La tasa ajustada es una medida de resumen de las tasas específicas en los diferentes estratos de la variable de confusión, la edad. Se construye como una media ponderada de estas tasas específicas donde los pesos o ponderaciones proceden de una población de referencia llamada estándar, el propósito de la cual es homogeneizar los distintos grupos que se comparan. Las tasas ajustadas no tienen valor intrínseco, carecen de sentido por sí mismas: sólo sirven para compararlas con otras obtenidas bajo las mismas condiciones.<sup>145</sup>

Para ajustar las Tasas de Mortalidad hemos utilizado el conocido como método directo, que consiste en aplicar las tasas específicas por cada estrato de la variable de confusión, la edad, de las poblaciones cuyas tasas se quieren comparar, a una población estándar dividida en los mismos estratos o categorías. Como población estándar hemos utilizado una población externa, la población Europea.

Se han representando gráficamente el porcentaje de TAE del año 1998 de cada provincias y por CCAA respecto a la media nacional, según la expresión  $(TAE_i / TAE_{nac}) 100\%$ , para la CCAA *i*-ésima. Estos mapas no muestran test ni significación estadística.

Para evaluar el cambio medio en la mortalidad, o lo que es lo mismo la tendencia en la mortalidad a lo largo del periodo de estudio, se han ajustado modelos de regresión de Poisson al logaritmo del número de defunciones (variable cuantitativa discreta), tomando como offset el logaritmo de la población, y ajustando por los grupos de edad < 50 años, 50-64 años y 65-74 años.



El porcentaje de cambio medio anual (APC) de mortalidad se ha estimado mediante la expresión  $(\exp(\beta) - 1) \cdot 100\%$ , donde el parámetro  $\beta$  corresponde a la variable año de defunción. El APC es estadísticamente significativo cuando el intervalo de confianza no incluye el valor cero. En el caso de que el intervalo de confianza al 95% del APC contenga el valor cero se interpretará como que no ha habido una variación significativa en las tendencias de mortalidad en el periodo de estudio. Se han construido mapas tanto a nivel provincial como por CCAA, del APC, mostrando las áreas con APC no significativo, y aquellas donde ha habido una variación significativa de la tendencia en el periodo de estudio.

Los análisis se han realizado mediante el programa estadístico R v.3.3.1. y el programa SPSS v.18.







## 7.- RESULTADOS



## **7. RESULTADOS**

### **7.1. VARONES A NIVEL NACIONAL**

En los varones la TAE nacional de mortalidad por CCR en menores de 75 años en 1998 era de 21 defunciones por 100.000 habitantes (def/100.000 hab.), con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) (20,3; 21,7) y en 2013 alcanza el 21,5 def/100.000 hab., con un IC95% (20,9; 22,2), con un APC de 0,52% que resulta estadísticamente significativo, con un IC 95% (0,34; 0,70). (Tabla 5)

Las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla presentan alta variabilidad, tanto en las tasas ajustadas como en la estimación del APC, mostrando IC95% muy amplios, por lo que presentan gran error aleatorio.

### **7.2. TAE: VARONES POR CCAA (TABLA 5)**

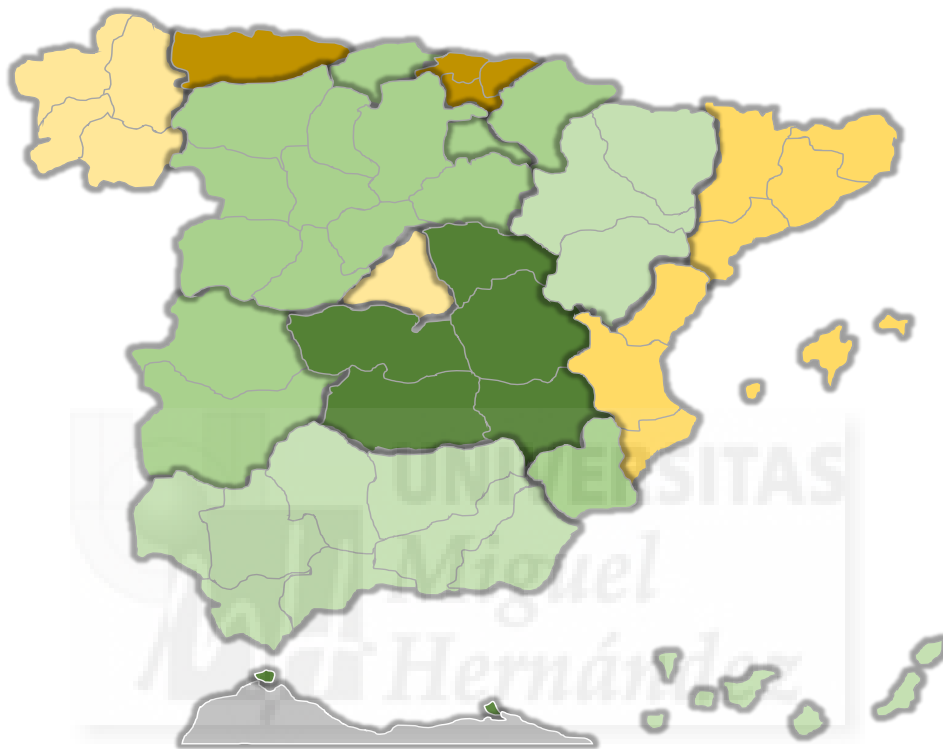
En el análisis por CCAA destaca por su TAE baja por CCR en 1998, en varones, Castilla La Mancha TAE 14,83 def/100.000 hab., con un IC95% (12,13; 17,53) y por su TAE alta por CCR Asturias TAE 26,49 def/100.000 hab., con un IC95% (22,05;30,94), País Vasco TAE 25,57 def/100.000 hab., con un IC95% (22,24; 28,90) y muy próximas entre si Comunidad Valenciana TAE 23,65 def/100.000 hab., con un IC95% (21,23; 26,07), Cataluña TAE 23,34 def/100.000 hab., con un IC95% (21,47; 25,22) y Baleares TAE 23,33 def/100.000 hab., con un IC95% (17,67; 28,99).

Igualmente, en el análisis por CCAA, en 2013, destacan por su TAE más baja Castilla La Mancha TAE 15,09 def/100.000 hab., con un IC95% (12,34; 17,83) y Baleares TAE 15,87 def/100.000 hab., con un IC95% (11,73; 20,02) y por su TAE alta Asturias TAE 27 def/100.000 hab., con un IC95% (22,33; 31,67), Extremadura TAE 25,45 def/100.000 hab., con un IC95% (20,76; 30,13) y muy próximas entre sí Galicia TAE 23,83 def/100.000 hab., con un IC95% (21,14; 26,51), Cantabria TAE 23,64 def/100.000 hab., con un IC95% (17,5; 29,77) y Cataluña TAE 23,39 def/100.000 hab., con un IC95% (21,6; 25,18).

En la figura 28, se muestran gráficamente el porcentaje de TAE del año 1998 de cada CCAA respecto a la media nacional, para varones, según la expresión  $(TAE_i / TAE_{nac}) 100\%$ , para la CCAA i-esima. Podemos observar que las CCAA que numéricamente superan la tasa nacional son Asturias y País Vasco y las que tienen una menor TAE en relación a la TAE nacional es Castilla La Mancha y después Navarra, La Rioja, Cantabria, Murcia y Extremadura. Este mapa no muestra test ni significación estadística.

CCAA	TAE 1998	IC 95% 1998	TAE 2013	IC 95% 2013	APC	IC 95%
NACIONAL	21,03	(20,32; 21,74)	21,55	(20,86; 22,24)	0,52	(0,34; 0,70)
Andalucía	18,92	(17,24 ; 20,59)	22,18	(20,47 ; 23,88)	1,36	(0,92 ; 1,81)
Aragón	18,98	(15,45 ; 22,51)	21,44	(17,58 ; 25,30)	1,37	(0,34 ; 2,40)
Asturias	26,49	(22,05 ; 30,94)	27,00	(22,33 ; 31,67)	0,55	(-0,39 ; 1,50)
Baleares	23,33	(17,67 ; 28,99)	15,87	(11,73 ; 20,02)	-1,13	(-2,39 ; 0,16)
Canarias	19,97	(16,04 ; 23,90)	19,82	(16,50 ; 23,14)	1,83	(0,59 ; 3,08)
Cantabria	17,97	(12,51 ; 23,43)	23,64	(17,50 ; 29,77)	1,50	(0,00 ; 3,02)
Castilla y León	18,45	(16,02 ; 20,88)	20,69	(18,07 ; 23,30)	0,82	(0,16 ; 1,48)
Castila La Mancha	14,83	(12,13 ; 17,53)	15,09	(12,34 ; 17,83)	1,12	(0,18 ; 2,07)
Cataluña	23,34	(21,47 ; 25,22)	23,39	(21,60 ; 25,18)	0,18	(-0,25 ; 0,61)
C. Valenciana	23,65	(21,23 ; 26,07)	20,84	(18,73 ; 22,94)	0,15	(-0,41 ; 0,71)
Extremadura	18,08	(14,25 ; 21,92)	25,45	(20,76 ; 30,13)	1,69	(0,57 ; 2,81)
Galicia	22,11	(19,45 ; 24,77)	23,83	(21,14 ; 26,51)	0,84	(0,21 ; 1,49)
Madrid	21,45	(19,31 ; 23,58)	20,41	(18,53 ; 22,30)	-0,37	(-1,01 ; 0,27)
Murcia	18,16	(14,03 ; 22,29)	19,40	(15,35 ; 23,45)	0,43	(-0,72 ; 1,58)
Navarra	17,06	(11,69 ; 22,42)	21,21	(15,60 ; 26,81)	0,50	(-1,04 ; 2,07)
País Vasco	25,57	(22,24 ; 28,90)	20,97	(18,07 ; 23,87)	-0,67	(-1,37 ; 0,04)
La Rioja	17,83	(10,18 ; 25,47)	21,00	(13,18 ; 28,83)	0,95	(-1,13 ; 3,08)
Ceuta	13,13	(0,0 ; 27,99)	5,05	(0,0; 14,95)	-3,51	(-8,53 ; 1,77)
Melilla	13,98	(0,0 ; 30,42)	22,97	(1,73 ; 44,21)	6,90	(0,60 ; 13,61)

*Tabla 5: Mortalidad por Tumor colorrectal en España, análisis por CCAA, varones*



	< 80%
	80-90%
	90-100%
	100-110%
	110-120%
	120-130%
	>130%

*Figura 28: TAE 1998 por CCAA respecto a la TAE nacional en varones*

### **7.3. MUJERES A NIVEL NACIONAL**

En las mujeres, se puede objetivar, como la TAE nacional de mortalidad por CCR en menores de 75 años en 1998 era de 17,73 def/100.000 hab., con un IC95% (11,23; 12,23) y en 2013 alcanza el 10,42 def/100.000 hab., con un IC95% (9,98;10,87), con un APC de -0,55% que resulta estadísticamente significativo con un IC 95% (-0,86;-0,24). (Tabla 6)

Al igual que en hombres, las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla presentan alta variabilidad, tanto en las tasas ajustadas como en la estimación del APC, mostrando IC95% muy amplios, por lo que presentan gran error aleatorio.

### **7.4. TAE: MUJERES POR CCAA (TABLA 6)**

En el análisis por CCAA destacan por su TAE baja por CCR en 1998, en mujeres, Castilla La Mancha TAE 7,61 def/100.000 hab., con un IC95% (5,73; 9,5), la Rioja TAE 9,12 def/100.000 hab., con un IC95% (3,91; 14,33) y por su TAE alta por CCR Aragón TAE 13,41 def/100.000 hab., con un IC95% (10,49; 16,34) y Cataluña TAE 13,20 def/100.000 hab., con un IC95% (11,88; 14,52).

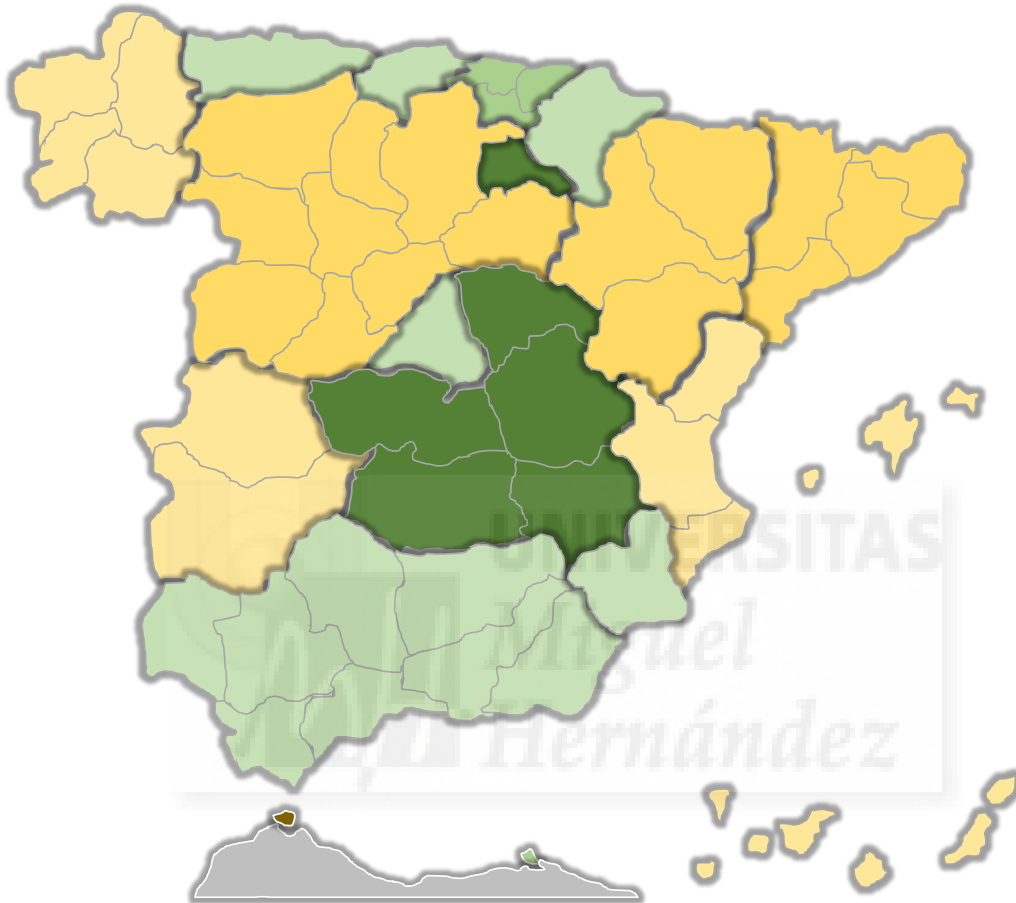
Igualmente, en el análisis por CCAA en 2013 destacan por su TAE por CCR en mujeres más baja La Rioja TAE 8,07 def/100.000 hab., con un IC95% (3,29;12,85), Cantabria TAE 8,15 def/100.000 hab., con un IC95% (4,87;11,42), Madrid TAE 8,26 def/100.000 hab., con un IC95% (7,18;9,34), Aragón TAE 8,38 def/100.000 hab., con un IC95% (6,03;10,73) y Murcia TAE 8,59 def/100.000 hab., con un IC95% (6,1;11,09). Por su TAE alta destaca Navarra TAE 12,31 def/100.000 hab., con un IC95% (8,16;16,47).

En la *figura 29* se muestran gráficamente el porcentaje de TAE del año 1998 de cada CCAA respecto a la media nacional, podemos observar que las CCAA que numéricamente superan la tasa nacional son Cataluña, Castilla y León y Aragón y las que tienen una menor TAE en relación a la TAE nacional son Castilla La Mancha, La Rioja, Cantabria y Melilla. Este mapa no muestra test ni significación estadística.



CAA	TAE 1998	IC 95% 1998	TAE 2013	IC 95% 2013	APC	IC 95%
NACIONAL	11,73	(11,23; 12,23)	10,42	(9,98; 10,87)	-0,55	(-0,86; -0,24)
Andalucía	11,42	(10,20 ; 12,64)	10,52	(9,42 ; 11,62)	-0,51	(-1,07 ; 0,06)
Aragón	13,41	(10,49 ; 16,34)	8,38	(6,03 ; 10,73)	-1,54	(-2,85 ; -0,21)
Asturias	11,12	(8,39 ; 13,84)	10,07	(7,38 ; 12,76)	0,16	(-1,18 ; 1,51)
Baleares	12,89	(8,98 ; 16,80)	9,94	(6,76 ; 13,12)	-1,71	(-3,32 ; -0,07)
Canarias	12,55	(9,67 ; 15,43)	11,54	(9,09 ; 14,00)	-0,05	(-1,26 ; 1,19)
Cantabria	10,60	(6,66 ; 14,54)	8,15	(4,87 ; 11,42)	0,49	(-2,16 ; 3,21)
Castilla y León	12,90	(10,90 ; 14,89)	11,41	(9,51 ; 13,31)	-0,35	(-1,24 ; 0,54)
Castila La Mancha	7,61	(5,73 ; 9,50)	11,96	(9,58 ; 14,33)	0,52	(-0,88 ; 1,94)
Cataluña	13,20	(11,88 ; 14,52)	11,16	(9,99 ; 12,33)	-0,77	(-1,34 ; -0,20)
C. Valenciana	12,03	(10,40 ; 13,65)	11,19	(9,74 ; 12,64)	-0,48	(-1,19 ; 0,23)
Extremadura	12,87	(9,72 ; 16,03)	11,81	(8,76 ; 14,87)	-0,30	(-1,69 ; 1,10)
Galicia	12,10	(10,28 ; 13,92)	11,29	(9,55 ; 13,03)	-0,31	(-1,14 ; 0,53)
Madrid	10,58	(9,24 ; 11,93)	8,26	(7,18 ; 9,34)	-0,78	(-1,57 ; 0,02)
Murcia	10,75	(7,78 ; 13,71)	8,59	(6,10 ; 11,09)	-0,80	(-2,23 ; 0,65)
Navarra	10,89	(6,76 ; 15,01)	12,31	(8,16 ; 16,47)	-1,08	(-3,52 ; 1,42)
País Vasco	10,53	(8,53 ; 12,54)	10,68	(8,74 ; 12,63)	-0,50	(-1,53 ; 0,55)
La Rioja	9,12	(3,91 ; 14,33)	8,07	(3,29 ; 12,85)	-1,18	(-4,10 ; 1,83)
Ceuta	32,94	(10,08 ; 55,80)	3,87	(0,0 ; 11,46)	-4,62	(-11,09 ; 2,32)
Melilla	9,78	(0,0 ; 23,32)	5,27	(0,0 ; 15,60)	-3,08	(-9,71 ; 4,04)

*Tabla 6: Mortalidad por tumor colorrectal en España, análisis por CCAA, mujeres*



	< 80%
	80-90%
	90-100%
	100-110%
	110-120%
	120-130%
	>130%

*Figura 29: TAE 1998 por CCAA respecto a la TAE nacional en mujeres*

## 7.5. TENDENCIAS DE MORTALIDAD PREMATURA EN TODO EL PERIODO DE ESTUDIO

En las figuras 30 y 31, se puede ver la evolución de la TAE de mortalidad prematura por CCR en varones y mujeres respectivamente, a lo largo de todos los años del estudio y se pueden observar las diferentes evoluciones comparándolas con la gráfica de las TAE en todo el conjunto de España que están en último lugar. Como era de esperar los gráficos de Ceuta y Melilla son ininterpretables por su varibilidad. Pero sí llaman la atención las gráficas de Navarra, La Rioja y Cantabria por no ser tan uniformes como otras comunidades en varones. En mujeres repiten por su irregularidad Cantabria, La Rioja y Navarra con varios picos en su gráfica. La representación gráfica de Baleares también merece más estudios para poder ser interpretada.

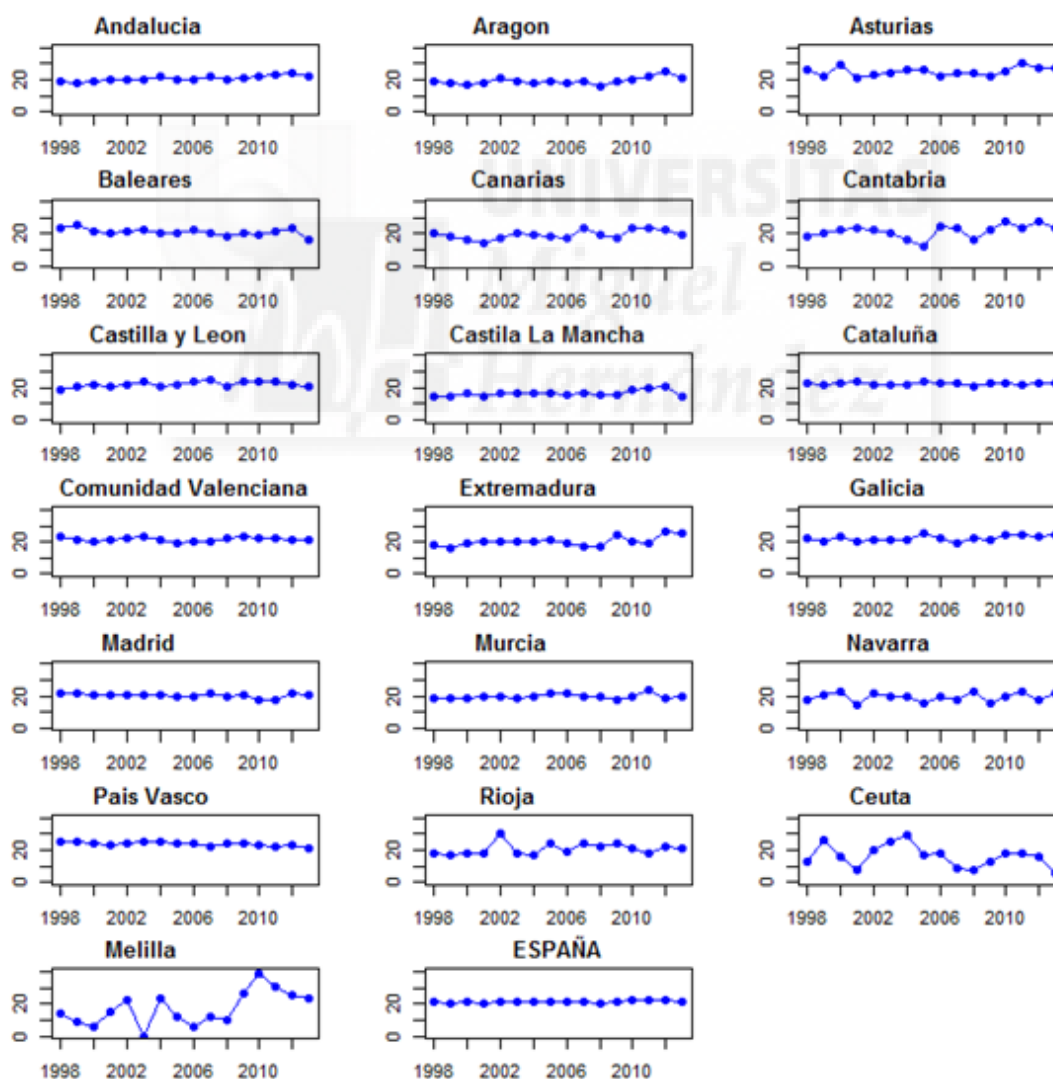


Figura 30: Tasas ajustadas de mortalidad por tumor colorrectal en hombres, evolución 1998-2013, por CCAA españolas

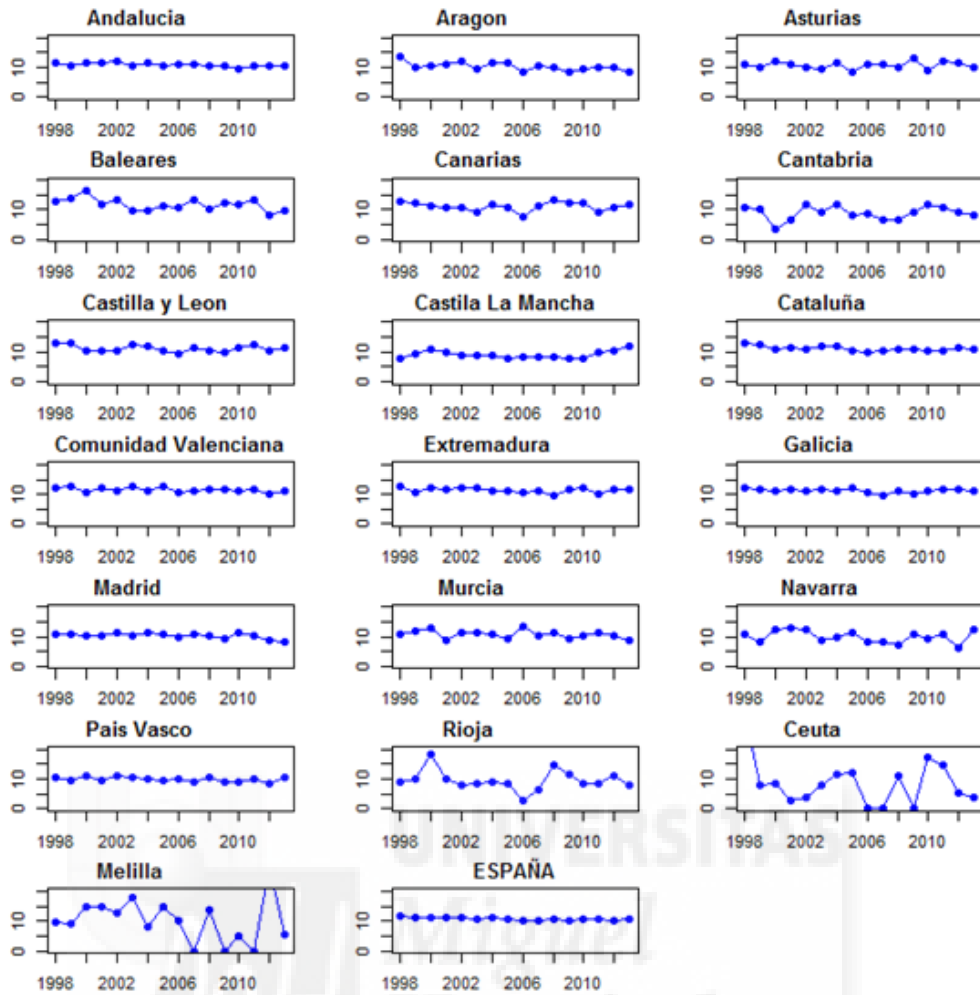


Figura 31: Tasas ajustadas de mortalidad por tumor colorrectal en mujeres, evolución 1998-2013, por CCAA españolas

## **7.6. APC: VARONES POR CCAA**

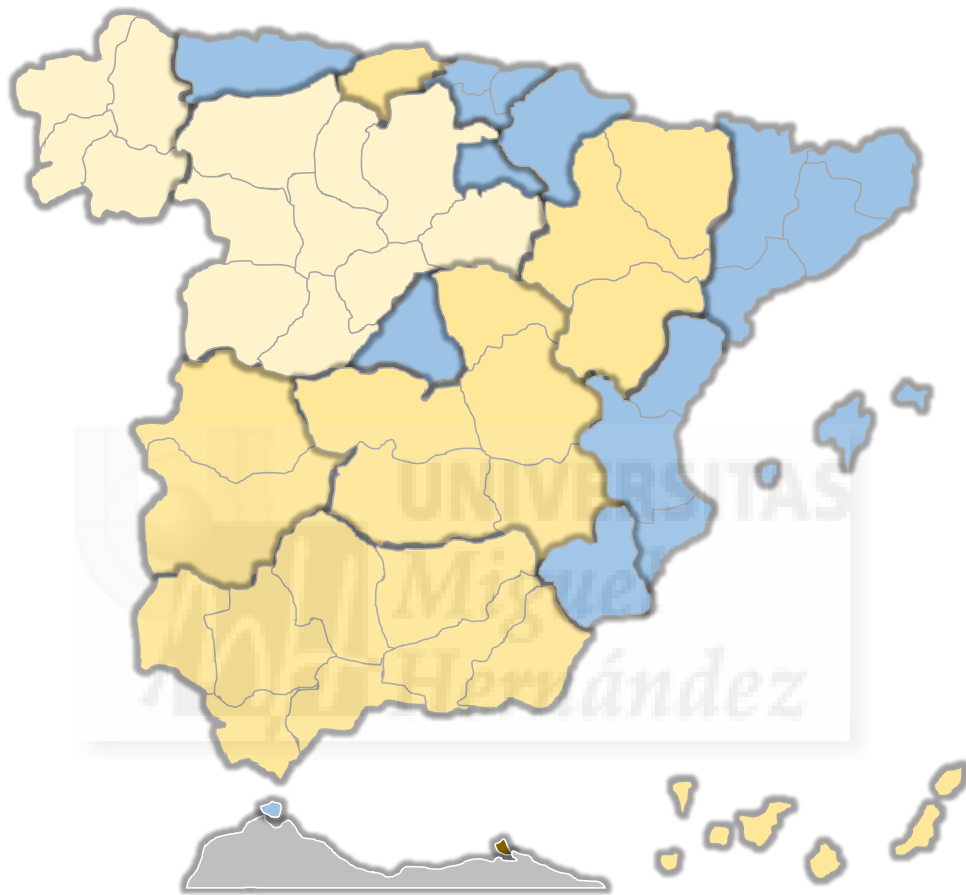
Respecto al APC, en varones, en el estudio por CCAA, *tabla 5*, como se puede apreciar gráficamente en la *figura 32* son estadísticamente significativos los crecimientos de APC de Canarias, Extremadura, Cantabria, Aragón, Andalucía y Castilla La Mancha (APC 1-2) y por último los de Castilla León y Galicia (APC 0-1).

Sin embargo, todavía es más interesante destacar que no hubo cambios en la tendencia de mortalidad prematura por CCR en varones en todo el Mediterráneo (Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares), gran parte del norte de España (Navarra, País Vasco, La Rioja, Cantabria y Asturias ) y Madrid.

## **7.7. APC: MUJERES POR CCAA**

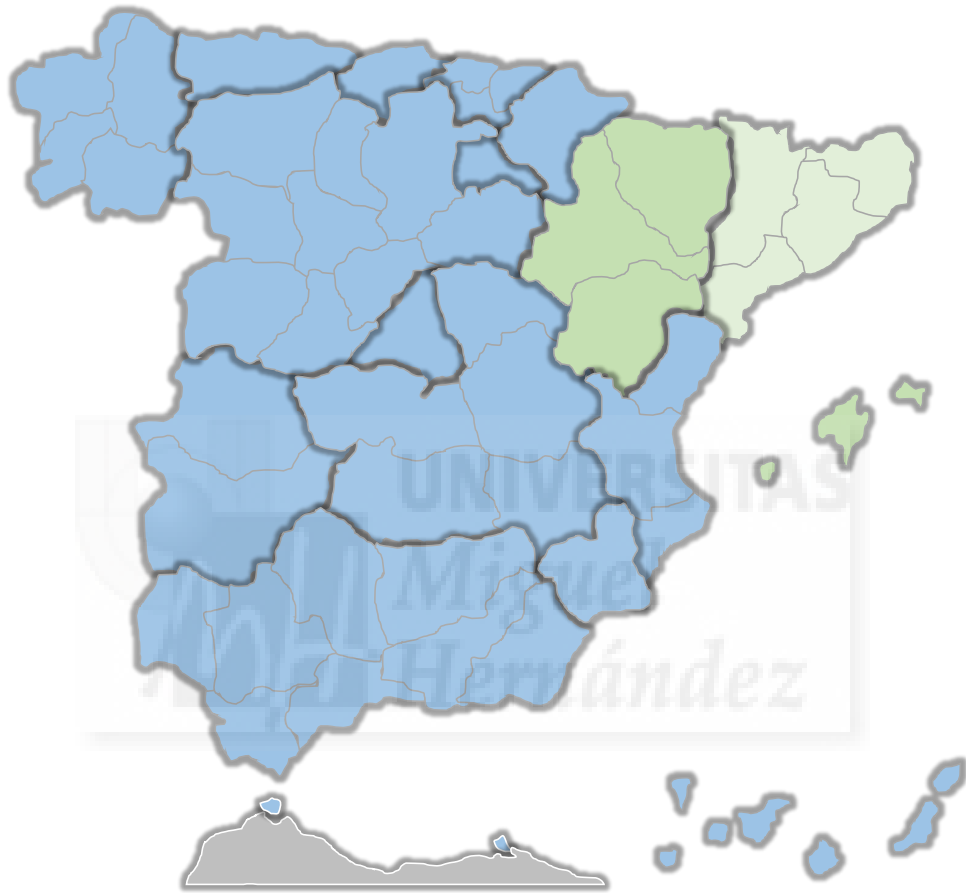
Si analizamos los APC para el periodo estudiado en mujeres por CCAA, (*tabla 6*), como se puede apreciar gráficamente en la *figura 33* sólo son estadísticamente significativos los descensos de mortalidad prematura por CCR en Cataluña APC (-1;0) y Baleares y Aragón APC (-2;-1).

Es importante igualmente que no ha habido crecimiento de la mortalidad promedio en el resto de las comunidades, que son el 82% de las CCAA (14/17).



	no significativo
	APC (0; 1)
	APC (1; 2)
	APC (2; 3)
	APC (3; 4)
	APC > 4

Figura 32: APC para cada CCAA, varones



	no significativo
	APC (-1; 0)
	APC (-2; -1)
	APC (-3; -2)
	APC (-4; -3)
	APC < -4

*Figura 33: APC para cada CCAA, mujeres*

## 7.8. TAE: VARONES POR PROVINCIAS

Desgranando por provincias en 1998 las provincias que destacan por sus TAE en CCR más bajas en varones que son Soria con una TAE 6.9 def/100.000 hab., con un IC95% (0,0; 15), Ciudad Real con una TAE 12 def/100.000 hab., con un IC95% (7,4; 16,7), Segovia TAE 12,1 def/100.000 hab., con un IC95% (4,1; 20,1) y Albacete TAE 12,7 def/100.000 hab., con un IC95% (7,1; 18,3). Igualmente destacan por tener la TAE de mortalidad por CCR más alta en 1998, en primer lugar Vizcaya 29,1 def/100.000 hab., con un IC95% (24,4; 33,9) seguido de Asturias con TAE 26,5 def/100.000 hab., con un IC95% (22;30,9) y Orense TAE 26 def/100.000 hab., con un IC95% (18,6;33,5). (*Tabla 7*)

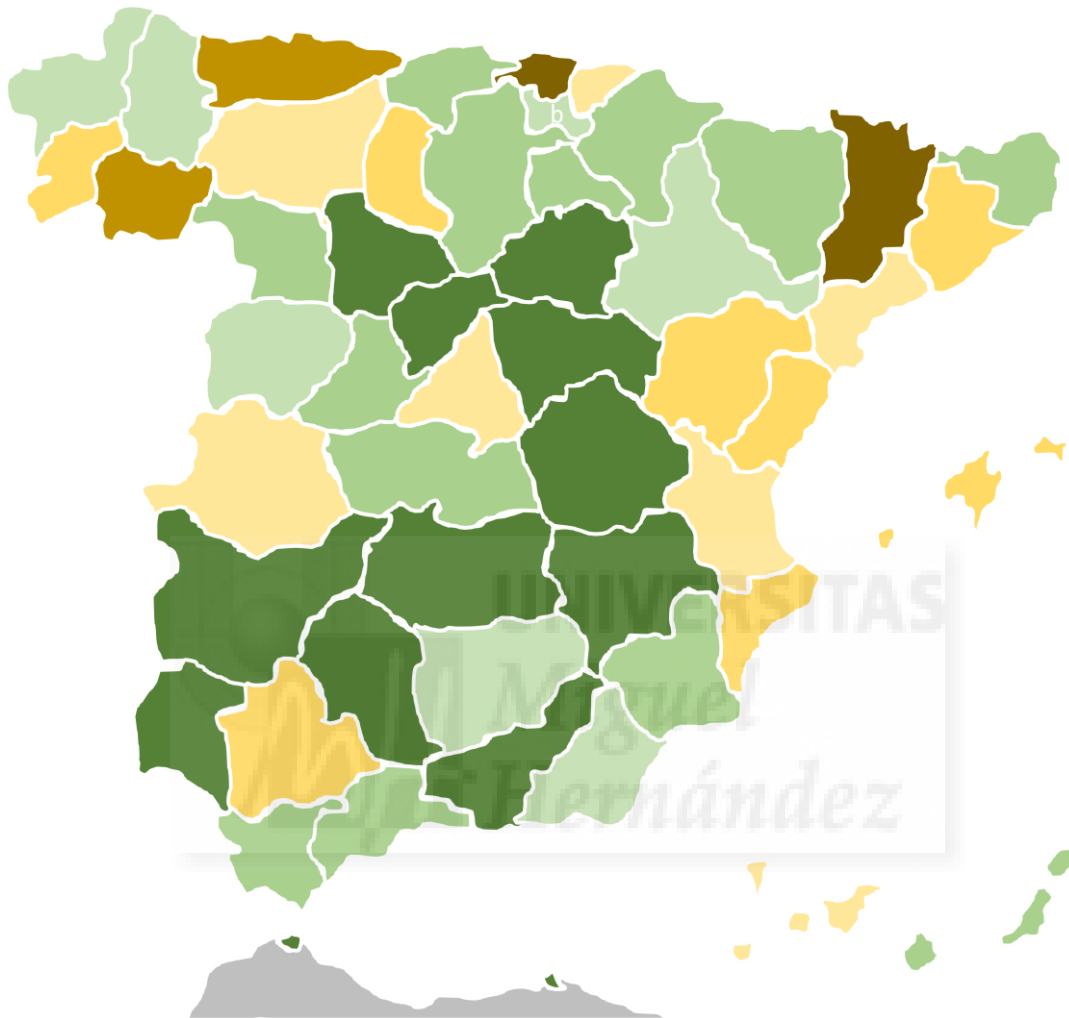
Igualmente en el análisis provincial de 2013 destacan por sus TAE de mortalidad por CCR en varones bajas Soria TAE 7,3 def/100.000 hab., con un IC95% (0,0;15,6) y Guadalajara TAE 8,2 def/100.000 hab., con un IC95% (2,3;14,1). Las provincias con las TAE de mortalidad más elevadas en 2013 fueron en primer lugar Zamora TAE 34,1 def/100.000 hab., con un IC95% (22,5;45,7), seguido por Teruel TAE 30,3 def/100.000 hab., con un IC95% (16,6;44) y Orense TAE 30,3 def/100.000 hab., con un IC95% (22;38,7).

En la *figura 34* se muestran gráficamente el porcentaje de TAE del año 1998 de cada provincias respecto a la media nacional, para varones, según la expresión  $(TAE_i / TAE_{nac}) 100\%$ , para la provincia *i*-ésima. Las provincias que numéricamente superan la tasa nacional son Lérida, Vizcaya, Asturias y Orense y las que tienen una menor TAE en relación a la TAE nacional son Huelva, Badajoz, Córdoba, Granada, Ciudad Real, Albacete, Valladolid, Segovia, Soria, Cuenca y Guadalajara. Este mapa no muestra test ni significación estadística.



Provincia	1998		2013		APC (%)	IC 95%
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%		
NACIONAL	21,0	(20,3; 21,7)	21,5	(20,9; 22,2)	0,52	(0,34; 0,70)
Álava	20,8	(12,4; 29,2)	15,7	(9,3; 22,2)	-1,15	(-3,11; 0,85)
Albacete	12,7	(7,1; 18,3)	14,4	(8,4; 20,5)	0,61	(-1,55; 2,81)
Alicante	24,6	(20,3; 29,0)	20,3	(16,8; 23,9)	0,04	(-0,94; 1,03)
Almería	19,9	(13,2; 26,7)	24,0	(17,2; 30,8)	2,07	(0,35; 3,82)
Ávila	17,1	(8,7; 25,6)	17,1	(8,1; 26,1)	0,37	(-2,45; 3,27)
Badajoz	14,8	(10,3; 19,4)	24,5	(18,6; 30,3)	1,69	(0,25; 3,16)
Islas Baleares	23,3	(17,7; 29,0)	15,9	(11,7; 20,0)	-1,13	(-2,39; 0,16)
Barcelona	23,9	(21,7; 26,2)	22,8	(20,8; 24,9)	0,17	(-0,33; 0,67)
Burgos	17,4	(11,2; 23,7)	20,9	(13,9; 27,9)	0,19	(-1,75; 2,17)
Cáceres	22,9	(16,1; 29,6)	26,9	(19,2; 34,7)	1,70	(-0,04; 3,47)
Cádiz	18,7	(14,2; 23,2)	22,1	(17,7; 26,5)	1,56	(0,13; 3,01)
Castellón	24,7	(17,9; 31,6)	21,4	(15,3; 27,4)	-0,06	(-1,57; 1,48)
Ciudad Real	12,0	(7,4; 16,7)	17,8	(11,9; 23,7)	2,15	(0,37; 3,96)
Córdoba	14,8	(10,5; 19,0)	22,9	(17,5; 28,3)	2,14	(0,73; 3,57)
La Coruña	20,7	(16,6; 24,9)	22,3	(18,3; 26,4)	0,51	(-0,50; 1,53)
Cuenca	13,8	(7,0; 20,5)	19,8	(10,6; 29,0)	2,83	(0,10; 5,63)
Gerona	17,0	(11,7; 22,4)	26,1	(19,9; 32,3)	0,38	(-1,06; 1,84)
Granada	15,8	(11,5; 20,2)	16,0	(11,7; 20,3)	1,15	(-0,23; 2,55)
Guadalajara	16,1	(6,9; 25,3)	8,2	(2,3; 14,1)	-0,72	(-3,55; 2,20)
Guipúzcoa	21,2	(15,8; 26,5)	20,8	(15,7; 25,8)	-0,47	(-1,74; 0,82)
Huelva	16,7	(10,4; 22,9)	24,0	(17,1; 30,9)	1,55	(-0,20; 3,33)
Huesca	17,4	(9,5; 25,4)	22,6	(13,1; 32,1)	3,76	(1,33; 6,25)
Jaén	19,0	(13,7; 24,3)	21,0	(15,2; 26,9)	0,31	(-1,14; 1,79)
León	22,0	(16,3; 27,7)	25,4	(18,9; 31,9)	0,19	(-1,22; 1,62)
Lerida	28,1	(20,1; 36,2)	21,0	(14,0; 28,0)	-1,00	(-2,67; 0,71)
La Rioja	17,8	(10,2; 25,5)	21,0	(13,2; 28,8)	0,95	(-1,13; 3,08)
Lugo	20,0	(13,6; 26,4)	25,1	(17,6; 32,5)	0,78	(-0,82; 2,40)
Madrid	21,4	(19,3; 23,6)	20,4	(18,5; 22,3)	-0,37	(-1,01; 0,27)
Málaga	17,3	(13,3; 21,3)	21,4	(17,5; 25,4)	1,48	(0,37; 2,60)
Murcia	18,2	(14,0; 22,3)	19,4	(15,4; 23,4)	0,43	(-0,72; 1,58)
Navarra	17,1	(11,7; 22,4)	21,2	(15,6; 26,8)	0,50	(-1,04; 2,07)
Orense	26,0	(18,6; 33,5)	30,3	(22,0; 38,7)	2,14	(0,44; 3,86)
Asturias	26,5	(22,0; 30,9)	27,0	(22,3; 31,7)	0,55	(-0,39; 1,50)
Palencia	23,6	(13,1; 34,1)	16,5	(7,7; 25,2)	-0,41	(-2,71; 1,94)
Las Palmas	17,5	(12,2; 22,8)	18,3	(13,9; 22,8)	1,94	(0,52; 3,37)
Pontevedra	23,7	(18,5; 28,9)	22,7	(18,0; 27,4)	0,77	(-0,38; 1,94)
Salamanca	20,5	(13,6; 27,5)	16,2	(10,0; 22,5)	-0,01	(-1,79; 1,80)
S. C. de Tenerife	22,5	(16,7; 28,4)	21,4	(16,4; 26,3)	1,73	(0,34; 3,15)
Cantabria	18,0	(12,5; 23,4)	23,6	(17,5; 29,8)	1,50	(0,00; 3,02)
Segovia	12,1	(4,1; 20,1)	15,9	(6,5; 25,3)	1,89	(-1,05; 4,91)
Sevilla	23,8	(19,9; 27,8)	25,0	(21,3; 28,7)	0,97	(0,10; 1,84)
Soria	6,9	(0,0; 15,0)	7,3	(0,0; 15,6)	2,67	(-2,44; 8,04)
Tarragona	21,3	(15,6; 27,0)	26,3	(20,5; 32,1)	0,82	(-0,79; 2,47)
Teruel	23,5	(12,1; 34,9)	30,3	(16,6; 44,0)	0,20	(-2,57; 3,05)
Toledo	18,6	(13,1; 24,2)	14,2	(9,5; 18,9)	0,45	(-1,23; 2,15)
Valencia	22,8	(19,6; 26,0)	21,0	(18,1; 23,9)	0,28	(-0,47; 1,04)
Valladolid	16,7	(11,1; 22,4)	19,9	(14,2; 25,6)	1,17	(-0,30; 2,65)
Vizcaya	29,1	(24,4; 33,9)	22,6	(18,4; 26,7)	-0,60	(-1,53; 0,34)
Zamora	18,5	(10,4; 26,7)	34,1	(22,5; 45,7)	3,85	(1,50; 6,25)
Zaragoza	19,1	(14,7; 23,4)	19,8	(15,4; 24,2)	0,96	(-0,28; 2,21)
Ceuta	13,1	(0,0; 28,0)	5,1	(0,0; 14,9)	-3,51	(-8,53; 1,77)
Melilla	14,0	(0,0; 30,4)	23,0	(1,7; 44,2)	6,90	(0,60; 13,61)

Tabla 7: Mortalidad por tumor colorrectal análisis por provincias, en hombres



	< 80%
	80-90%
	90-100%
	100-110%
	110-120%
	120-130%
	>130%

*Figura 34: Porcentaje respecto a la tasa nacional año 1998, varones*

## 7.9. TAE: MUJERES POR PROVINCIAS

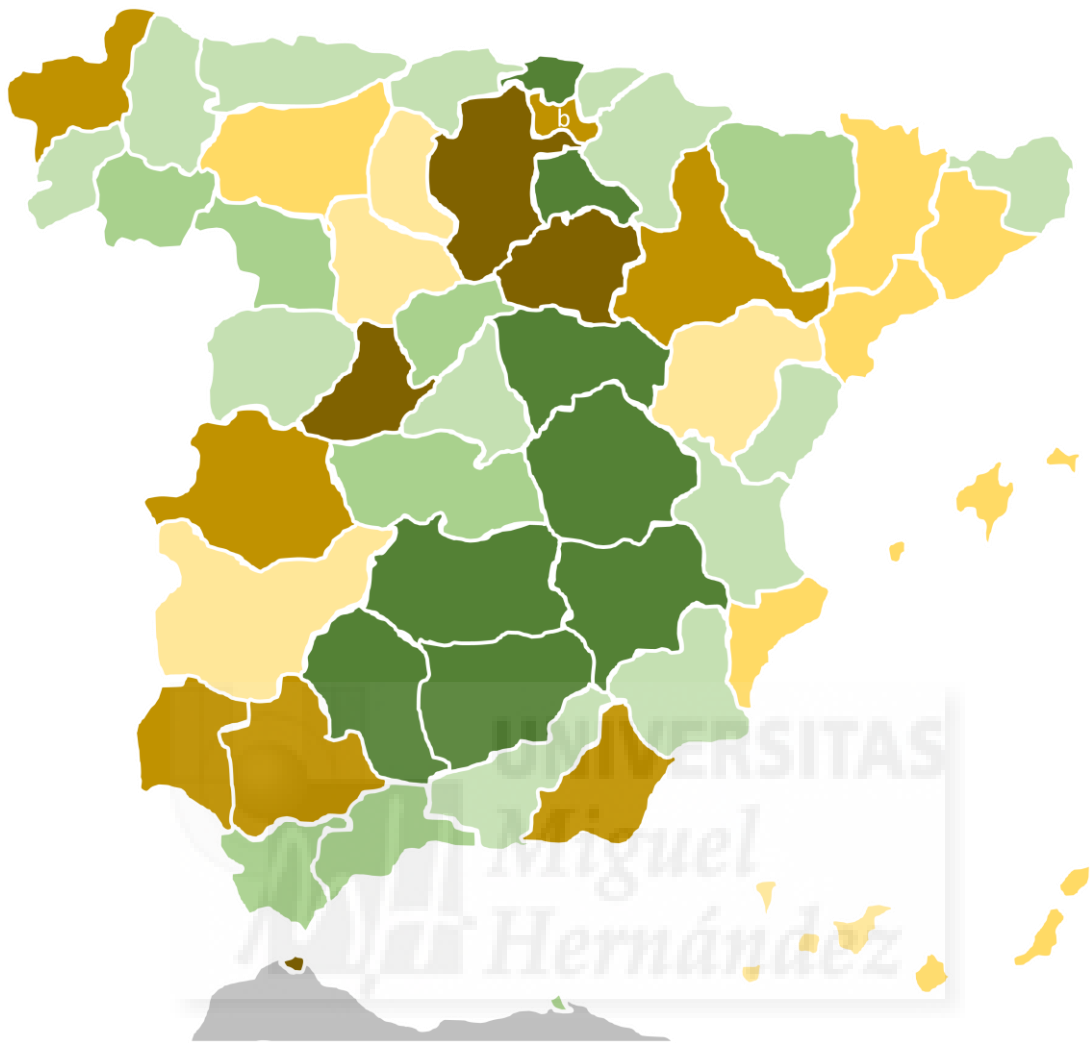
En el caso de las mujeres, si hacemos el estudio por provincias, destacan en 1998 con la TAE más baja por CCR Cuenca con TAE 3 def/100.000 hab., con un IC95% (0,1; 6), seguida de Guadalajara TAE 4,7 def/100.000 hab., con un IC95% (0,1; 9,4), Ciudad Real TAE 7,4 def/100.000 hab., con un IC95% (3,9; 10,9) y Córdoba TAE 7,9 def/100.000 hab., con un IC95% (4,9; 10,9). Igualmente destacan por tener la TAE de mortalidad por CCR más alta en 1998, Soria TAE 20 def/100.000 hab., con un IC95% (8,7; 31,4) y Burgos TAE 16,1 def/100.000 hab., con un IC95% (10;22,2). (*Tabla 8*)

En el análisis provincial de 2013 destacan por su TAE de mortalidad por CCR en mujeres como TAE baja Soria TAE 5,1 def/100.000 hab., con un IC95% (0,0; 12,1) y Teruel TAE 6,7 def/100.000 hab., con un IC95% (0,1; 13,2). Las provincias con la TAE de mortalidad más elevada en 2013 fueron en primer lugar Cuenca TAE 18,5 def/100.000 hab., con un IC95% (9,7; 27,4), seguido de Álava 14,8 def/100.000 hab., con un IC95% (8,6; 21), Cáceres TAE 14,7 def/100.000 hab., con un IC95% (9,3; 20,2) y Navarra TAE 14,2 def/100.000 hab., con un IC95% (8,7; 19,7).

En la *figura 35* se muestran gráficamente el porcentaje de TAE del año 1998 de cada provincia respecto a la media nacional, para mujeres, según la expresión  $(TAE_i/TAE_{nac}) \cdot 100\%$ , para la provincia *i*-ésima. Las provincias que numéricamente superan la tasa nacional son Burgos, Soria y Ávila y las que tienen una menor TAE en relación a la TAE nacional son Vizcaya, La Rioja, Guadalajara, Cuenca, Albacete, Ciudad Real, Córdoba y Jaen.

Provincia	1998		2013		APC %)	IC 95%
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%		
NACIONAL	11,7	(11,2; 12,2)	10,4	(10,0; 10,9)	-0,55	(-0,86; -0,24)
Álava	14,2	(7,4; 21,0)	14,8	(8,6; 21,0)	-1,99	(-4,76; 0,85)
Albacete	8,4	(4,2; 12,7)	10,2	(5,4; 15,1)	-0,09	(-2,99; 2,90)
Alicante	13,1	(10,1; 16,1)	10,5	(8,1; 13,0)	-0,59	(-1,83; 0,66)
Almería	14,6	(9,3; 20,0)	13,4	(8,6; 18,3)	-0,57	(-2,68; 1,59)
Ávila	15,7	(6,8; 24,5)	11,3	(3,9; 18,8)	-1,75	(-4,98; 1,59)
Badajoz	11,9	(8,0; 15,8)	10,0	(6,4; 13,5)	-0,42	(-2,22; 1,41)
Islas Baleares	12,9	(9,0; 16,8)	9,9	(6,8; 13,1)	-1,71	(-3,32; -0,07)
Barcelona	13,4	(11,9; 15,0)	11,0	(9,7; 12,3)	-0,97	(-1,62; -0,32)
Burgos	16,1	(10,0; 22,2)	11,1	(6,1; 16,1)	-1,57	(-4,25; 1,18)
Cáceres	14,4	(9,1; 19,8)	14,7	(9,3; 20,2)	-0,12	(-2,28; 2,10)
Cádiz	10,0	(7,0; 13,1)	9,6	(6,9; 12,2)	-1,09	(-2,49; 0,33)
Castellón	11,5	(7,0; 16,1)	12,5	(8,0; 17,0)	-1,73	(-3,65; 0,23)
Ciudad Real	7,4	(3,9; 10,9)	10,6	(6,2; 14,9)	-0,07	(-2,26; 2,16)
Córdoba	7,9	(4,9; 10,9)	11,3	(7,7; 14,8)	1,15	(-0,66; 2,98)
La Coruña	14,2	(11,1; 17,3)	11,9	(9,1; 14,6)	-0,45	(-1,76; 0,89)
Cuenca	3,0	(0,1; 6,0)	18,5	(9,7; 27,4)	2,26	(-1,89; 6,57)
Gerona	11,1	(6,8; 15,5)	12,3	(8,2; 16,4)	-1,27	(-3,27; 0,77)
Granada	11,6	(8,1; 15,1)	10,4	(7,1; 13,6)	-0,70	(-2,39; 1,02)
Guadalajara	4,7	(0,1; 9,4)	11,2	(3,8; 18,6)	-0,54	(-4,49; 3,57)
Guipúzcoa	11,4	(7,7; 15,2)	7,9	(4,9; 10,8)	-1,14	(-3,33; 1,09)
Huelva	14,6	(9,2; 20,1)	8,7	(4,7; 12,8)	-0,41	(-2,54; 1,76)
Huesca	10,3	(4,0; 16,6)	10,8	(4,1; 17,5)	0,59	(-2,64; 3,92)
Jaén	9,1	(5,6; 12,5)	8,9	(5,4; 12,4)	-1,45	(-3,38; 0,51)
León	13,5	(9,0; 17,9)	13,1	(8,6; 17,7)	0,00	(-1,95; 1,99)
Lerida	13,5	(8,0; 19,0)	9,1	(4,6; 13,5)	0,28	(-2,32; 2,96)
La Rioja	9,1	(3,9; 14,3)	8,1	(3,3; 12,9)	-1,18	(-4,10; 1,83)
Lugo	10,6	(6,4; 14,8)	7,0	(3,2; 10,8)	-1,55	(-3,81; 0,77)
Madrid	10,6	(9,2; 11,9)	8,3	(7,2; 9,3)	-0,78	(-1,57; 0,02)
Málaga	9,4	(6,7; 12,2)	12,2	(9,4; 15,1)	-0,10	(-1,51; 1,33)
Murcia	10,7	(7,8; 13,7)	8,6	(6,1; 11,1)	-0,80	(-2,23; 0,65)
Navarra	10,9	(6,8; 15,0)	12,3	(8,2; 16,5)	-1,08	(-3,52; 1,42)
Orense	9,7	(5,5; 14,0)	14,2	(8,7; 19,7)	1,64	(-0,59; 3,93)
Asturias	11,1	(8,4; 13,8)	10,1	(7,4; 12,8)	0,16	(-1,18; 1,51)
Palencia	11,9	(4,2; 19,6)	9,5	(2,9; 16,1)	-0,65	(-4,00; 2,81)
Las Palmas	12,9	(8,7; 17,0)	13,4	(9,7; 17,1)	0,55	(-1,17; 2,30)
Pontevedra	11,1	(7,9; 14,4)	11,0	(8,0; 14,0)	-0,51	(-1,95; 0,95)
Salamanca	11,2	(6,2; 16,2)	10,9	(6,0; 15,9)	0,06	(-2,70; 2,89)
S. C. de Tenerife	12,2	(8,2; 16,2)	9,7	(6,5; 12,8)	-0,65	(-2,37; 1,10)
Cantabria	10,6	(6,7; 14,5)	8,1	(4,9; 11,4)	0,49	(-2,16; 3,21)
Segovia	9,5	(2,2; 16,8)	11,2	(3,4; 19,0)	-2,48	(-6,21; 1,40)
Sevilla	14,4	(11,6; 17,2)	9,8	(7,7; 12,0)	-0,74	(-1,88; 0,42)
Soria	20,0	(8,7; 31,4)	5,1	(0,0; 12,1)	-2,60	(-7,80; 2,89)
Tarragona	13,4	(8,9; 17,8)	12,4	(8,5; 16,3)	0,57	(-1,27; 2,44)
Teruel	12,8	(4,5; 21,2)	6,7	(0,1; 13,2)	-0,78	(-4,58; 3,18)
Toledo	10,3	(6,1; 14,5)	12,4	(8,1; 16,7)	1,11	(-1,04; 3,29)
Valencia	11,5	(9,4; 13,6)	11,3	(9,4; 13,3)	-0,11	(-1,08; 0,87)
Valladolid	12,2	(7,7; 16,7)	10,9	(6,9; 14,9)	1,54	(-0,82; 3,95)
Vizcaya	9,3	(6,8; 11,8)	11,3	(8,6; 14,0)	0,20	(-1,17; 1,59)
Zamora	10,2	(4,2; 16,1)	13,2	(6,0; 20,4)	-0,69	(-3,63; 2,34)
Zaragoza	14,3	(10,7; 17,9)	8,1	(5,4; 10,8)	-2,13	(-3,68; -0,56)
Ceuta	32,9	(10,1; 55,8)	3,9	(0,0; 11,5)	-4,62	(-11,09; 2,32)
Melilla	9,8	(0,0; 23,3)	5,3	(0,0; 15,6)	-3,08	(-9,71; 4,04)

Tabla 8: Mortalidad por tumor colorrectal análisis por provincias, en mujeres



< 80%	< 80%
80-90%	80-90%
90-100%	90-100%
100-110%	100-110%
110-120%	110-120%
120-130%	120-130%
>130%	>130%

*Figura 35: Porcentaje respecto a la tasa nacional año 1998, mujeres*

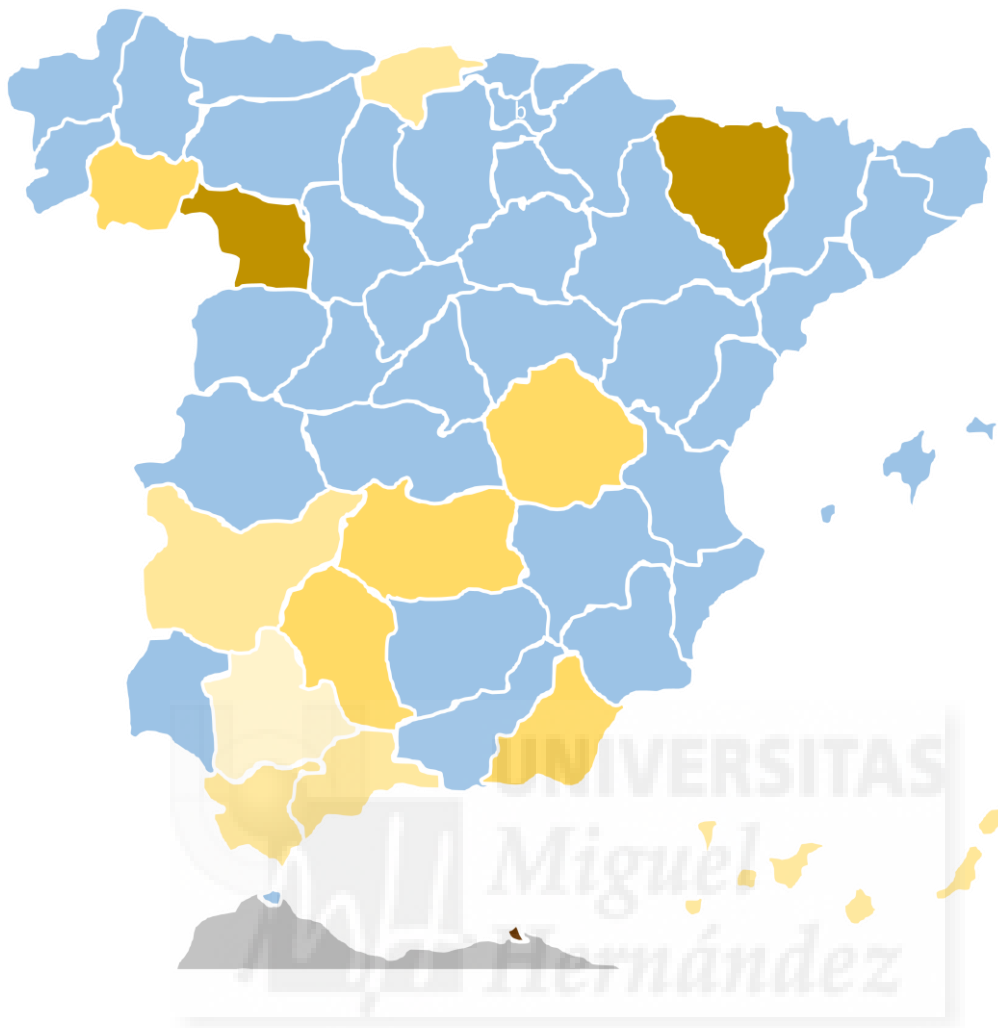
## **7.10. APC POR PROVINCIAS**

Respecto al APC en varones, *tabla 7 y figura 36*, son estadísticamente significativos los crecimientos de APC en Zamora y Huesca (APC 3-4) y con menos intensidad (APC 2-3) los de Cuenca, Ciudad Real, Córdoba, Orense y Almería así como con APC 1-2 las provincias de Las Palmas, Sta Cruz de Tenerife, Badajoz, Cádiz, Cantabria y Málaga. Por último, con un APC 0,97% pero que es mayor que el APC nacional, y también estadísticamente significativo, está la provincia de Sevilla.

Lo más interesante de la interpretación de estos resultados es que 37 de 50 provincias no presentan cambios en el APC de mortalidad prematura por CCR, es decir, que el 74% de las provincias españolas no presentan modificaciones en su mortalidad promedio por CCR en varones.

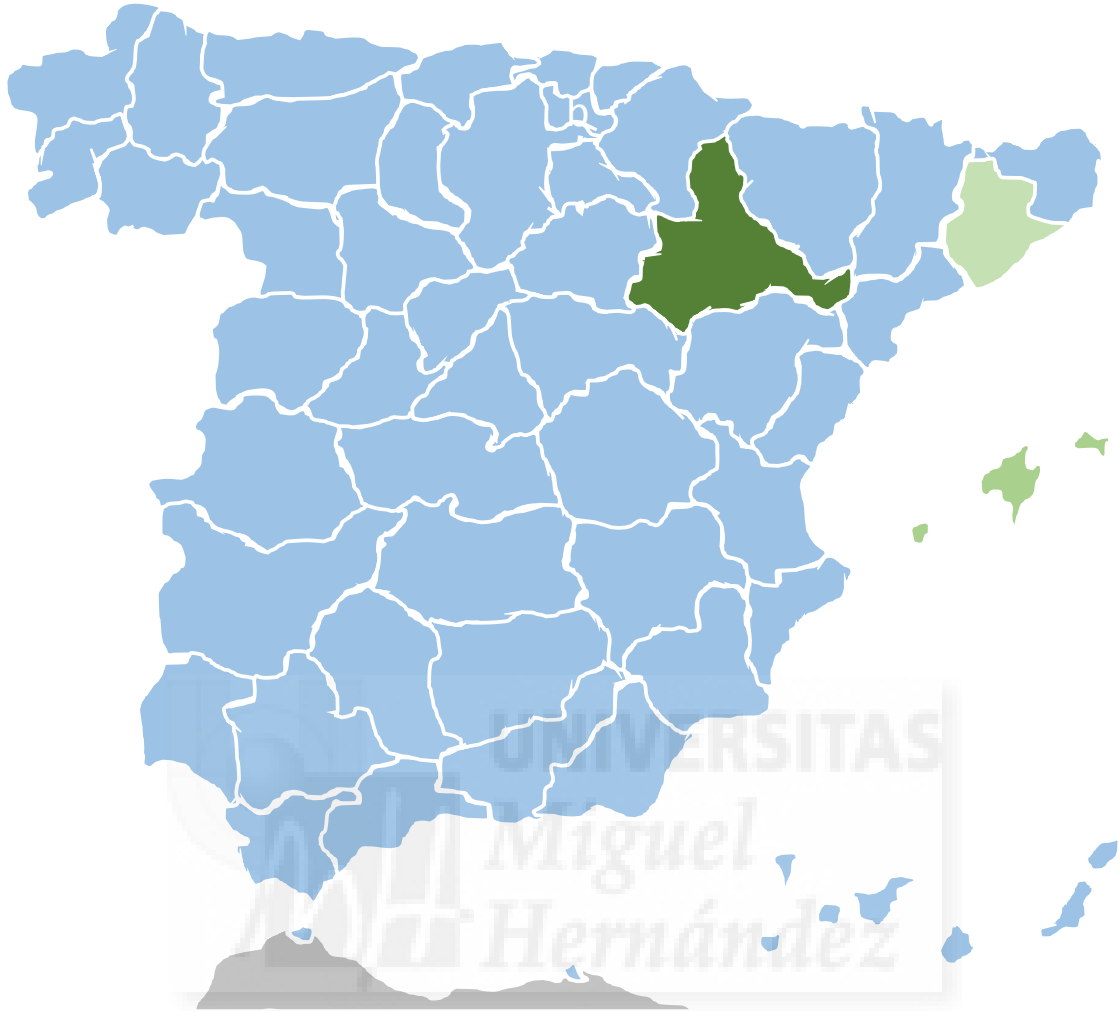
En el caso de las mujeres, *tabla 8 y figura 37*, se puede apreciar gráficamente en la *figura 44* que son estadísticamente significativos los decrecimientos de APC en Zaragoza APC -2,13% con IC 95% (-3,68;-0,56), Islas Baleares APC -1,71% con IC 95% (-3,32;0,07) y Barcelona APC -0,97% con IC 95% (-1,62;-0,32).

De la misma manera, 47 de las 50 provincias españolas no presentan cambios en los APC de mortalidad prematura por CCR en mujeres, es decir el 94% de las provincias no presentan modificaciones.



	no significativo
	APC (0; 1)
	APC (1; 2)
	APC (2; 3)
	APC (3; 4)
	APC (4; 5)
	APC > 5

Figura 36: APC para cada provincia, varones



	no significativo
	APC (-1; 0)
	APC (-2; -1)
	APC (-3; -2)

Figura 37: APC para cada provincia, mujeres





## 8.- DISCUSIÓN



## **8. DISCUSIÓN**

En este estudio se ha evidenciado que ha habido un ligero aumento significativo del promedio de mortalidad prematura por CCR en España en el periodo de estudio en varones, y un ligero descenso promedio significativo en mujeres. Estos cambios no se observan con el mismo patrón en todas las CCAA ni provincias.

Si analizamos por CCAA, el aumento del APC en varones no es significativo en varias comunidades (9 sobre 17 CCAA) y las CCAA con un aumento promedio significativo con mayor magnitud son Canarias, Extremadura, Cantabria, Andalucía, Aragón y Castilla La Mancha. Igualmente en mujeres el descenso deja de ser significativo en casi todas las comunidades y sólo persiste el descenso en Baleares, Aragón y Cataluña.

En el análisis por provincias, se observan patrones más específicos y localizados que en el análisis por CCAA, sobre todo en hombres. Así, el mapa de los APC por CCAA en hombres muestra un ligero aumento en casi toda España, pero al hacerlo por provincias estos ligeros aumentos están mucho más localizados, observándose en 13 de las 52 provincias analizadas. Cuanto menor es el área de análisis en estudios ecológicos, menor falacia ecológica se produce, y más específicas son las localizaciones de los patrones de mortalidad.

En mujeres, el análisis por provincias muestra un patrón más similar al análisis por CCAA que en hombres. No hay cambios significativos en toda España salvo ligeros descensos en Zaragoza, Barcelona y Baleares.

Es importante destacar que en los datos de Ceuta y Melilla se observa alta variabilidad, tanto en las TAEs como en las estimaciones de APC. Esto se puede apreciar claramente en las figuras 30 y 31, donde se observan fluctuaciones en las TAEs en los diferentes años. Se puede apreciar en las tablas de las TAEs anuales que se pueden consultar en los anexos, que no hay ningún fallecimiento por esta causa en algún año, por lo que la TAE asociada es cero.

La percepción a través de la práctica clínica habitual, previa a obtener los resultados del estudio, era que la incidencia del CCR estaba aumentando, quizá en relación con que se diagnosticaban estadios iniciales y pasan por la sección de Aparato Digestivo en el momento del diagnóstico cuando antes quizás, por su estadio avanzado, tomaban su primer contacto médico con los servicios de cirugía u oncología clínica.

Igualmente esperaba que el importante esfuerzo económico y humano que se está llevando a cabo con el cribado, en paciente de medio y alto riesgo de CCR, con multitud de consultas de alto riesgo de CCR y colonoscopias, se tradujese en mejorías significativas del promedio de mortalidad prematura por CCR en toda España.

Por otro lado, y teniendo en cuenta la laboriosidad organizativa y económica que suponen los programas de cribados en individuos de riesgo medio, sería interesante estudiar si existe alguna relación entre los cambios detectados en la mortalidad por CCR y los diferentes planes de cribado en España, como se ha intentado predecir en otros estudios sobre los resultados de diversas intervenciones sobre el control del CCR.<sup>146</sup> Si cruzamos los datos obtenidos en términos de APC con el año de implantación del cribado en cada comunidad española, se obtiene la *Tabla 9*. Es importante destacar que el año de inicio de cribado sólo supone cuando comenzó su implantación, pero la fecha de su aplicación sobre toda la población diana estimada a través del INE, no está detallada.

COMUNIDAD	AÑO INICIO CRIBADO	APC VARONES	IC 95% VARONES	APC MUJERES	IC 95% MUJERES
Andalucía	2014	1,36	(0,92 ; 1,81)	-0,51	(-1,07 ; 0,06)
Aragón	2013	1,37	(0,34 ; 2,40)	-1,54	(-2,85 ; -0,21)
Asturias	2014	0,55	(-0,39 ; 1,50)	0,16	(-1,18 ; 1,51)
Baleares	2015	-1,13	(-2,39 ; 0,16)	-1,71	(-3,32 ; -0,07)
Canarias	2009	1,83	(0,59 ; 3,08)	-0,05	(-1,26 ; 1,19)
Cantabria	2008	1,50	(0,00 ; 3,02)	0,49	(-2,16 ; 3,21)
Castilla y León	2010	0,82	(0,16 ; 1,48)	-0,35	(-1,24 ; 0,54)
Castila La Mancha	2015	1,12	(0,18 ; 2,07)	0,52	(-0,88 ; 1,94)
Cataluña	2000	0,18	(-0,25 ; 0,61)	-0,77	(-1,34 ; -0,20)
C. Valenciana	2005	0,15	(-0,41 ; 0,71)	-0,48	(-1,19 ; 0,23)
Extremadura	2016	1,69	(0,57 ; 2,81)	-0,30	(-1,69 ; 1,10)
Galicia	2013	0,84	(0,21 ; 1,49)	-0,31	(-1,14 ; 0,53)
Madrid	2016	-0,37	(-1,01 ; 0,27)	-0,78	(-1,57 ; 0,02)
Murcia	2006	0,43	(-0,72 ; 1,58)	-0,80	(-2,23 ; 0,65)
Navarra	2013	0,50	(-1,04 ; 2,07)	-1,08	(-3,52 ; 1,42)
País Vasco	2009	-0,67	(-1,37 ; 0,04)	-0,50	(-1,53 ; 0,55)
La Rioja	2010	0,95	(-1,13 ; 3,08)	-1,18	(-4,10 ; 1,83)
Ceuta	2017	-3,51	(-8,53 ; 1,77)	-4,62	(-11,09 ; 2,32)
Melilla	-	6,90	(0,60 ; 13,61)	-3,08	(-9,71 ; 4,04)

<b>ROSA</b>	CCAA sin cribado en periodo de nuestro estudio
<b>ROJO</b>	varones: aumento de APC más intenso (1;2), significativo
<b>AMARILLO</b>	varones: aumento de APC 2º más intenso (0;1), significativo
<b>VERDE</b>	mujeres: descenso del APC más intenso (-2;-1), significativo
<b>AZUL</b>	mujeres: descenso del APC 2º más intenso (-1;0), significativo

*Tabla 9: Año de inicio de cribado de CCR junto con resultados de APC por comunidades y leyenda de colores*

Los resultados de esta tabla hay que interpretarlos con mucha cautela por la ausencia de test estadístico alguno y la variabilidad en los planes de cribado como se ha comentado en la introducción. En la *Tabla 9* llaman la atención los resultados de las 3 comunidades con introducción del cribado más temprano. Cataluña, que inicio el programa en el año 2000, Comunidad Valenciana en 2005 y Murcia en 2006.

COMUNIDAD	AÑO INICIO CRIBADO	APC VARONES	IC 95% VARONES	APC MUJERES	IC 95% MUJERES
Cataluña	2000	0,18	(-0,25 ; 0,61)	-0,77	(-1,34 ; -0,20)
C. Valenciana	2005	0,15	(-0,41 ; 0,71)	-0,48	(-1,19 ; 0,23)
Murcia	2006	0,43	(-0,72 ; 1,58)	-0,80	(-2,23 ; 0,65)

*...Extraído de tabla 9: comunidades con inicio más temprano del cribado..*

En estas 3 comunidades no hay cambios en el promedio de mortalidad prematura en varones, pero ha habido un descenso en la mortalidad en mujeres en Cataluña, sin cambios en las otras dos.

COMUNIDAD	AÑO INICIO CRIBADO	APC VARONES	IC 95% VARONES	APC MUJERES	IC 95% MUJERES
Andalucía	2014	1,36	(0,92 ; 1,81)	-0,51	(-1,07 ; 0,06)
Asturias	2014	0,55	(-0,39 ; 1,50)	0,16	(-1,18 ; 1,51)
Baleares	2015	-1,13	(-2,39 ; 0,16)	-1,71	(-3,32 ; -0,07)
Castila La Mancha	2015	1,12	(0,18 ; 2,07)	0,52	(-0,88 ; 1,94)
Extremadura	2016	1,69	(0,57 ; 2,81)	-0,30	(-1,69 ; 1,10)
Madrid	2016	-0,37	(-1,01 ; 0,27)	-0,78	(-1,57 ; 0,02)

*...Extraído de tabla 8: comunidades con inicio más tardío del cribado..*

Dentro de las 6 comunidades con el inicio más tardío del cribado destaca la situación de Baleares, que aún sin cribado durante nuestro periodo de estudio, no presenta cambios en varones y sí un descenso muy marcado significativo del APC en mujeres. Quizá deberíamos plantearnos si existe algún factor protector específico no conocido en este momento en esa región, por ello se precisa de más estudios de intervención centrados en esta comunidad.

Es igualmente interesante el caso de Asturias y Madrid, dos comunidades sin cribado durante nuestro seguimiento, y sin embargo sin cambios en el APC de mortalidad prematura por CCR en varones y mujeres en el periodo de estudio 1998-2013.

COMUNIDAD	AÑO INICIO CRIBADO	APC VARONES	IC 95% VARONES	APC MUJERES	IC 95% MUJERES
Cantabria	2008	1,50	(0,00 ; 3,02)	0,49	(-2,16 ; 3,21)

...Extraído de tabla 8: Cantabria

Igualmente curioso es el caso de Cantabria, que aún teniendo cribado de CCR desde el año 2008, presenta uno de los mayores APC en varones y no hay cambios en las mujeres. Esto puede estar en relación con una implantación del programa progresiva en la que realmente no haya llegado a una parte representativa de la población diana a fin de nuestro estudio y los beneficios estén por llegar.

En conclusión, y aunque el efecto beneficioso del cribado de CCR está más que demostrado en otras poblaciones, no podemos relacionar las mejoras en las tendencias de mortalidad prematura por CCR con el uso del cribado en España. Hacen falta estudios específicamente diseñados para su análisis.

Por otro lado, si visualizamos las *figuras 36 y 37* intentando intuir algún tipo de patrón geográfico, llama la atención los mejores resultados de la cuenca Mediterránea (Cataluña, Murcia, Comunidad Valenciana y Baleares). Dadas las limitaciones que presenta nuestro estudio ecológico no podemos extraer conclusiones sobre lo que está ocurriendo en estas CCAA, pero serían precisos estudios de intervención centrados en estas comunidades para conocer la presencia de factores de riesgo o protección, o en su caso, detalles de su cribado de pacientes con riesgo medio y alto de CCR, que quizá estén haciendo a su programa ser más eficaz.

Un punto a comentar sería la edad de los individuos. Sabemos que es un factor de riesgo no modificable vital en el desarrollo de CCR. Igualmente en los datos del cribado ofrecidos por la Dra Salas<sup>123</sup> se observa un número mayor de CCR y de enfermos en estadio IV en los individuos de 60-70 años, por lo que quizá la distribución de personas de estas edades no sea homogénea en el territorio español y haya tenido cierta influencia en nuestros resultados.

Sin embargo, aún sin poder relacionar las tendencias de mortalidad con el cribado poblacional del CCR, considero que debemos estar esperanzados en los beneficios del cribado porque, en estos momentos, juegan en su contra dos hechos:

1. La latencia entre el comienzo del cribado en una CCAA y su aplicación a la población diana: es un proceso laborioso y lento por el gasto y las estrategias organizativas que supone. Recordemos que a 31/12/2016 no había llegado ni siquiera al 40% de la población diana y eso ya son 3 años más tarde del final de nuestro estudio. A fin de 2013 la cobertura global era del 20% de la población diana.
2. Con el cribado diagnosticamos CCR en estadios menos avanzados y resecamos pólipos que podrían suponer un CCR a largo plazo. Quizá la primera situación se puede percibir en la mortalidad antes pero la latencia de evolución adenoma-carcinoma es muy lenta, es decir, los adenomas que resecamos hoy podrían ser CCR en el futuro. Esto hace que tengamos que esperar muchos años para empezar a ver los beneficios estadísticos de estas resecciones traducidos en disminución de mortalidad.

En el estudio de Ribes J et al<sup>129</sup>, los autores discuten sobre las posibles proyecciones de las tendencias de mortalidad para el periodo 2005-2019 en el conjunto de España a partir de los resultados obtenidos de su estudio de 1985-2004 y concluyen, que estas predicciones podrían basarse en un ligero aumento de los fallecimientos por CCR en varones y una disminución en mujeres. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en nuestro estudio, aunque es cierto que nuestro análisis acaba en 2013 y todavía podría haber modificaciones de los resultados de 2013-2019, sobre todo, como Ribes J et al describen, secundariamente a movimientos de migración que cambien las poblaciones, a avances médicos respecto al manejo y tratamiento del CCR y probablemente, dentro de ese manejo médico esté la implantación del cribado de CCR.

Exteberria J et al <sup>130</sup> realizan un análisis de tendencias de mortalidad por CCR en España por provincias en el periodo 1975-2008, por lo que este estudio coincide con el nuestro en los años 1998 a 2008, aportando el nuestro 5 años más hasta el 2013. Aunque con otra metodología, estos autores muestran un aumento diferencial del riesgo de muerte por CCR por provincias de 1975 a 1998 en hombres, donde las provincias del norte son las que más aumento del riesgo presentan. Del año 1998 a 2008 el aumento del riesgo se estabiliza, presentando un patrón más uniforme. Este resultado es consistente con nuestro estudio, ya que observamos que la gran mayoría de provincias no presenta aumentos significativos de la mortalidad media, salvo ciertas provincias del sur con ligeros aumentos. Exteberria J et al muestra un riesgo estable en mujeres a lo largo de todo el periodo de su estudio, lo que concuerda con nuestros resultados, donde no hemos detectado aumentos significativos en la mayoría de las provincias, y en algunas provincias ligeros descensos.

El CCR en menores de 75 años es una causa de mortalidad evitable-tratable, es decir, que su evolución depende de la correcta actuación del sistema sanitario. Estas diferencias de mortalidad prematura por CCR por CCAA y por provincias debería ir desapareciendo según vayan mejorando las medidas para control de las desigualdades en sanidad que propone el Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad.<sup>137</sup> Existe sin embargo un estudio, donde analizan la supervivencia en 8 regiones españolas, algunas CCAA y otras provincias, de pacientes con los 9 tipos de cáncer más prevalentes en España entre 1995-2004, y las diferencias interregionales para supervivencia en CCR eran las más pequeñas entre los 9 tipos de cánceres estudiados.<sup>147</sup>

Respecto a la diferente mortalidad observada en varones y mujeres, lo primero a tener en cuenta es la incidencia del CCR mayor en varones en España,<sup>1</sup> pero además como demuestra la Dra Salas,<sup>123</sup> en varones se diagnostican más CCR en estadio IV en el cribado de CCR, si a eso le sumamos que existe una mayor exposición al tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso y diabetes en varones<sup>3</sup>, situaciones que además de aumentar la incidencia pueden empeorar el estado general del paciente a la hora de enfrentarse a los tratamientos, y que las mujeres acuden más a las propuestas de cribados de CCR<sup>123</sup>, podemos llegar a entender la diferencia en la mortalidad por géneros.

En un estudio centrado en las tendencias en los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer en España, Regidor E et al<sup>148</sup> desarrollan la evolución del tabaquismo, la inactividad física, la obesidad, el consumo de frutas y vegetales y el consumo de alcohol en cantidades de riesgo en España en los últimos años, todos ellos factores intervinientes en la etiología del CCR.



Los autores relatan cómo respecto al tabaquismo de 1978 a 2006 prácticamente se ha reducido a la mitad la prevalencia ajustada a la edad de los varones fumadores, y en mujeres, aunque ha aumentado del inicio al final del seguimiento, realmente ha comenzado a bajar tras un pico de tabaquismo muy alto a finales de los años 90. En relación al consumo de alcohol en cantidades de riesgo, éste ha disminuido entre 1987-2006, pero es en varones donde más claros son los cambios (figura 38).

Los resultados sobre la inactividad física y el consumo de frutas y vegetales en España evidencian que ha sido en las mujeres donde los hábitos de vida saludable han calado más intensamente, y las tendencias a menor inactividad física y mayor consumo de frutas y vegetales han sido más llamativas. (figura 39 y tabla 9).

Según Regidor E et al, la obesidad es una asignatura pendiente en España, en aumento en los últimos años en ambos sexos y como factor de riesgo demostrado para desarrollar entre otras patologías CCR, debe ser un objetivo claro para las administraciones públicas competentes en educar, prevenir y tratar la obesidad. (figura 40)<sup>148</sup>

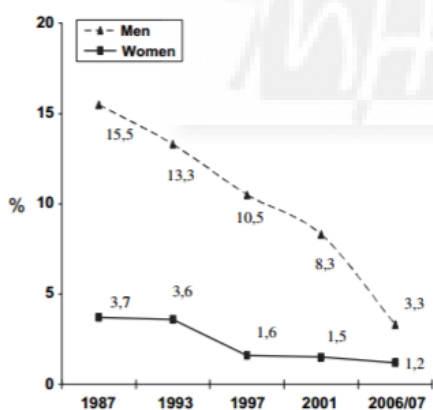


Figura 38: Prevalencia (%) ajustada a edad de consumidores de riesgo de alcohol en España, 1987-2006/07. Extraído de Regidor E.et al<sup>148</sup>

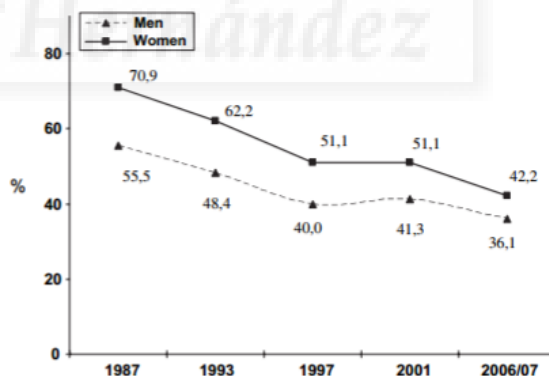


Figura 39: Prevalencia (%) ajustada a edad de inactividad física en España, 1987-2006/07. Extraído de Regidor E.et al<sup>148</sup>

	2001	2006/07
<b>Men</b>		
Total	64.8	70.9
16-24 years	51.7	54.8
25-44 years	58.4	62.7
45-64 years	70.8	80.3
≥65 years	82.0	87.6
Age-adjusted	64.5	70.4
<b>Women</b>		
Total	76.3	80.7
16-24 years	56.5	56.3
25-44 years	73.8	76.2
45-64 years	83.6	88.8
≥65 years	85.3	91.5
Age-adjusted	75.5	78.8

Tabla 9: Personas (%) que consumen frutas y verduras a diario, por edad y sexo en España, evolución 2001-2006/07. Extraído de Regidor E et al<sup>148</sup>

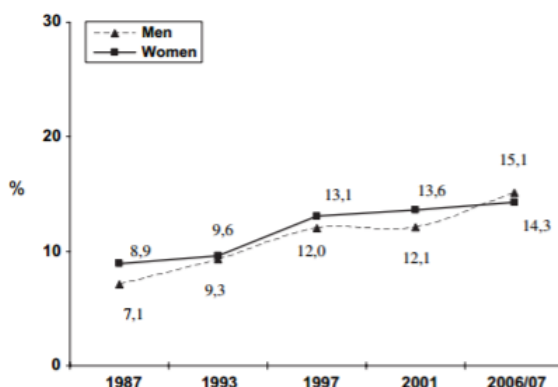


Figura 40: Prevalencia (%) ajustada a edad de obesidad en España, 1987-2006/07. Extraído de Regidor E et al<sup>148</sup>

Por último, López-Abente G et al. abren un campo de estudio nuevo sobre la relación entre la contaminación industrial en España y la mortalidad por CCR. Esta potencial condición de riesgo es especialmente interesante por ser prevenible y además porque, de ser cierto, podría justificar parcialmente las diferentes tendencias de mortalidad en las diferentes CCAA españolas. En su estudio de diseño ecológico sugieren que se debería revisar en otros países y con otros tipos de estudios si la proximidad de las industrias emisoras de contaminantes en el aire pudieran ser un factor de riesgo añadido para CCR, dado que ellos detectan un riesgo relativo mayor para CCR en la vecindad de diferentes tipos de industrias potencialmente contaminantes.<sup>149</sup>



## 9.- FORTALEZAS, LIMITACIONES Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



## 9. FORTALEZAS, LIMITACIONES Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El estudio presenta por su diseño algunas fortalezas interesantes:

- ✓ Al ser un estudio ecológico no permite extrapolar al individuo los resultados de las poblaciones, pero sí ofrece la idea clínica para poder establecer futuras hipótesis de trabajo en nuevos estudios de intervención centrados en algunas poblaciones concretas.
- ✓ El ajuste de la TAE con población estándar europea permite comparar los resultados con otros estudios realizados con la misma población estandar, para poder valorar mejor los mismos.
- ✓ El uso de mortalidad prematura, excluyendo a los mayores o iguales a 75 años, nos permite minimizar el sesgo de selección, porque trabajamos con una población donde es más factible que su causa real de defunción sea el CCR y no otra causa contribuyente. Además, al haber menor comorbilidad en menores de 75 años, estas defunciones por CCR se asocian en mayor medida a sus determinantes conocidos.
- ✓ El propio interés de estudiar la mortalidad prematura, en el sentido de ser muertes que ocurren antes de la esperanza media de vida al nacer.

De la misma manera este estudio presenta algunas limitaciones:

- ✓ Falacia ecológica: al ser el diseño un estudio ecológico no permite extrapolar resultados de poblaciones a individuos y son necesarios estudios de intervención de tipo ensayo clínico o cohortes para poder demostrar estos hallazgos.
- ✓ Una posible limitación es la variabilidad en la codificación de la causa básica de muerte entre regiones, pero se emplean métodos de codificación estandarizados. Por otro lado, es común a todos los estudios de mortalidad. El ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>150</sup> describe periódicamente la metodología y la validez para la elección y la agrupación de las principales causas de muerte, y se emplean los criterios utilizados por los *Centers for Diseases Control and Prevention* de Atlanta. Un estudio español realizado en Navarra<sup>151</sup>, que compara el número oficial de muertes del INE con el obtenido mediante búsqueda en múltiples fuentes, descartaba la existencia de un subregistro significativo en la estadística oficial de mortalidad.

- ✓ Sesgo de selección: para intentar minimizar este sesgo se ha seleccionado una población dentro de la población a estudio, incluyendo sólo a los menores de 75 años, limitando así otras causas de defunción que no fuesen el propio CCR.

Nuestro análisis abre diferentes líneas de investigación. En un segundo trabajo, sería interesante repetir un estudio de tendencias de mortalidad por CCR una vez se haya completado o en su defecto alcanzado al menos el 80% de la cobertura del cribado de CCR en España, para poder relacionar los resultados con la intervención realizada. Otra línea de investigación podría ir encaminada a localizar cuál es el motivo más influyente en la mayor tendencia de mortalidad prematura en varones frente a mujeres de los varios que se plantean, por si fuera posible alguna intervención específica en varones. Futuros estudios podrían realizarse en áreas pequeñas para detectar patrones de tendencias de mortalidad más específicos por esta causa.





## 10.- CONCLUSIONES





## 10. CONCLUSIONES

- ✓ En España entre los años 1998-2013 ha habido una tendencia promedio de mortalidad prematura por CCR en ligero ascenso en varones y en ligero descenso en mujeres.
- ✓ En el análisis por CCAA se detecta un ligero aumento medio en la mortalidad prematura por CCR en el periodo de estudio en la mayoría de las CCAA en varones.
- ✓ En mujeres hay una estabilidad de la mortalidad prematura por CCR en el periodo de estudio, detectándose ligeros descensos sólo en las CCAA de Cataluña, Aragón y Baleares.
- ✓ En el análisis por provincias, en hombres los cambios medios en la mortalidad prematura son más específicos geográficamente que por CCAA, observándose que en la mayoría de las provincias no hay cambios significativos en la mortalidad prematura media, detectándose ligeros aumentos significativos en 13 de las 52 provincias analizadas.
- ✓ En mujeres, por provincias se observa el mismo patrón de mortalidad prematura por CCR que por CCAA, detectándose un ligero descenso medio sólo en Zaragoza, Barcelona y Baleares.
- ✓ La mejora de tratamientos y la adopción de hábitos de vida saludable podrían estar teniendo efectos positivos sobre la estabilidad de la mortalidad prematura del CCR en España, sobre todo en mujeres. Sin embargo, probablemente nos hagan falta unos años más para ver verdaderos beneficios del cribado poblacional.

- ✓ Son precisos más estudios de intervención para aclarar cuáles son exactamente los motivos de estas tendencias de mortalidad prematura en CCR en España.





**11.- ANEXOS**



## 11. ANEXOS

### 11.1. TAE POR CCAA: VARONES

CCAA	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	18,92	(17,24 ; 20,59)	18,25	(16,61 ; 19,88)	19,06	(17,39 ; 20,72)
Aragón	18,98	(15,45 ; 22,51)	17,78	(14,32 ; 21,23)	16,62	(13,31 ; 19,92)
Asturias	26,49	(22,05 ; 30,94)	21,86	(17,84 ; 25,88)	29,51	(24,81 ; 34,21)
Baleares	23,33	(17,67 ; 28,99)	26,03	(20,15 ; 31,91)	21,28	(15,99 ; 26,57)
Canarias	19,97	(16,04 ; 23,90)	17,85	(14,24 ; 21,46)	16,59	(13,11 ; 20,07)
Cantabria	17,97	(12,51 ; 23,43)	20,91	(15,03 ; 26,79)	22,68	(16,54 ; 28,83)
Castilla y León	18,45	(16,02 ; 20,88)	20,46	(17,90 ; 23,02)	21,86	(19,20 ; 24,52)
Castilla-La Mancha	14,83	(12,13 ; 17,53)	14,88	(12,17 ; 17,60)	16,97	(14,08 ; 19,86)
Cataluña	23,34	(21,47 ; 25,22)	21,84	(20,05 ; 23,63)	23,11	(21,27 ; 24,96)
Comunidad Valenciana	23,65	(21,23 ; 26,07)	21,00	(18,75 ; 23,25)	19,74	(17,56 ; 21,93)
Extremadura	18,08	(14,25 ; 21,92)	16,40	(12,72 ; 20,09)	18,93	(14,99 ; 22,87)
Galicia	22,11	(19,45 ; 24,77)	20,50	(17,94 ; 23,05)	22,97	(20,29 ; 25,64)
Madrid	21,45	(19,31 ; 23,58)	21,14	(19,06 ; 23,23)	20,42	(18,37 ; 22,46)
Murcia	18,16	(14,03 ; 22,29)	18,75	(14,57 ; 22,92)	18,67	(14,53 ; 22,80)
Navarra	17,06	(11,69 ; 22,42)	20,84	(14,93 ; 26,74)	22,31	(16,23 ; 28,40)
País Vasco	25,57	(22,24 ; 28,90)	24,63	(21,41 ; 27,84)	23,84	(20,70 ; 26,98)
Rioja	17,83	(10,18 ; 25,47)	16,94	(9,68 ; 24,20)	18,02	(10,47 ; 25,58)
Ceuta	13,13	(0,00 ; 27,99)	25,69	(5,08 ; 46,31)	16,30	(0,25 ; 32,35)
Melilla	13,98	(0,00 ; 30,42)	9,25	(0,00 ; 22,61)	5,64	(0,00 ; 16,70)
	2001		2002		2003	
Andalucía	20,46	(18,75 ; 22,17)	20,51	(18,81 ; 22,22)	20,41	(18,72 ; 22,11)
Aragón	18,14	(14,60 ; 21,69)	21,06	(17,30 ; 24,82)	18,65	(15,09 ; 22,20)
Asturias	21,58	(17,56 ; 25,60)	23,23	(19,05 ; 27,42)	24,08	(19,75 ; 28,42)
Baleares	20,62	(15,45 ; 25,80)	21,42	(16,20 ; 26,64)	22,78	(17,40 ; 28,15)
Canarias	13,77	(10,63 ; 16,91)	16,82	(13,45 ; 20,19)	20,02	(16,40 ; 23,64)
Cantabria	23,24	(17,00 ; 29,47)	23,00	(16,84 ; 29,16)	20,85	(14,96 ; 26,74)
Castilla y León	21,00	(18,43 ; 23,58)	21,35	(18,73 ; 23,98)	23,53	(20,76 ; 26,30)
Castilla-La Mancha	14,17	(11,54 ; 16,80)	16,78	(13,87 ; 19,69)	17,17	(14,28 ; 20,07)
Cataluña	24,09	(22,21 ; 25,96)	22,36	(20,55 ; 24,16)	21,34	(19,59 ; 23,09)
Comunidad Valenciana	20,95	(18,74 ; 23,17)	21,98	(19,71 ; 24,25)	23,39	(21,07 ; 25,72)
Extremadura	20,26	(16,13 ; 24,38)	19,69	(15,63 ; 23,76)	20,00	(15,92 ; 24,08)
Galicia	20,50	(17,99 ; 23,02)	21,49	(18,91 ; 24,07)	21,23	(18,70 ; 23,76)
Madrid	20,92	(18,88 ; 22,97)	20,73	(18,71 ; 22,75)	21,02	(19,00 ; 23,04)
Murcia	19,52	(15,35 ; 23,70)	19,68	(15,47 ; 23,88)	18,37	(14,30 ; 22,45)
Navarra	14,06	(9,24 ; 18,89)	22,03	(16,01 ; 28,05)	19,42	(13,85 ; 24,99)
País Vasco	22,87	(19,80 ; 25,94)	24,14	(20,98 ; 27,29)	25,51	(22,28 ; 28,74)
Rioja	18,29	(10,79 ; 25,79)	29,95	(20,23 ; 39,68)	17,39	(10,09 ; 24,68)
Ceuta	7,91	(0,00 ; 19,47)	19,93	(1,87 ; 37,99)	25,43	(4,89 ; 45,97)
Melilla	14,81	(0,00 ; 31,84)	22,50	(0,36 ; 44,63)	0,00	(0,00 ; 0,00)

CCAA	2004		2005		2006	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	21,61	(19,88; 23,35)	19,94	(18,2 ; 21,60)	20,52	(18,85; 22,20)
Aragón	18,34	(14,79; 21,90)	19,49	(15,83; 23,15)	18,40	(14,85; 21,95)
Asturias	26,32	(21,85; 30,79)	26,71	(22,21; 31,21)	22,26	(18,17; 26,36)
Baleares	20,60	(15,5 ; 25,65)	20,83	(15,68; 25,98)	22,24	(16,99; 27,49)
Canarias	19,70	(16,11; 23,30)	18,18	(14,80; 21,56)	17,06	(13,8 ; 20,30)
Cantabria	16,62	(11,39; 21,85)	12,62	(8,00 ; 17,24)	24,53	(18,23; 30,84)
Castilla y León	21,09	(18,47; 23,71)	21,53	(18,88; 24,18)	24,41	(21,58; 27,25)
Castilla-La Mancha	16,42	(13,56; 19,28)	16,74	(13,83; 19,65)	15,93	(13,11; 18,76)
Cataluña	21,93	(20,16; 23,70)	23,74	(21,89; 25,58)	23,15	(21,34; 24,96)
Comunidad Valenciana	21,10	(18,90; 23,30)	19,52	(17,41; 21,64)	20,30	(18,16; 22,43)
Extremadura	19,77	(15,70; 23,85)	21,46	(17,25; 25,67)	19,39	(15,36; 23,43)
Galicia	21,49	(18,95; 24,04)	25,41	(22,65; 28,16)	22,64	(20,05; 25,24)
Madrid	20,74	(18,76; 22,72)	19,38	(17,45; 21,30)	19,13	(17,23; 21,02)
Murcia	19,45	(15,32; 23,58)	21,34	(17,02; 25,65)	21,88	(17,52; 26,24)
Navarra	20,01	(14,34; 25,68)	15,69	(10,62; 20,76)	19,11	(13,57; 24,65)
País Vasco	25,30	(22,09; 28,51)	24,12	(20,98; 27,26)	24,36	(21,22; 27,50)
Rioja	17,30	(10,05; 24,56)	23,56	(15,09; 32,04)	19,28	(11,53; 27,02)
Ceuta	29,09	(6,73 ; 51,44)	16,93	(0,22 ; 33,64)	17,90	(0,33 ; 35,46)
Melilla	22,92	(0,39 ; 45,45)	11,87	(0,00 ; 28,37)	6,33	(0,00 ; 18,73)
	2007		2008		2009	
Andalucía	21,69	(19,96; 23,41)	19,95	(18,30; 21,60)	21,42	(19,71; 23,13)
Aragón	18,72	(15,09; 22,35)	15,57	(12,26; 18,87)	19,16	(15,47; 22,85)
Asturias	24,20	(19,87; 28,53)	24,53	(20,16; 28,90)	22,48	(18,28; 26,69)
Baleares	19,94	(15,03; 24,85)	18,77	(14,11; 23,42)	20,28	(15,37; 25,19)
Canarias	23,61	(19,80; 27,42)	18,94	(15,57; 22,31)	16,88	(13,76; 20,00)
Cantabria	23,24	(16,97; 29,51)	15,97	(10,85; 21,10)	22,41	(16,27; 28,54)
Castilla y León	24,72	(21,88; 27,57)	21,05	(18,41; 23,68)	23,80	(20,99; 26,61)
Castilla-La Mancha	16,59	(13,69; 19,48)	16,14	(13,29; 19,00)	15,93	(13,07; 18,79)
Cataluña	22,50	(20,72; 24,29)	21,32	(19,59; 23,05)	22,95	(21,15; 24,75)
Comunidad Valenciana	20,16	(18,04; 22,29)	21,83	(19,62; 24,04)	23,41	(21,13; 25,69)
Extremadura	17,22	(13,42; 21,02)	17,02	(13,21; 20,83)	24,24	(19,67; 28,81)
Galicia	19,50	(17,07; 21,93)	21,81	(19,26; 24,37)	21,20	(18,69; 23,71)
Madrid	21,53	(19,52; 23,54)	19,77	(17,85; 21,69)	21,00	(19,03; 22,97)
Murcia	19,32	(15,23; 23,41)	19,19	(15,11; 23,28)	17,56	(13,67; 21,44)
Navarra	17,00	(11,83; 22,17)	22,34	(16,41; 28,26)	15,60	(10,62; 20,58)
País Vasco	21,94	(18,94; 24,94)	23,66	(20,54; 26,78)	24,25	(21,12; 27,39)
Rioja	24,44	(15,95; 32,93)	21,62	(13,43; 29,81)	24,26	(15,56; 32,96)
Ceuta	8,34	(0,00 ; 19,91)	6,99	(0,00 ; 17,17)	12,43	(0,00 ; 24,94)
Melilla	11,89	(0,00 ; 28,36)	10,39	(0,00 ; 24,98)	26,88	(2,63 ; 51,13)

CCAA	2010		2011		2012		2013	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	22,11	(20,38; 23,83)	22,69	(20,94;24,44)	24,40	(22,59; 26,21)	22,18	(20,47; 23,88)
Aragón	20,54	(16,71; 24,37)	21,95	(18,0 ; 25,90)	24,93	(20,73 ; 29,13)	21,44	(17,58 ; 25,30)
Asturias	25,22	(20,73; 29,70)	30,03	(25,14; 34,92)	27,01	(22,33 ; 31,69)	27,00	(22,33 ; 31,67)
Baleares	19,75	(14,96; 24,53)	21,18	(16,2 ; 26,08)	23,11	(18,09 ; 28,13)	15,87	(11,73 ; 20,02)
Canarias	23,29	(19,55; 27,03)	23,74	(19,95; 27,52)	22,39	(18,77 ; 26,01)	19,82	(16,50 ; 23,14)
Cantabria	27,35	(20,63; 34,06)	23,72	(17,5 ; 29,91)	27,21	(20,49 ; 33,93)	23,64	(17,50 ; 29,77)
CastillayLeón	24,01	(21,18; 26,84)	23,84	(21,03; 26,64)	21,61	(18,92 ; 24,30)	20,69	(18,07 ; 23,30)
CastillaMancha	18,49	(15,41; 21,56)	19,70	(16,5 ; 22,86)	20,37	(17,17 ; 23,58)	15,09	(12,34 ; 17,83)
Cataluña	23,22	(21,40; 25,04)	22,13	(20,37; 23,89)	23,34	(21,55 ; 25,13)	23,39	(21,60 ; 25,18)
C Valenciana	22,47	(20,24; 24,71)	22,20	(20,00; 24,40)	21,56	(19,41 ; 23,71)	20,84	(18,73 ; 22,94)
Extremadura	19,75	(15,63; 23,87)	18,73	(14,7 ; 22,75)	25,88	(21,17 ; 30,60)	25,45	(20,76 ; 30,13)
Galicia	24,35	(21,65; 27,06)	24,07	(21,38; 26,76)	23,61	(20,94 ; 26,27)	23,83	(21,14 ; 26,51)
Madrid	17,94	(16,12; 19,75)	17,39	(15,62; 19,15)	21,48	(19,53; 23,44)	20,41	(18,53; 22,30)
Murcia	19,36	(15,28; 23,44)	23,20	(18,71; 27,68)	18,55	(14,56 ; 22,54)	19,40	(15,35 ; 23,45)
Navarra	19,73	(14,17; 25,30)	22,97	(17,02; 28,93)	17,72	(12,61 ; 22,83)	21,21	(15,60 ; 26,81)
PaísVasco	23,50	(20,39; 26,62)	21,79	(18,82; 24,75)	22,66	(19,63 ; 25,70)	20,97	(18,07 ; 23,87)
Rioja	20,93	(12,83;29,02)	18,29	(10,93;25,64)	21,81	(13,51 ; 30,11)	21,00	(13,18 ; 28,83)
Ceuta	18,35	(1,68; 35,02)	18,33	(2,16; 34,50)	16,24	(0,06 ; 32,43)	5,05	(-4,85 ; 14,95)
Melilla	39,26	(9,86 ;68,67)	30,51	(5,45; 55,57)	25,03	(3,81 ; 46,25)	22,97	(1,73 ; 44,21)



## 11.2. TAE POR CCAA: MUJERES

CCAA	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	11,42	(10,20; 12,64)	10,56	(9,40 ; 11,72)	11,61	(10,40; 12,82)
Aragón	13,41	(10,49; 16,34)	9,97	(7,48 ; 12,46)	10,74	(8,12 ; 13,37)
Asturias	11,12	(8,39 ; 13,84)	10,26	(7,70 ; 12,82)	12,24	(9,39 ; 15,09)
Baleares	12,89	(8,98 ; 16,80)	14,05	(9,98 ; 18,12)	16,24	(11,88; 20,59)
Canarias	12,55	(9,67 ; 15,43)	12,44	(9,61 ; 15,28)	11,49	(8,76 ; 14,21)
Cantabria	10,60	(6,66 ; 14,54)	10,43	(6,45 ; 14,41)	3,71	(1,40 ; 6,02)
Castilla y León	12,90	(10,90; 14,89)	13,11	(11,11; 15,10)	10,32	(8,55 ; 12,09)
Castilla-La Mancha	7,61	(5,73 ; 9,50)	9,60	(7,52 ; 11,68)	11,15	(8,88 ; 13,43)
Cataluña	13,20	(11,88; 14,52)	12,37	(11,11; 13,64)	10,89	(9,70 ; 12,07)
Comunidad Valenciana	12,03	(10,40; 13,65)	12,80	(11,15; 14,45)	10,71	(9,22 ; 12,20)
Extremadura	12,87	(9,72 ; 16,03)	10,81	(7,93 ; 13,68)	12,10	(9,04 ; 15,16)
Galicia	12,10	(10,28; 13,92)	11,82	(10,02; 13,62)	11,31	(9,56 ; 13,07)
Madrid	10,58	(9,24 ; 11,93)	10,69	(9,35 ; 12,02)	10,18	(8,88 ; 11,47)
Murcia	10,75	(7,78 ; 13,71)	11,65	(8,58 ; 14,72)	12,69	(9,50 ; 15,88)
Navarra	10,89	(6,76 ; 15,01)	7,99	(4,47 ; 11,50)	12,57	(8,26 ; 16,89)
País Vasco	10,53	(8,53 ; 12,54)	9,55	(7,66 ; 11,45)	10,93	(8,91 ; 12,95)
Rioja	9,12	(3,91 ; 14,33)	10,07	(4,53 ; 15,60)	18,18	(10,68; 25,67)
Ceuta	32,94	(10,08; 55,80)	7,95	(0,00 ; 19,00)	8,43	(0,00 ; 20,12)
Melilla	9,78	(0,00 ; 23,32)	9,34	(0,00 ; 22,28)	14,65	(0,00 ; 31,31)
	2001		2002		2003	
Andalucía	11,65	(10,43; 12,87)	11,96	(10,73; 13,19)	10,36	(9,23 ; 11,48)
Aragón	10,83	(8,22 ; 13,43)	11,89	(9,16 ; 14,61)	9,40	(6,91 ; 11,90)
Asturias	10,83	(8,16 ; 13,49)	10,21	(7,59 ; 12,83)	9,72	(7,19 ; 12,25)
Baleares	11,71	(8,02 ; 15,40)	13,33	(9,42 ; 17,25)	9,63	(6,27 ; 13,00)
Canarias	10,83	(8,25 ; 13,41)	10,78	(8,23 ; 13,33)	9,15	(6,83 ; 11,46)
Cantabria	6,72	(3,59 ; 9,86)	11,81	(7,69 ; 15,94)	9,11	(5,42 ; 12,81)
Castilla y León	10,46	(8,67; 12,26)	10,30	(8,52 ; 12,08)	12,46	(10,47; 14,44)
Castilla-La Mancha	9,77	(7,64 ; 11,90)	8,67	(6,67 ; 10,66)	8,62	(6,57 ; 10,68)
Cataluña	11,66	(10,44; 12,88)	11,18	(9,97 ; 12,39)	11,97	(10,73; 13,21)
Comunidad Valenciana	11,99	(10,41; 13,57)	11,09	(9,58 ; 12,61)	12,67	(11,07; 14,27)
Extremadura	11,80	(8,82 ; 14,78)	12,10	(9,03 ; 15,17)	12,20	(9,05 ; 15,34)
Galicia	11,59	(9,82 ; 13,35)	11,34	(9,60 ; 13,09)	11,39	(9,64 ; 13,14)
Madrid	10,38	(9,07 ; 11,68)	11,53	(10,16; 12,89)	10,05	(8,78 ; 11,31)
Murcia	8,75	(6,12 ; 11,38)	11,24	(8,23 ; 14,25)	11,46	(8,44 ; 14,47)
Navarra	12,91	(8,33 ; 17,48)	12,50	(8,14 ; 16,86)	8,82	(5,11 ; 12,52)
País Vasco	9,30	(7,44 ; 11,15)	10,95	(8,94 ; 12,96)	10,72	(8,74 ; 12,70)
Rioja	9,79	(4,19 ; 15,38)	8,03	(3,25 ; 12,80)	8,51	(3,67 ; 13,35)
Ceuta	2,75	(0,00 ; 8,15)	3,97	(0,00 ; 11,74)	7,87	(0,00 ; 18,79)
Melilla	14,65	(0,00 ; 31,28)	12,56	(0,00 ; 27,00)	18,13	(0,00 ; 36,39)



CCAA	2004		2005		2006	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	11,64	(10,45; 12,84)	10,29	(9,18 ; 11,41)	10,89	(9,75 ; 12,04)
Aragón	11,54	(8,83 ; 14,25)	11,40	(8,68 ; 14,11)	8,52	(6,21 ; 10,83)
Asturias	11,46	(8,69 ; 14,22)	8,41	(6,06 ; 10,77)	11,00	(8,30 ; 13,69)
Baleares	9,89	(6,55 ; 13,23)	11,29	(7,73 ; 14,85)	10,62	(7,18 ; 14,05)
Canarias	11,77	(9,15 ; 14,40)	10,50	(8,05 ; 12,95)	7,86	(5,78 ; 9,93)
Cantabria	11,95	(7,77 ; 16,13)	8,08	(4,68 ; 11,48)	8,64	(5,16 ; 12,11)
Castilla y León	12,00	(10,08; 13,92)	10,28	(8,48 ; 12,09)	9,40	(7,71 ; 11,09)
Castilla-La Mancha	8,82	(6,77 ; 10,86)	7,94	(6,01 ; 9,86)	8,15	(6,21 ; 10,10)
Cataluña	12,03	(10,79; 13,27)	10,36	(9,20 ; 11,51)	9,69	(8,58 ; 10,81)
Comunidad Valenciana	10,88	(9,40; 12,37)	12,62	(11,02; 14,22)	10,71	(9,25; 12,18)
Extremadura	11,12	(8,19 ; 14,06)	11,25	(8,33 ; 14,16)	10,41	(7,56 ; 13,25)
Galicia	11,14	(9,42 ; 12,86)	12,09	(10,30; 13,89)	10,53	(8,86 ; 12,19)
Madrid	11,34	(9,99 ; 12,69)	10,73	(9,42 ; 12,03)	9,55	(8,34 ; 10,77)
Murcia	10,86	(7,95 ; 13,78)	9,28	(6,61 ; 11,95)	13,57	(10,37; 16,77)
Navarra	9,71	(5,88 ; 13,53)	11,53	(7,32 ; 15,75)	8,40	(4,87 ; 11,92)
País Vasco	9,98	(8,08 ; 11,89)	9,28	(7,45 ; 11,12)	9,79	(7,91 ; 11,66)
Rioja	8,91	(3,83 ; 13,98)	8,31	(3,58 ; 13,04)	2,94	(0,04 ; 5,83)
Ceuta	11,77	(0,00 ; 25,11)	11,90	(0,00 ; 25,37)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	8,16	(0,00 ; 19,56)	14,68	(0,00 ; 31,32)	10,17	(0,00 ; 24,29)
	2007		2008		2009	
Andalucía	10,84	(9,70 ; 11,98)	10,58	(9,45 ; 11,70)	10,77	(9,64 ; 11,90)
Aragón	10,54	(7,94 ; 13,14)	10,01	(7,44 ; 12,58)	8,45	(6,11 ; 10,80)
Asturias	10,91	(8,19 ; 13,63)	10,15	(7,54 ; 12,76)	13,25	(10,22; 16,29)
Baleares	13,09	(9,23 ; 16,94)	10,17	(6,87 ; 13,46)	12,28	(8,66 ; 15,89)
Canarias	11,15	(8,68 ; 13,62)	13,48	(10,77; 16,20)	12,07	(9,49 ; 14,64)
Cantabria	6,50	(3,48 ; 9,51)	6,60	(3,53 ; 9,68)	9,31	(5,57 ; 13,06)
Castilla y León	11,36	(9,48 ; 13,24)	10,19	(8,40 ; 11,98)	9,88	(8,11 ; 11,65)
Castilla-La Mancha	8,49	(6,51 ; 10,47)	8,14	(6,19 ; 10,10)	8,07	(6,10 ; 10,04)
Cataluña	10,40	(9,25 ; 11,55)	10,72	(9,55 ; 11,89)	10,99	(9,81 ; 12,16)
Comunidad Valenciana	11,09	(9,60 ; 12,59)	11,71	(10,18; 13,24)	11,39	(9,90 ; 12,89)
Extremadura	11,38	(8,45 ; 14,30)	9,36	(6,68 ; 12,04)	11,46	(8,44 ; 14,48)
Galicia	9,58	(7,99 ; 11,17)	11,25	(9,51 ; 12,99)	10,09	(8,44 ; 11,73)
Madrid	10,65	(9,36 ; 11,94)	10,53	(9,26 ; 11,80)	9,03	(7,86 ; 10,20)
Murcia	10,10	(7,29 ; 12,91)	11,52	(8,56 ; 14,48)	9,46	(6,77 ; 12,15)
Navarra	8,07	(4,60 ; 11,54)	7,24	(3,97 ; 10,50)	10,62	(6,68 ; 14,56)
País Vasco	8,88	(7,08 ; 10,69)	10,50	(8,53 ; 12,48)	8,77	(6,98 ; 10,55)
Rioja	6,29	(1,90 ; 10,68)	14,50	(7,95 ; 21,05)	11,31	(5,57 ; 17,04)
Ceuta	0,00	(0,00 ; 0,00)	10,88	(0,00 ; 23,39)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	0,00	(0,00 ; 0,00)	13,72	(0,00 ; 29,26)	0,00	(0,00 ; 0,00)

CCAA	2010		2011		2012		2013	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	9,72	(8,65 ;10,79)	10,75	(9,63 ; 11,88)	10,79	(9,67 ; 11,92)	10,52	(9,42 ;11,62)
Aragón	9,70	(7,18 ;12,22)	10,17	(7,60 ; 12,75)	10,12	(7,56 ; 12,69)	8,38	(6,03 ;10,73)
Asturias	9,07	(6,57 ;11,56)	12,28	(9,37 ; 15,19)	11,59	(8,79 ; 14,40)	10,07	(7,38 ;12,76)
Baleares	11,97	(8,45 ;15,49)	13,26	(9,56 ; 16,97)	8,31	(5,40 ; 11,22)	9,94	(6,76 ;13,12)
Canarias	12,22	(9,68 ;14,76)	8,96	(6,84 ; 11,08)	10,96	(8,59 ; 13,32)	11,54	(9,09 ;14,00)
Cantabria	11,92	(7,84 ;16,00)	10,55	(6,62 ; 14,47)	9,30	(5,70 ; 12,89)	8,15	(4,87 ;11,42)
Castilla y León	11,59	(9,68 ;13,51)	12,50	(10,51;14,49)	10,55	(8,72 ; 12,38)	11,41	(9,51 ;13,31)
Castila Mancha	7,66	(5,78 ; 9,54)	9,93	(7,79 ; 12,08)	10,26	(8,06 ; 12,47)	11,96	(9,58 ;14,33)
Cataluña	10,44	(9,30 ;11,58)	10,64	(9,50 ; 11,79)	11,64	(10,44;12,84)	11,16	(9,99 ;12,33)
C Valenciana	11,26	(9,77 ;12,75)	11,57	(10,08;13,06)	10,16	(8,78 ; 11,55)	11,19	(9,74 ;12,64)
Extremadura	12,02	(8,95 ;15,10)	9,88	(7,08 ; 12,68)	11,86	(8,80 ; 14,93)	11,81	(8,76 ;14,87)
Galicia	11,00	(9,29 ;12,71)	11,41	(9,66 ; 13,17)	11,43	(9,67 ; 13,19)	11,29	(9,55 ;13,03)
Madrid	11,20	(9,90 ;12,50)	10,50	(9,25 ; 11,74)	8,81	(7,69 ; 9,94)	8,26	(7,18 ; 9,34)
Murcia	10,21	(7,43 ;13,00)	11,35	(8,44 ; 14,26)	10,14	(7,35 ; 12,93)	8,59	(6,10 ;11,09)
Navarra	9,17	(5,49 ;12,84)	10,86	(6,89 ; 14,82)	6,17	(3,23 ; 9,11)	12,31	(8,16; 16,47)
País Vasco	9,06	(7,26 ;10,87)	9,94	(8,04 ; 11,83)	8,44	(6,70 ; 10,18)	10,68	(8,74 ;12,63)
Rioja	8,37	(3,42 ;13,32)	8,30	(3,39 ; 13,21)	11,18	(5,52 ; 16,85)	8,07	(3,29 ;12,85)
Ceuta	17,17	(1,82 ;32,53)	14,86	(0,07 ; 29,66)	5,49	(0,00 ; 13,10)	3,87	(0,00 ;11,46)
Melilla	4,78	(0,00 ;14,15)	0,00	(0,00 ; 0,00)	28,44	(6,77 ; 50,11)	5,27	(0,00 ;15,60)


 Miguel  
Hernández

### 11.3. TAE POR PROVINCIAS: VARONES

Provincias	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	20,82	(12,41 ; 29,23)	20,90	(12,60 ; 29,20)	24,94	(16,08 ; 33,80)
Albacete	12,68	(7,08 ; 18,28)	15,97	(9,68 ; 22,25)	18,07	(11,34 ; 24,79)
Alicante	24,65	(20,26 ; 29,03)	20,11	(16,21 ; 24,00)	18,78	(15,03 ; 22,53)
Almería	19,92	(13,18 ; 26,66)	14,69	(9,10 ; 20,28)	19,30	(12,79 ; 25,81)
Ávila	17,12	(8,67 ; 25,58)	19,05	(9,83 ; 28,27)	18,61	(9,33 ; 27,90)
Badajoz	14,84	(10,32 ; 19,36)	15,90	(11,18 ; 20,62)	19,51	(14,36 ; 24,65)
Islas Baleares	23,33	(17,67 ; 28,99)	26,03	(20,15 ; 31,91)	21,28	(15,99 ; 26,57)
Barcelona	23,95	(21,74 ; 26,15)	21,09	(19,05 ; 23,12)	24,03	(21,85 ; 26,21)
Burgos	17,42	(11,18 ; 23,67)	22,89	(15,68 ; 30,10)	30,44	(21,96 ; 38,92)
Cáceres	22,85	(16,11 ; 29,60)	17,08	(11,20 ; 22,95)	18,13	(11,98 ; 24,29)
Cádiz	18,72	(14,24 ; 23,21)	22,36	(17,50 ; 27,22)	17,18	(12,93 ; 21,43)
Castellón	24,74	(17,86 ; 31,62)	28,02	(20,73 ; 35,31)	20,66	(14,38 ; 26,93)
Ciudad Real	12,05	(7,37 ; 16,72)	14,46	(9,12 ; 19,80)	15,86	(10,47 ; 21,24)
Córdoba	14,76	(10,53 ; 18,99)	12,28	(8,35 ; 16,20)	19,40	(14,43 ; 24,38)
La Coruña	20,75	(16,64 ; 24,86)	22,28	(18,06 ; 26,50)	24,72	(20,32 ; 29,12)
Cuenca	13,77	(7,01 ; 20,54)	15,39	(7,60 ; 23,18)	10,12	(4,05 ; 16,19)
Gerona	17,01	(11,65 ; 22,36)	25,07	(18,66 ; 31,49)	22,95	(16,74 ; 29,16)
Granada	15,83	(11,50 ; 20,16)	15,54	(11,25 ; 19,83)	16,79	(12,37 ; 21,22)
Guadalajara	16,10	(6,89 ; 25,32)	19,46	(9,06 ; 29,87)	25,07	(13,91 ; 36,23)
Guipúzcoa	21,15	(15,77 ; 26,54)	22,25	(16,81 ; 27,69)	19,77	(14,70 ; 24,83)
Huelva	16,66	(10,43 ; 22,88)	18,98	(12,38 ; 25,59)	20,96	(14,00 ; 27,92)
Huesca	17,44	(9,46 ; 25,41)	12,17	(5,76 ; 18,57)	14,97	(7,80 ; 22,14)
Jaén	19,00	(13,73 ; 24,27)	17,78	(12,74 ; 22,82)	22,08	(16,39 ; 27,77)
León	21,97	(16,26 ; 27,69)	24,27	(18,14 ; 30,41)	24,36	(18,27 ; 30,45)
Lerida	28,11	(20,05 ; 36,16)	24,13	(16,67 ; 31,59)	22,76	(15,55 ; 29,96)
La Rioja	17,83	(10,18 ; 25,47)	16,94	(9,68 ; 24,20)	18,02	(10,47 ; 25,58)
Lugo	20,01	(13,63 ; 26,40)	22,99	(16,27 ; 29,71)	25,97	(18,83 ; 33,11)
Madrid	21,45	(19,31 ; 23,58)	21,14	(19,06 ; 23,23)	20,42	(18,37 ; 22,46)
Málaga	17,33	(13,34 ; 21,32)	17,51	(13,47 ; 21,56)	18,02	(14,00 ; 22,04)
Murcia	18,16	(14,03 ; 22,29)	18,75	(14,57 ; 22,92)	18,67	(14,53 ; 22,80)
Navarra	17,06	(11,69 ; 22,42)	20,84	(14,93 ; 26,74)	22,31	(16,23 ; 28,40)
Orense	26,04	(18,59 ; 33,49)	15,56	(9,73 ; 21,39)	18,10	(11,95 ; 24,25)
Asturias	26,49	(22,05 ; 30,94)	21,86	(17,84 ; 25,88)	29,51	(24,81 ; 34,21)
Palencia	23,56	(13,05 ; 34,07)	27,34	(16,02 ; 38,67)	30,12	(18,19 ; 42,05)
Las Palmas	17,48	(12,18 ; 22,77)	18,25	(13,09 ; 23,42)	16,55	(11,60 ; 21,50)
Pontevedra	23,72	(18,52 ; 28,93)	19,39	(14,72 ; 24,05)	21,33	(16,54 ; 26,12)
Salamanca	20,54	(13,57 ; 27,51)	18,36	(11,85 ; 24,88)	19,23	(12,52 ; 25,95)
S. C. de Tenerife	22,55	(16,72 ; 28,37)	17,44	(12,39 ; 22,49)	16,66	(11,75 ; 21,57)
Cantabria	17,97	(12,51 ; 23,43)	20,91	(15,03 ; 26,79)	22,68	(16,54 ; 28,83)
Segovia	12,08	(4,06 ; 20,11)	17,96	(8,05 ; 27,87)	14,15	(5,26 ; 23,05)
Sevilla	23,83	(19,85 ; 27,80)	21,94	(18,14 ; 25,74)	20,45	(16,82 ; 24,09)
Soria	6,92	(0,00 ; 14,98)	18,04	(6,82 ; 29,27)	7,12	(0,00 ; 15,28)
Tarragona	21,34	(15,64 ; 27,04)	23,11	(17,20 ; 29,02)	16,82	(11,83 ; 21,81)
Teruel	23,53	(12,15 ; 34,91)	23,33	(11,83 ; 34,84)	13,18	(5,18 ; 21,18)
Toledo	18,64	(13,07 ; 24,20)	13,38	(8,87 ; 17,89)	17,75	(12,33 ; 23,17)
Valencia	22,81	(19,61 ; 26,00)	19,85	(16,91 ; 22,79)	20,15	(17,18 ; 23,13)
Valladolid	16,73	(11,08 ; 22,37)	18,66	(12,79 ; 24,52)	20,79	(14,55 ; 27,03)
Vizcaya	29,15	(24,38 ; 33,92)	26,76	(22,26 ; 31,26)	25,93	(21,51 ; 30,35)
Zamora	18,55	(10,43 ; 26,66)	13,43	(6,52 ; 20,33)	18,42	(10,41 ; 26,44)
Zaragoza	19,05	(14,74 ; 23,37)	18,43	(14,16 ; 22,70)	17,69	(13,54 ; 21,85)
Ceuta	13,13	(0,00 ; 27,99)	25,69	(5,08 ; 46,31)	16,30	(0,25 ; 32,35)
Melilla	13,98	(0,00 ; 30,42)	9,25	(0,00 ; 22,61)	5,64	(0,00 ; 16,70)

Provincias	2001		2002		2003	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	23,24	(14,74 ; 31,74)	25,30	(16,48 ; 34,11)	21,35	(13,26 ; 29,43)
Albacete	13,40	(7,64 ; 19,16)	12,00	(6,54 ; 17,46)	22,49	(14,98 ; 30,00)
Alicante	21,60	(17,67 ; 25,54)	20,73	(16,88 ; 24,58)	24,58	(20,44 ; 28,73)
Almería	17,53	(11,48 ; 23,58)	19,70	(13,23 ; 26,17)	18,93	(12,57 ; 25,30)
Ávila	16,11	(7,53 ; 24,69)	14,11	(6,00 ; 22,22)	17,21	(8,38 ; 26,04)
Badajoz	19,93	(14,58 ; 25,27)	20,30	(14,99 ; 25,61)	22,25	(16,67 ; 27,83)
Islas Baleares	20,62	(15,45 ; 25,80)	21,42	(16,20 ; 26,64)	22,78	(17,40 ; 28,15)
Barcelona	24,09	(21,91 ; 26,26)	22,61	(20,51 ; 24,70)	20,82	(18,83 ; 22,82)
Burgos	26,24	(18,54 ; 33,93)	23,64	(16,27 ; 31,01)	21,06	(14,16 ; 27,97)
Cáceres	20,50	(14,08 ; 26,91)	18,82	(12,50 ; 25,14)	16,74	(10,87 ; 22,62)
Cádiz	18,27	(13,93 ; 22,62)	22,93	(18,14 ; 27,71)	27,04	(21,93 ; 32,15)
Castellón	21,72	(15,37 ; 28,07)	17,98	(12,17 ; 23,78)	25,34	(18,43 ; 32,24)
Ciudad Real	18,93	(13,15 ; 24,71)	19,03	(13,06 ; 25,00)	14,22	(9,25 ; 19,20)
Córdoba	21,57	(16,35 ; 26,80)	20,18	(15,08 ; 25,28)	18,30	(13,43 ; 23,16)
La Coruña	17,35	(13,69 ; 21,00)	20,67	(16,68 ; 24,66)	18,28	(14,59 ; 21,96)
Cuenca	9,63	(3,53 ; 15,72)	20,05	(11,46 ; 28,64)	17,76	(9,36 ; 26,16)
Gerona	22,50	(16,43 ; 28,58)	18,47	(12,99 ; 23,96)	25,40	(18,99 ; 31,81)
Granada	17,80	(13,19 ; 22,40)	16,87	(12,38 ; 21,35)	16,74	(12,23 ; 21,25)
Guadalajara	6,79	(1,34 ; 12,25)	15,65	(6,71 ; 24,59)	20,22	(9,76 ; 30,69)
Guipúzcoa	24,49	(18,86 ; 30,13)	22,77	(17,34 ; 28,19)	24,02	(18,49 ; 29,55)
Huelva	24,02	(16,81 ; 31,24)	20,53	(13,79 ; 27,26)	13,05	(7,71 ; 18,40)
Huesca	15,76	(7,91 ; 23,61)	22,12	(13,16 ; 31,09)	16,50	(8,80 ; 24,21)
Jaén	22,59	(16,90 ; 28,28)	18,50	(13,30 ; 23,70)	20,33	(14,88 ; 25,77)
León	26,56	(20,22 ; 32,91)	21,34	(15,56 ; 27,12)	21,16	(15,31 ; 27,01)
Lerida	24,38	(16,96 ; 31,80)	23,78	(16,22 ; 31,34)	22,54	(15,29 ; 29,79)
La Rioja	18,29	(10,79 ; 25,79)	29,95	(20,23 ; 39,68)	17,39	(10,09 ; 24,68)
Lugo	25,80	(18,55 ; 33,05)	22,40	(15,60 ; 29,21)	23,14	(16,35 ; 29,94)
Madrid	20,92	(18,88 ; 22,97)	20,73	(18,71 ; 22,75)	21,02	(19,00 ; 23,04)
Málaga	17,76	(13,78 ; 21,73)	22,14	(17,76 ; 26,52)	17,68	(13,79 ; 21,57)
Murcia	19,52	(15,35 ; 23,70)	19,68	(15,47 ; 23,88)	18,37	(14,30 ; 22,45)
Navarra	14,06	(9,24 ; 18,89)	22,03	(16,01 ; 28,05)	19,42	(13,85 ; 24,99)
Orense	22,71	(15,83 ; 29,59)	18,08	(11,81 ; 24,35)	28,82	(20,93 ; 36,70)
Asturias	21,58	(17,56 ; 25,60)	23,23	(19,05 ; 27,42)	24,08	(19,75 ; 28,42)
Palencia	20,46	(10,96 ; 29,97)	15,64	(7,06 ; 24,23)	33,84	(20,94 ; 46,73)
Las Palmas	14,51	(9,92 ; 19,11)	15,20	(10,67 ; 19,73)	19,11	(14,11 ; 24,11)
Pontevedra	20,97	(16,27 ; 25,67)	24,28	(19,21 ; 29,34)	20,39	(15,85 ; 24,93)
Salamanca	20,86	(14,00 ; 27,73)	23,02	(15,73 ; 30,30)	27,13	(19,14 ; 35,12)
S. C. de Tenerife	12,99	(8,71 ; 17,27)	18,33	(13,38 ; 23,29)	20,87	(15,66 ; 26,09)
Cantabria	23,24	(17,00 ; 29,47)	23,00	(16,84 ; 29,16)	20,85	(14,96 ; 26,74)
Segovia	15,05	(6,03 ; 24,08)	24,13	(12,82 ; 35,45)	26,77	(14,54 ; 39,00)
Sevilla	24,05	(20,13 ; 27,98)	21,22	(17,59 ; 24,86)	24,06	(20,19 ; 27,93)
Soria	15,16	(4,53 ; 25,79)	16,62	(4,82 ; 28,42)	8,81	(0,06 ; 17,57)
Tarragona	25,30	(19,18 ; 31,43)	23,05	(17,25 ; 28,85)	20,45	(15,03 ; 25,87)
Teruel	22,31	(11,70 ; 32,92)	17,62	(7,73 ; 27,51)	22,81	(12,02 ; 33,60)
Toledo	14,69	(9,78 ; 19,61)	16,50	(11,20 ; 21,81)	15,53	(10,54 ; 20,52)
Valencia	20,35	(17,40 ; 23,29)	23,64	(20,46 ; 26,83)	22,22	(19,16 ; 25,29)
Valladolid	20,82	(14,65 ; 26,99)	23,60	(17,03 ; 30,16)	28,05	(20,94 ; 35,17)
Vizcaya	21,71	(17,68 ; 25,74)	24,55	(20,25 ; 28,85)	27,22	(22,72 ; 31,72)
Zamora	12,67	(5,89 ; 19,44)	20,55	(12,16 ; 28,93)	22,90	(13,55 ; 32,24)
Zaragoza	17,71	(13,48 ; 21,93)	21,59	(16,99 ; 26,20)	18,25	(13,99 ; 22,51)
Ceuta	7,91	(0,00 ; 19,47)	19,93	(1,87 ; 37,99)	25,43	(4,89 ; 45,97)
Melilla	14,81	(0,00 ; 31,84)	22,50	(0,36 ; 44,63)	0,00	(0,00 ; 0,00)

Provincias	2004		2005		2006	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	20,91	(12,99 ; 28,83)	21,55	(13,54 ; 29,57)	22,96	(14,84 ; 31,08)
Albacete	15,72	(9,39 ; 22,05)	13,46	(7,67 ; 19,26)	14,17	(8,21 ; 20,12)
Alicante	22,85	(18,87 ; 26,84)	17,56	(14,09 ; 21,04)	16,86	(13,49 ; 20,22)
Almería	18,28	(12,12 ; 24,43)	20,88	(14,34 ; 27,42)	23,51	(16,54 ; 30,47)
Ávila	13,49	(5,77 ; 21,21)	14,52	(6,25 ; 22,79)	13,10	(5,30 ; 20,89)
Badajoz	19,83	(14,55 ; 25,10)	21,98	(16,44 ; 27,52)	18,72	(13,57 ; 23,88)
Islas Baleares	20,60	(15,55 ; 25,65)	20,83	(15,68 ; 25,98)	22,24	(16,99 ; 27,49)
Barcelona	22,50	(20,42 ; 24,57)	23,48	(21,36 ; 25,60)	22,67	(20,60 ; 24,75)
Burgos	20,56	(13,62 ; 27,49)	24,43	(16,93 ; 31,93)	27,60	(19,49 ; 35,71)
Cáceres	19,45	(13,11 ; 25,78)	20,66	(14,20 ; 27,11)	20,27	(13,84 ; 26,70)
Cádiz	25,34	(20,42 ; 30,26)	19,64	(15,35 ; 23,92)	20,14	(15,80 ; 24,47)
Castellón	19,55	(13,48 ; 25,62)	20,24	(14,03 ; 26,46)	25,44	(18,64 ; 32,24)
Ciudad Real	17,86	(12,04 ; 23,69)	19,48	(13,32 ; 25,64)	19,46	(13,30 ; 25,61)
Córdoba	16,42	(11,89 ; 20,94)	15,65	(11,25 ; 20,05)	20,03	(14,98 ; 25,08)
La Coruña	23,64	(19,43 ; 27,84)	25,64	(21,29 ; 29,99)	22,26	(18,21 ; 26,30)
Cuenca	13,63	(6,31 ; 20,94)	10,95	(4,33 ; 17,56)	19,63	(10,64 ; 28,62)
Gerona	19,00	(13,49 ; 24,51)	20,50	(14,85 ; 26,16)	31,94	(24,96 ; 38,93)
Granada	17,78	(13,22 ; 22,35)	17,94	(13,34 ; 22,54)	18,66	(14,02 ; 23,30)
Guadalajara	19,51	(9,55 ; 29,48)	18,29	(8,64 ; 27,95)	16,42	(7,08 ; 25,77)
Guipúzcoa	25,98	(20,23 ; 31,72)	25,58	(19,89 ; 31,27)	22,28	(17,00 ; 27,56)
Huelva	24,42	(17,16 ; 31,67)	16,38	(10,47 ; 22,28)	22,06	(15,27 ; 28,85)
Huesca	19,87	(10,87 ; 28,88)	16,46	(8,58 ; 24,34)	20,98	(12,13 ; 29,82)
Jaén	21,39	(15,77 ; 27,01)	22,41	(16,68 ; 28,14)	15,94	(11,07 ; 20,82)
León	22,65	(16,64 ; 28,65)	21,38	(15,56 ; 27,20)	20,43	(14,70 ; 26,15)
Lerida	27,42	(19,34 ; 35,49)	22,23	(14,92 ; 29,54)	19,72	(12,96 ; 26,49)
La Rioja	17,30	(10,05 ; 24,56)	23,56	(15,09 ; 32,04)	19,28	(11,53 ; 27,02)
Lugo	18,39	(12,40 ; 24,38)	26,73	(19,38 ; 34,08)	23,02	(16,22 ; 29,82)
Madrid	20,74	(18,76 ; 22,72)	19,38	(17,45 ; 21,30)	19,13	(17,23 ; 21,02)
Málaga	21,33	(17,12 ; 25,54)	18,04	(14,22 ; 21,87)	22,87	(18,56 ; 27,18)
Murcia	19,45	(15,32 ; 23,58)	21,34	(17,02 ; 25,65)	21,88	(17,52 ; 26,24)
Navarra	20,01	(14,34 ; 25,68)	15,69	(10,62 ; 20,76)	19,11	(13,57 ; 24,65)
Orense	19,32	(12,84 ; 25,80)	20,54	(13,84 ; 27,24)	25,06	(17,64 ; 32,48)
Asturias	26,32	(21,85 ; 30,79)	26,71	(22,21 ; 31,21)	22,26	(18,17 ; 26,36)
Palencia	31,58	(19,38 ; 43,78)	21,31	(10,81 ; 31,80)	26,98	(15,36 ; 38,60)
Las Palmas	17,77	(12,93 ; 22,61)	18,91	(14,00 ; 23,82)	16,77	(12,18 ; 21,35)
Pontevedra	21,07	(16,47 ; 25,67)	26,96	(21,79 ; 32,13)	22,23	(17,55 ; 26,92)
Salamanca	17,83	(11,30 ; 24,35)	20,66	(13,78 ; 27,53)	23,81	(16,30 ; 31,32)
S. C. de Tenerife	21,55	(16,25 ; 26,84)	17,54	(12,88 ; 22,21)	17,39	(12,79 ; 21,98)
Cantabria	16,62	(11,39 ; 21,85)	12,62	(8,00 ; 17,24)	24,53	(18,23 ; 30,84)
Segovia	15,08	(5,65 ; 24,50)	25,73	(13,72 ; 37,73)	11,67	(3,52 ; 19,83)
Sevilla	24,38	(20,50 ; 28,26)	24,14	(20,30 ; 27,98)	21,10	(17,54 ; 24,66)
Soria	20,57	(7,60 ; 33,54)	4,91	(0,00 ; 11,72)	15,31	(3,82 ; 26,81)
Tarragona	17,31	(12,34 ; 22,27)	29,31	(22,87 ; 35,76)	20,75	(15,39 ; 26,10)
Teruel	21,22	(9,84 ; 32,60)	18,94	(8,83 ; 29,04)	28,94	(15,76 ; 42,11)
Toledo	15,91	(10,89 ; 20,94)	18,58	(13,04 ; 24,11)	12,88	(8,40 ; 17,37)
Valencia	20,42	(17,50 ; 23,35)	20,56	(17,63 ; 23,49)	21,19	(18,23 ; 24,15)
Valladolid	24,48	(17,93 ; 31,03)	26,14	(19,38 ; 32,91)	38,77	(30,59 ; 46,95)
Vizcaya	25,95	(21,54 ; 30,35)	23,90	(19,64 ; 28,16)	26,02	(21,57 ; 30,46)
Zamora	19,01	(10,73 ; 27,28)	18,89	(10,67 ; 27,11)	18,06	(10,03 ; 26,09)
Zaragoza	17,86	(13,67 ; 22,05)	20,17	(15,70 ; 24,64)	15,98	(12,02 ; 19,93)
Ceuta	29,09	(6,73 ; 51,44)	16,93	(0,22 ; 33,64)	17,90	(0,33 ; 35,46)
Melilla	22,92	(0,39 ; 45,45)	11,87	(0,00 ; 28,37)	6,33	(0,00 ; 18,73)

Provincias	2007		2008		2009	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	21,61	(13,55 ; 29,66)	24,07	(15,69 ; 32,46)	22,96	(14,95 ; 30,96)
Albacete	12,64	(7,06 ; 18,22)	15,78	(9,42 ; 22,14)	17,24	(10,58 ; 23,89)
Alicante	16,70	(13,36 ; 20,04)	20,50	(16,83 ; 24,18)	21,29	(17,55 ; 25,02)
Almería	24,06	(17,11 ; 31,00)	20,25	(13,98 ; 26,53)	24,69	(17,69 ; 31,68)
Ávila	18,03	(8,83 ; 27,24)	9,99	(3,01 ; 16,96)	11,22	(3,85 ; 18,58)
Badajoz	17,23	(12,27 ; 22,19)	16,93	(11,98 ; 21,87)	26,88	(20,68 ; 33,09)
Islas Baleares	19,94	(15,03 ; 24,85)	18,77	(14,11 ; 23,42)	20,28	(15,37 ; 25,19)
Barcelona	23,13	(21,04 ; 25,23)	21,27	(19,27 ; 23,27)	22,26	(20,21 ; 24,31)
Burgos	30,74	(22,34 ; 39,14)	27,84	(19,76 ; 35,92)	21,94	(14,75 ; 29,13)
Cáceres	17,30	(11,35 ; 23,25)	17,18	(11,19 ; 23,17)	20,05	(13,49 ; 26,61)
Cádiz	16,73	(12,80 ; 20,66)	20,71	(16,40 ; 25,02)	23,65	(18,98 ; 28,33)
Castellón	21,95	(15,59 ; 28,31)	26,30	(19,33 ; 33,28)	30,88	(23,41 ; 38,36)
Ciudad Real	18,49	(12,41 ; 24,56)	18,24	(12,23 ; 24,25)	18,09	(12,08 ; 24,11)
Córdoba	21,40	(16,12 ; 26,68)	18,14	(13,31 ; 22,97)	24,63	(18,99 ; 30,28)
La Coruña	15,92	(12,46 ; 19,38)	22,44	(18,38 ; 26,50)	22,34	(18,32 ; 26,36)
Cuenca	12,39	(5,27 ; 19,52)	18,83	(10,00 ; 27,66)	12,53	(5,38 ; 19,68)
Gerona	16,66	(11,59 ; 21,73)	20,29	(14,73 ; 25,84)	24,86	(18,67 ; 31,06)
Granada	24,95	(19,54 ; 30,35)	13,49	(9,52 ; 17,46)	17,97	(13,38 ; 22,55)
Guadalajara	14,03	(6,03 ; 22,02)	13,35	(5,41 ; 21,29)	18,29	(8,64 ; 27,94)
Guipúzcoa	20,95	(15,83 ; 26,07)	23,84	(18,34 ; 29,34)	20,84	(15,74 ; 25,93)
Huelva	20,62	(13,93 ; 27,30)	24,49	(17,20 ; 31,78)	20,19	(13,55 ; 26,82)
Huesca	14,33	(6,78 ; 21,89)	21,65	(12,54 ; 30,76)	30,77	(19,49 ; 42,05)
Jaén	20,09	(14,62 ; 25,55)	20,85	(15,32 ; 26,38)	22,55	(16,65 ; 28,44)
León	25,73	(19,25 ; 32,20)	21,32	(15,42 ; 27,22)	24,57	(18,17 ; 30,96)
Lerida	21,23	(13,91 ; 28,54)	19,60	(12,76 ; 26,43)	29,53	(21,14 ; 37,92)
La Rioja	24,44	(15,95 ; 32,93)	21,62	(13,43 ; 29,81)	24,26	(15,56 ; 32,96)
Lugo	24,00	(16,90 ; 31,10)	24,52	(17,29 ; 31,74)	19,69	(13,14 ; 26,23)
Madrid	21,53	(19,52 ; 23,54)	19,77	(17,85 ; 21,69)	21,00	(19,03 ; 22,97)
Málaga	20,47	(16,44 ; 24,49)	18,48	(14,65 ; 22,31)	16,13	(12,58 ; 19,67)
Murcia	19,32	(15,23 ; 23,41)	19,19	(15,11 ; 23,28)	17,56	(13,67 ; 21,44)
Navarra	17,00	(11,83 ; 22,17)	22,34	(16,41 ; 28,26)	15,60	(10,62 ; 20,58)
Orense	19,00	(12,60 ; 25,40)	18,32	(12,00 ; 24,64)	24,47	(17,04 ; 31,91)
Asturias	24,20	(19,87 ; 28,53)	24,53	(20,16 ; 28,90)	22,48	(18,28 ; 26,69)
Palencia	23,00	(12,56 ; 33,43)	30,26	(18,06 ; 42,46)	32,64	(20,25 ; 45,03)
Las Palmas	28,32	(22,36 ; 34,28)	16,65	(12,18 ; 21,11)	18,80	(14,11 ; 23,49)
Pontevedra	22,07	(17,43 ; 26,72)	21,16	(16,64 ; 25,68)	19,33	(15,02 ; 23,64)
Salamanca	23,33	(15,87 ; 30,79)	22,79	(15,42 ; 30,16)	23,52	(16,03 ; 31,01)
S. C. de Tenerife	19,01	(14,23 ; 23,79)	21,19	(16,15 ; 26,22)	15,02	(10,88 ; 19,16)
Cantabria	23,24	(16,97 ; 29,51)	15,97	(10,85 ; 21,10)	22,41	(16,27 ; 28,54)
Segovia	22,70	(11,11 ; 34,29)	8,77	(1,71 ; 15,83)	16,48	(6,71 ; 26,25)
Sevilla	24,35	(20,54 ; 28,15)	22,61	(18,93 ; 26,29)	23,35	(19,61 ; 27,09)
Soria	24,11	(9,61 ; 38,62)	25,52	(10,32 ; 40,73)	27,68	(11,95 ; 43,42)
Tarragona	24,07	(18,24 ; 29,90)	23,72	(18,06 ; 29,39)	22,43	(16,98 ; 27,87)
Teruel	27,50	(14,90 ; 40,11)	16,37	(6,12 ; 26,63)	16,99	(6,91 ; 27,07)
Toledo	20,24	(14,47 ; 26,02)	14,46	(9,65 ; 19,27)	13,72	(9,02 ; 18,42)
Valencia	21,84	(18,84 ; 24,84)	21,60	(18,61 ; 24,59)	23,03	(19,96 ; 26,10)
Valladolid	27,78	(20,83 ; 34,72)	17,90	(12,33 ; 23,47)	23,03	(16,80 ; 29,27)
Vizcaya	22,56	(18,42 ; 26,71)	23,52	(19,25 ; 27,79)	26,70	(22,18 ; 31,23)
Zamora	17,09	(9,26 ; 24,92)	22,27	(13,26 ; 31,28)	33,82	(22,39 ; 45,24)
Zaragoza	18,14	(13,87 ; 22,40)	13,98	(10,24 ; 17,72)	16,71	(12,60 ; 20,81)
Ceuta	8,34	(0,00 ; 19,91)	6,99	(0,00 ; 17,17)	12,43	(0,00 ; 24,94)
Melilla	11,89	(0,00 ; 28,36)	10,39	(0,00 ; 24,98)	26,88	(2,63 ; 51,13)

Provincia	2010		2011		2012		2013	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	23,19	(15,09 ; 31,30)	16,01	(9,43 ; 22,60)	20,30	(12,70 ; 27,89)	15,73	(9,26 ; 22,20)
Albacete	12,57	(6,90 ; 18,24)	21,25	(13,76 ; 28,73)	18,85	(11,84 ; 25,86)	14,45	(8,37 ; 20,52)
Alicante	20,58	(16,89 ; 24,27)	23,79	(19,88 ; 27,69)	22,40	(18,65 ; 26,15)	20,34	(16,78 ; 23,90)
Almería	22,76	(15,94 ; 29,57)	21,05	(14,61 ; 27,49)	22,36	(15,60 ; 29,13)	24,02	(17,22 ; 30,81)
Ávila	25,97	(14,85 ; 37,09)	23,51	(12,93 ; 34,09)	14,94	(6,47 ; 23,41)	17,11	(8,11 ; 26,10)
Badajoz	18,60	(13,43 ; 23,77)	20,04	(14,67 ; 25,42)	22,52	(16,80 ; 28,23)	24,46	(18,61 ; 30,31)
Islas Baleares	19,75	(14,96 ; 24,53)	21,18	(16,28 ; 26,08)	23,11	(18,09 ; 28,13)	15,87	(11,73 ; 20,02)
Barcelona	22,69	(20,60 ; 24,78)	23,12	(21,05 ; 25,20)	23,98	(21,88 ; 26,08)	22,81	(20,76 ; 24,86)
Burgos	27,39	(19,43 ; 35,36)	23,65	(16,28 ; 31,03)	21,68	(14,65 ; 28,71)	20,92	(13,92 ; 27,92)
Cáceres	21,58	(14,78 ; 28,39)	16,76	(10,74 ; 22,78)	31,07	(22,94 ; 39,20)	26,92	(19,18 ; 34,66)
Cádiz	23,33	(18,73 ; 27,93)	24,93	(20,16 ; 29,70)	31,05	(25,84 ; 36,26)	22,10	(17,71 ; 26,50)
Castellón	25,23	(18,46 ; 31,99)	22,25	(15,93 ; 28,57)	18,09	(12,43 ; 23,75)	21,36	(15,28 ; 27,44)
Ciudad Real	22,94	(16,20 ; 29,67)	19,46	(13,26 ; 25,67)	20,34	(14,05 ; 26,63)	17,80	(11,85 ; 23,74)
Córdoba	22,09	(16,76 ; 27,41)	20,59	(15,47 ; 25,71)	19,63	(14,53 ; 24,73)	22,91	(17,50 ; 28,31)
La Coruña	24,58	(20,33 ; 28,83)	22,71	(18,63 ; 26,78)	20,84	(16,92 ; 24,75)	22,34	(18,32 ; 26,35)
Cuenca	18,90	(9,88 ; 27,91)	19,84	(10,64 ; 29,03)	22,53	(12,62 ; 32,44)	19,81	(10,61 ; 29,02)
Gerona	22,89	(16,90 ; 28,88)	19,59	(14,10 ; 25,08)	19,26	(13,98 ; 24,55)	26,10	(19,90 ; 32,31)
Granada	22,80	(17,63 ; 27,96)	20,02	(15,21 ; 24,83)	19,13	(14,42 ; 23,84)	15,98	(11,70 ; 20,26)
Guadalajara	18,57	(9,08 ; 28,07)	22,11	(12,00 ; 32,21)	19,69	(10,08 ; 29,30)	8,23	(2,34 ; 14,12)
Guipúzcoa	22,26	(16,97 ; 27,54)	19,43	(14,56 ; 24,31)	19,53	(14,67 ; 24,40)	20,75	(15,74 ; 25,77)
Huelva	23,16	(16,25 ; 30,08)	18,57	(12,37 ; 24,78)	24,34	(17,04 ; 31,63)	23,99	(17,11 ; 30,87)
Huesca	22,86	(13,28 ; 32,45)	23,01	(13,36 ; 32,67)	30,30	(18,99 ; 41,60)	22,56	(13,06 ; 32,06)
Jaén	21,07	(15,41 ; 26,73)	21,76	(15,95 ; 27,57)	18,56	(13,16 ; 23,97)	21,03	(15,19 ; 26,86)
León	25,15	(18,62 ; 31,69)	25,76	(19,23 ; 32,30)	19,90	(14,07 ; 25,73)	25,43	(18,92 ; 31,95)
Lerida	29,02	(20,60 ; 37,44)	20,22	(13,17 ; 27,26)	20,54	(13,35 ; 27,73)	20,99	(13,96 ; 28,03)
La Rioja	20,93	(12,83 ; 29,02)	18,29	(10,93 ; 25,64)	21,81	(13,51 ; 30,11)	21,00	(13,18 ; 28,83)
Lugo	19,89	(13,30 ; 26,48)	31,20	(22,95 ; 39,44)	26,38	(18,75 ; 34,01)	25,05	(17,56 ; 32,55)
Madrid	17,94	(16,12 ; 19,75)	17,39	(15,62 ; 19,15)	21,48	(19,53 ; 23,44)	20,41	(18,53 ; 22,30)
Málaga	19,09	(15,25 ; 22,94)	23,98	(19,70 ; 28,26)	23,03	(18,89 ; 27,18)	21,41	(17,46 ; 25,36)
Murcia	19,36	(15,28 ; 23,44)	23,20	(18,71 ; 27,68)	18,55	(14,56 ; 22,54)	19,40	(15,35 ; 23,45)
Navarra	19,73	(14,17 ; 25,30)	22,97	(17,02 ; 28,93)	17,72	(12,61 ; 22,83)	21,21	(15,60 ; 26,81)
Orense	28,85	(20,92 ; 36,78)	22,85	(15,76 ; 29,94)	25,62	(18,02 ; 33,21)	30,35	(22,90 ; 38,69)
Asturias	25,22	(20,73 ; 29,70)	30,03	(25,14 ; 34,92)	27,01	(22,33 ; 31,69)	27,00	(22,33 ; 31,67)
Palencia	22,84	(12,21 ; 33,46)	26,22	(14,66 ; 37,79)	23,69	(12,92 ; 34,45)	16,48	(7,75 ; 25,22)
Las Palmas	23,59	(18,28 ; 28,89)	21,41	(16,32 ; 26,50)	21,26	(16,35 ; 26,16)	18,31	(13,86 ; 22,76)
Pontevedra	24,37	(19,49 ; 29,26)	23,39	(18,62 ; 28,15)	24,97	(20,11 ; 29,83)	22,70	(18,01 ; 27,39)
Salamanca	17,94	(11,41 ; 24,47)	22,37	(15,05 ; 29,68)	22,59	(15,20 ; 29,98)	16,23	(9,98 ; 22,48)
S. C. de Tenerife	22,99	(17,72 ; 28,27)	26,04	(20,45 ; 31,63)	23,44	(18,14 ; 28,75)	21,36	(16,43 ; 26,29)
Cantabria	27,35	(20,63 ; 34,06)	23,72	(17,53 ; 29,91)	27,21	(20,49 ; 33,93)	23,64	(17,50 ; 29,77)
Segovia	27,30	(14,68 ; 39,93)	26,60	(14,26 ; 38,94)	24,45	(12,39 ; 36,51)	15,89	(6,46 ; 25,33)
Sevilla	23,07	(19,42 ; 26,72)	24,50	(20,76 ; 28,25)	28,59	(24,56 ; 32,63)	24,99	(21,27 ; 28,72)
Soria	11,84	(1,46 ; 22,22)	9,21	(0,16 ; 18,26)	24,31	(9,20 ; 39,42)	7,32	(0,00 ; 15,61)
Tarragona	24,21	(18,53 ; 29,88)	18,50	(13,52 ; 23,47)	24,11	(18,54 ; 29,69)	26,32	(20,50 ; 32,14)
Teruel	22,53	(10,72 ; 34,34)	10,95	(2,80 ; 19,10)	17,70	(7,21 ; 28,20)	30,32	(16,64 ; 44,00)
Toledo	18,57	(13,06 ; 24,07)	18,12	(12,74 ; 23,50)	20,97	(15,19 ; 26,75)	14,20	(9,47 ; 18,92)
Valencia	23,05	(19,97 ; 26,14)	21,17	(18,24 ; 24,10)	21,82	(18,88 ; 24,77)	21,02	(18,14 ; 23,90)
Valladolid	26,20	(19,58 ; 32,82)	28,86	(22,01 ; 35,72)	20,53	(14,80 ; 26,26)	19,91	(14,24 ; 25,59)
Vizcaya	24,38	(20,01 ; 28,75)	24,78	(20,40 ; 29,16)	25,30	(20,86 ; 29,74)	22,57	(18,41 ; 26,74)
Zamora	22,11	(12,86 ; 31,35)	13,18	(6,01 ; 20,35)	26,01	(15,80 ; 36,21)	34,10	(22,45 ; 45,74)
Zaragoza	19,50	(15,07 ; 23,93)	23,39	(18,56 ; 28,22)	24,73	(19,80 ; 29,66)	19,83	(15,43 ; 24,22)
Ceuta	18,35	(1,68 ; 35,02)	18,33	(2,16 ; 34,50)	16,24	(0,06 ; 32,43)	5,05	(0,00 ; 14,95)
Melilla	39,26	(9,86 ; 68,67)	30,51	(5,45 ; 55,57)	25,03	(3,81 ; 46,25)	22,97	(1,73 ; 44,21)

## 11.4. TAE POR PROVINCIAS: MUJERES

Provincia	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	14,21	(7,45 ; 20,98)	13,26	(6,92 ; 19,59)	11,12	(5,24 ; 17,00)
Albacete	8,44	(4,16 ; 12,72)	8,20	(3,68 ; 12,71)	7,87	(3,71 ; 12,02)
Alicante	13,06	(10,05 ; 16,07)	12,21	(9,34 ; 15,09)	11,28	(8,57 ; 13,99)
Almería	14,65	(9,27 ; 20,03)	12,18	(7,39 ; 16,97)	7,64	(3,87 ; 11,41)
Ávila	15,65	(6,77 ; 24,53)	10,11	(3,70 ; 16,52)	15,20	(6,39 ; 24,00)
Badajoz	11,93	(8,04 ; 15,83)	10,05	(6,46 ; 13,63)	12,30	(8,29 ; 16,31)
Islas Baleares	12,89	(8,98 ; 16,80)	14,05	(9,98 ; 18,12)	16,24	(11,88 ; 20,59)
Barcelona	13,43	(11,92 ; 14,95)	12,92	(11,44 ; 14,40)	11,09	(9,72 ; 12,46)
Burgos	16,08	(10,01 ; 22,15)	14,84	(9,05 ; 20,64)	10,61	(5,64 ; 15,58)
Cáceres	14,44	(9,07 ; 19,81)	11,99	(7,19 ; 16,78)	11,73	(7,04 ; 16,41)
Cádiz	10,04	(6,97 ; 13,10)	13,27	(9,81 ; 16,74)	15,46	(11,71 ; 19,21)
Castellón	11,53	(6,99 ; 16,07)	14,58	(9,50 ; 19,66)	14,13	(9,13 ; 19,13)
Ciudad Real	7,38	(3,91 ; 10,86)	11,95	(7,62 ; 16,28)	13,93	(9,11 ; 18,75)
Córdoba	7,91	(4,90 ; 10,93)	9,10	(5,93 ; 12,27)	10,50	(7,09 ; 13,91)
La Coruña	14,21	(11,08 ; 17,34)	10,70	(7,98 ; 13,42)	11,54	(8,74 ; 14,33)
Cuenca	3,05	(0,06 ; 6,04)	9,38	(3,36 ; 15,40)	10,79	(4,76 ; 16,82)
Gerona	11,13	(6,80 ; 15,46)	12,09	(7,82 ; 16,36)	8,39	(4,77 ; 12,01)
Granada	11,65	(8,14 ; 15,15)	10,33	(7,02 ; 13,63)	9,89	(6,63 ; 13,15)
Guadalajara	4,73	(0,07 ; 9,39)	9,61	(2,90 ; 16,33)	9,98	(2,97 ; 16,99)
Guipúzcoa	11,41	(7,66 ; 15,16)	9,67	(6,26 ; 13,09)	10,10	(6,70 ; 13,50)
Huelva	14,64	(9,19 ; 20,09)	10,13	(5,55 ; 14,71)	10,69	(5,98 ; 15,39)
Huesca	10,31	(4,01 ; 16,61)	6,20	(1,56 ; 10,85)	8,32	(2,80 ; 13,83)
Jaén	9,08	(5,64 ; 12,52)	8,78	(5,28 ; 12,27)	14,05	(9,80 ; 18,30)
León	13,46	(9,02 ; 17,90)	15,61	(10,81 ; 20,41)	9,87	(6,05 ; 13,69)
Lerida	13,52	(8,03 ; 19,00)	8,24	(4,02 ; 12,46)	12,65	(7,29 ; 18,01)
La Rioja	9,12	(3,91 ; 14,33)	10,07	(4,53 ; 15,60)	18,18	(10,68 ; 25,67)
Lugo	10,57	(6,36 ; 14,79)	12,47	(7,73 ; 17,22)	7,92	(4,20 ; 11,64)
Madrid	10,58	(9,24 ; 11,93)	10,69	(9,35 ; 12,02)	10,18	(8,88 ; 11,47)
Málaga	9,41	(6,65 ; 12,16)	9,45	(6,74 ; 12,16)	12,82	(9,64 ; 15,99)
Murcia	10,75	(7,78 ; 13,71)	11,65	(8,58 ; 14,72)	12,69	(9,50 ; 15,88)
Navarra	10,89	(6,76 ; 15,01)	7,99	(4,47 ; 11,50)	12,57	(8,26 ; 16,89)
Orense	9,73	(5,49 ; 13,97)	10,32	(5,80 ; 14,84)	11,85	(7,14 ; 16,56)
Asturias	11,12	(8,39 ; 13,84)	10,26	(7,70 ; 12,82)	12,24	(9,39 ; 15,09)
Palencia	11,92	(4,24 ; 19,60)	11,47	(4,16 ; 18,78)	12,60	(5,27 ; 19,92)
Las Palmas	12,88	(8,73 ; 17,03)	10,69	(6,97 ; 14,42)	11,88	(7,91 ; 15,85)
Pontevedra	11,13	(7,89 ; 14,36)	13,59	(10,11 ; 17,07)	12,21	(8,91 ; 15,51)
Salamanca	11,20	(6,19 ; 16,20)	9,77	(5,20 ; 14,34)	9,19	(4,90 ; 13,49)
S. C. de Tenerife	12,20	(8,20 ; 16,21)	13,98	(9,77 ; 18,19)	11,12	(7,37 ; 14,87)
Cantabria	10,60	(6,66 ; 14,54)	10,43	(6,45 ; 14,41)	3,71	(1,40 ; 6,02)
Segovia	9,50	(2,23 ; 16,76)	20,75	(10,30 ; 31,21)	12,91	(4,67 ; 21,16)
Sevilla	14,40	(11,55 ; 17,25)	11,15	(8,67 ; 13,63)	10,35	(7,99 ; 12,71)
Soria	20,04	(8,67 ; 31,40)	3,28	(0,00 ; 7,82)	7,16	(0,09 ; 14,24)
Tarragona	13,37	(8,90 ; 17,84)	10,56	(6,70 ; 14,42)	10,35	(6,56 ; 14,14)
Teruel	12,82	(4,48 ; 21,17)	10,44	(3,36 ; 17,53)	7,99	(1,32 ; 14,66)
Toledo	10,27	(6,07 ; 14,47)	8,38	(4,93 ; 11,83)	11,14	(6,88 ; 15,40)
Valencia	11,53	(9,41 ; 13,64)	12,74	(10,55 ; 14,93)	9,67	(7,78 ; 11,57)
Valladolid	12,19	(7,66 ; 16,72)	11,66	(7,25 ; 16,06)	10,23	(6,12 ; 14,33)
Vizcaya	9,34	(6,84 ; 11,83)	8,71	(6,29 ; 11,13)	11,36	(8,58 ; 14,13)
Zamora	10,16	(4,18 ; 16,15)	15,58	(8,34 ; 22,83)	8,17	(2,95 ; 13,39)
Zaragoza	14,28	(10,70 ; 17,86)	10,71	(7,63 ; 13,80)	11,86	(8,58 ; 15,14)
Ceuta	32,94	(10,08 ; 55,80)	7,95	(0,00 ; 19,00)	8,43	(0,00 ; 20,12)
Melilla	9,78	(0,00 ; 23,32)	9,34	(0,00 ; 22,28)	14,65	(0,00 ; 31,31)



Provincias	2001		2002		2003	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	15,73	(8,82 ; 22,65)	9,16	(3,96 ; 14,36)	7,47	(2,79 ; 12,15)
Albacete	7,56	(3,41 ; 11,72)	6,39	(2,56 ; 10,22)	10,90	(5,79 ; 16,01)
Alicante	11,98	(9,21 ; 14,76)	11,00	(8,34 ; 13,67)	11,69	(9,00 ; 14,38)
Almería	10,93	(6,32 ; 15,53)	15,92	(10,28 ; 21,55)	8,63	(4,59 ; 12,67)
Ávila	10,82	(3,97 ; 17,66)	17,14	(8,21 ; 26,08)	15,36	(7,09 ; 23,62)
Badajoz	12,11	(8,21 ; 16,01)	12,63	(8,55 ; 16,72)	12,41	(8,35 ; 16,47)
Islas Baleares	11,71	(8,02 ; 15,40)	13,33	(9,42 ; 17,25)	9,63	(6,27 ; 13,00)
Barcelona	11,45	(10,06 ; 12,83)	11,03	(9,65 ; 12,40)	11,98	(10,56 ; 13,41)
Burgos	7,28	(3,10 ; 11,45)	14,01	(8,19 ; 19,83)	12,58	(7,25 ; 17,91)
Cáceres	11,38	(6,75 ; 16,02)	11,16	(6,60 ; 15,72)	11,84	(6,88 ; 16,79)
Cádiz	13,08	(9,65 ; 16,51)	13,23	(9,83 ; 16,63)	12,43	(9,16 ; 15,70)
Castellón	15,22	(10,00 ; 20,43)	11,46	(7,03 ; 15,89)	13,96	(9,10 ; 18,81)
Ciudad Real	11,60	(7,31 ; 15,90)	7,32	(3,78 ; 10,87)	9,05	(5,10 ; 12,99)
Córdoba	10,46	(7,01 ; 13,90)	10,69	(7,26 ; 14,13)	8,61	(5,50 ; 11,73)
La Coruña	10,55	(7,87 ; 13,23)	10,39	(7,76 ; 13,02)	10,52	(7,90 ; 13,13)
Cuenca	11,21	(4,32 ; 18,10)	9,00	(3,62 ; 14,39)	4,77	(0,44 ; 9,10)
Gerona	14,55	(9,83 ; 19,27)	12,05	(7,69 ; 16,41)	11,94	(7,61 ; 16,27)
Granada	10,63	(7,27 ; 13,99)	12,11	(8,46 ; 15,77)	8,50	(5,48 ; 11,51)
Guadalajara	10,78	(3,60 ; 17,96)	12,16	(4,49 ; 19,83)	5,62	(0,01 ; 11,24)
Guipúzcoa	6,77	(4,00 ; 9,55)	11,07	(7,49 ; 14,65)	10,17	(6,74 ; 13,60)
Huelva	14,21	(8,83 ; 19,59)	12,87	(7,78 ; 17,95)	16,24	(10,48 ; 22,01)
Huesca	13,48	(6,52 ; 20,44)	17,20	(9,09 ; 25,32)	11,73	(4,92 ; 18,53)
Jaén	11,27	(7,37 ; 15,18)	8,31	(4,94 ; 11,69)	13,05	(9,00 ; 17,10)
León	9,95	(6,11 ; 13,78)	8,54	(4,87 ; 12,20)	10,85	(6,80 ; 14,91)
Lerida	10,82	(5,90 ; 15,75)	10,54	(5,48 ; 15,60)	12,38	(7,40 ; 17,37)
La Rioja	9,79	(4,19 ; 15,38)	8,03	(3,25 ; 12,80)	8,51	(3,67 ; 13,35)
Lugo	11,79	(7,12 ; 16,45)	13,84	(8,63 ; 19,04)	11,99	(7,03 ; 16,94)
Madrid	10,38	(9,07 ; 11,68)	11,53	(10,16 ; 12,89)	10,05	(8,78 ; 11,31)
Málaga	11,36	(8,40 ; 14,31)	11,41	(8,48 ; 14,34)	9,36	(6,75 ; 11,96)
Murcia	8,75	(6,12 ; 11,38)	11,24	(8,23 ; 14,25)	11,46	(8,44 ; 14,47)
Navarra	12,91	(8,33 ; 17,48)	12,50	(8,14 ; 16,86)	8,82	(5,11 ; 12,52)
Orense	12,00	(7,30 ; 16,70)	8,99	(4,81 ; 13,18)	10,22	(5,64 ; 14,81)
Asturias	10,83	(8,16 ; 13,49)	10,21	(7,59 ; 12,83)	9,72	(7,19 ; 12,25)
Palencia	15,75	(7,27 ; 24,22)	8,92	(2,91 ; 14,92)	9,69	(2,77 ; 16,60)
Las Palmas	10,19	(6,66 ; 13,72)	12,62	(8,66 ; 16,58)	8,54	(5,31 ; 11,77)
Pontevedra	12,68	(9,34 ; 16,01)	12,58	(9,27 ; 15,89)	12,98	(9,65 ; 16,31)
Salamanca	16,22	(10,24 ; 22,21)	15,26	(9,52 ; 21,00)	18,11	(11,64 ; 24,57)
S. C. de Tenerife	11,30	(7,59 ; 15,01)	8,97	(5,74 ; 12,19)	9,83	(6,49 ; 13,18)
Cantabria	6,72	(3,59 ; 9,86)	11,81	(7,69 ; 15,94)	9,11	(5,42 ; 12,81)
Segovia	8,70	(2,05 ; 15,35)	8,81	(2,69 ; 14,92)	4,34	(0,08 ; 8,60)
Sevilla	11,86	(9,33 ; 14,39)	12,25	(9,70 ; 14,81)	9,48	(7,25 ; 11,70)
Soria	3,46	(0,00 ; 8,25)	9,46	(0,00 ; 19,13)	1,60	(0,00 ; 4,74)
Tarragona	11,50	(7,49 ; 15,50)	12,39	(8,26 ; 16,52)	11,35	(7,40 ; 15,30)
Teruel	14,29	(5,56 ; 23,03)	1,02	(0,00 ; 3,03)	16,64	(6,46 ; 26,82)
Toledo	8,76	(5,04 ; 12,48)	10,01	(6,10 ; 13,91)	9,30	(5,35 ; 13,26)
Valencia	11,31	(9,25 ; 13,36)	11,06	(9,04 ; 13,09)	12,97	(10,80 ; 15,15)
Valladolid	8,87	(5,07 ; 12,67)	5,97	(2,82 ; 9,11)	10,16	(6,07 ; 14,24)
Vizcaya	9,24	(6,76 ; 11,71)	11,33	(8,58 ; 14,08)	11,71	(8,95 ; 14,47)
Zamora	10,72	(4,68 ; 16,75)	7,56	(2,76 ; 12,35)	20,79	(12,19 ; 29,39)
Zaragoza	9,55	(6,65 ; 12,46)	12,47	(9,18 ; 15,76)	7,77	(5,10 ; 10,44)
Ceuta	2,75	(0,00 ; 8,15)	3,97	(0,00 ; 11,74)	7,87	(0,00 ; 18,79)
Melilla	14,65	(0,00 ; 31,28)	12,56	(0,00 ; 27,00)	18,13	(0,00 ; 36,39)

Provincia	2004		2005		2006	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	7,50	(2,81 ; 12,18)	9,31	(4,23 ; 14,39)	8,84	(3,82 ; 13,87)
Albacete	9,41	(4,58 ; 14,23)	4,88	(1,48 ; 8,29)	8,66	(4,09 ; 13,23)
Alicante	10,38	(7,85 ; 12,91)	12,99	(10,15 ; 15,83)	12,48	(9,72 ; 15,25)
Almería	16,65	(11,16 ; 22,14)	12,85	(7,98 ; 17,73)	8,51	(4,55 ; 12,46)
Ávila	10,72	(3,95 ; 17,50)	10,11	(3,00 ; 17,23)	5,41	(0,60 ; 10,22)
Badajoz	10,16	(6,54 ; 13,79)	11,01	(7,26 ; 14,76)	10,61	(6,89 ; 14,33)
Islas Baleares	9,89	(6,55 ; 13,23)	11,29	(7,73 ; 14,85)	10,62	(7,18 ; 14,05)
Barcelona	12,02	(10,60 ; 13,44)	9,63	(8,36 ; 10,91)	9,82	(8,54 ; 11,10)
Burgos	15,51	(9,57 ; 21,45)	7,09	(3,04 ; 11,15)	9,77	(4,95 ; 14,60)
Cáceres	12,54	(7,61 ; 17,47)	11,54	(6,93 ; 16,14)	10,05	(5,66 ; 14,43)
Cádiz	12,89	(9,57 ; 16,22)	13,09	(9,79 ; 16,39)	8,48	(5,87 ; 11,09)
Castellón	13,96	(9,10 ; 18,83)	16,20	(10,96 ; 21,45)	13,10	(8,32 ; 17,88)
Ciudad Real	8,70	(5,01 ; 12,39)	8,20	(4,57 ; 11,84)	10,83	(6,53 ; 15,13)
Córdoba	10,77	(7,33 ; 14,22)	7,85	(4,92 ; 10,78)	12,46	(8,75 ; 16,17)
La Coruña	11,46	(8,72 ; 14,20)	10,97	(8,33 ; 13,61)	10,59	(7,98 ; 13,20)
Cuenca	6,46	(1,51 ; 11,41)	5,22	(0,45 ; 9,98)	9,01	(3,32 ; 14,69)
Gerona	11,81	(7,63 ; 15,99)	12,64	(8,23 ; 17,04)	7,01	(3,85 ; 10,18)
Granada	8,70	(5,71 ; 11,70)	11,59	(8,10 ; 15,08)	12,04	(8,46 ; 15,62)
Guadalajara	4,35	(0,08 ; 8,62)	13,06	(4,84 ; 21,28)	8,50	(2,10 ; 14,89)
Guipúzcoa	9,86	(6,54 ; 13,19)	5,85	(3,28 ; 8,43)	11,37	(7,79 ; 14,95)
Huelva	12,01	(7,09 ; 16,94)	10,25	(5,74 ; 14,76)	11,35	(6,69 ; 16,02)
Huesca	10,47	(4,18 ; 16,76)	8,31	(2,79 ; 13,83)	9,37	(3,50 ; 15,23)
Jaén	11,31	(7,51 ; 15,11)	10,25	(6,60 ; 13,90)	9,26	(5,85 ; 12,67)
León	12,05	(7,72 ; 16,38)	10,51	(6,61 ; 14,41)	9,03	(5,49 ; 12,56)
Lerida	16,39	(10,37 ; 22,41)	13,10	(7,68 ; 18,52)	14,91	(9,12 ; 20,69)
La Rioja	8,91	(3,83 ; 13,98)	8,31	(3,58 ; 13,04)	2,94	(0,04 ; 5,83)
Lugo	10,01	(5,52 ; 14,50)	12,04	(7,02 ; 17,05)	9,60	(5,30 ; 13,90)
Madrid	11,34	(9,99 ; 12,69)	10,73	(9,42 ; 12,03)	9,55	(8,34 ; 10,77)
Málaga	10,24	(7,50 ; 12,98)	9,18	(6,62 ; 11,74)	10,86	(8,08 ; 13,64)
Murcia	10,86	(7,95 ; 13,78)	9,28	(6,61 ; 11,95)	13,57	(10,37 ; 16,77)
Navarra	9,71	(5,88 ; 13,53)	11,53	(7,32 ; 15,75)	8,40	(4,87 ; 11,92)
Orense	13,32	(8,26 ; 18,38)	14,19	(8,84 ; 19,55)	10,18	(5,72 ; 14,63)
Asturias	11,46	(8,69 ; 14,22)	8,41	(6,06 ; 10,77)	11,00	(8,30 ; 13,69)
Palencia	8,49	(2,13 ; 14,84)	11,85	(4,39 ; 19,31)	9,51	(3,23 ; 15,78)
Las Palmas	12,01	(8,22 ; 15,80)	11,22	(7,59 ; 14,84)	8,13	(5,13 ; 11,13)
Pontevedra	10,44	(7,48 ; 13,41)	13,04	(9,70 ; 16,39)	11,02	(7,98 ; 14,06)
Salamanca	10,70	(5,95 ; 15,45)	13,12	(7,69 ; 18,56)	7,98	(3,76 ; 12,21)
S. C. de Tenerife	11,51	(7,89 ; 15,14)	9,81	(6,50 ; 13,12)	7,59	(4,72 ; 10,46)
Cantabria	11,95	(7,77 ; 16,13)	8,08	(4,68 ; 11,48)	8,64	(5,16 ; 12,11)
Segovia	11,02	(3,19 ; 18,85)	9,04	(1,73 ; 16,35)	12,27	(4,11 ; 20,44)
Sevilla	12,38	(9,81 ; 14,94)	9,34	(7,13 ; 11,55)	12,05	(9,57 ; 14,52)
Soria	6,30	(0,00 ; 13,58)	13,83	(2,44 ; 25,23)	6,93	(0,00 ; 15,01)
Tarragona	9,70	(6,10 ; 13,30)	12,32	(8,28 ; 16,36)	7,78	(4,59 ; 10,96)
Teruel	12,23	(4,00 ; 20,45)	16,12	(6,74 ; 25,50)	13,06	(4,62 ; 21,49)
Toledo	10,74	(6,56 ; 14,92)	9,24	(5,50 ; 12,98)	4,97	(2,25 ; 7,69)
Valencia	10,49	(8,52 ; 12,45)	11,66	(9,60 ; 13,73)	9,16	(7,34 ; 10,98)
Valladolid	13,57	(8,94 ; 18,21)	10,28	(6,24 ; 14,32)	11,16	(7,02 ; 15,30)
Vizcaya	10,59	(7,94 ; 13,24)	11,31	(8,57 ; 14,05)	9,10	(6,66 ; 11,54)
Zamora	12,11	(5,89 ; 18,34)	7,48	(2,19 ; 12,77)	10,76	(4,45 ; 17,07)
Zaragoza	11,61	(8,41 ; 14,82)	11,22	(8,03 ; 14,42)	7,52	(4,94 ; 10,10)
Ceuta	11,77	(0,00 ; 25,11)	11,90	(0,00 ; 25,37)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	8,16	(0,00 ; 19,56)	14,68	(0,00 ; 31,32)	10,17	(0,00 ; 24,29)

Provincia	2007		2008		2009	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	7,09	(2,68 ; 11,50)	11,24	(5,52 ; 16,95)	12,53	(6,72 ; 18,35)
Albacete	7,28	(2,96 ; 11,60)	6,45	(2,61 ; 10,29)	6,54	(2,65 ; 10,43)
Alicante	11,26	(8,65 ; 13,87)	10,17	(7,69 ; 12,65)	11,59	(8,97 ; 14,20)
Almería	12,88	(7,97 ; 17,80)	7,29	(3,69 ; 10,89)	13,58	(8,60 ; 18,57)
Ávila	17,52	(8,78 ; 26,26)	13,11	(5,26 ; 20,97)	7,70	(1,52 ; 13,89)
Badajoz	13,08	(9,07 ; 17,10)	7,53	(4,48 ; 10,57)	10,24	(6,55 ; 13,92)
Islas Baleares	13,09	(9,23 ; 16,94)	10,17	(6,87 ; 13,46)	12,28	(8,66 ; 15,89)
Barcelona	10,68	(9,35 ; 12,02)	11,33	(9,96 ; 12,71)	10,42	(9,11 ; 11,73)
Burgos	9,04	(4,40 ; 13,67)	14,21	(8,49 ; 19,94)	7,16	(3,10 ; 11,22)
Cáceres	8,88	(4,68 ; 13,08)	12,21	(7,26 ; 17,16)	13,50	(8,28 ; 18,73)
Cádiz	10,76	(7,79 ; 13,73)	12,08	(8,97 ; 15,19)	12,54	(9,37 ; 15,70)
Castellón	12,59	(7,92 ; 17,27)	14,77	(9,72 ; 19,83)	11,63	(7,23 ; 16,03)
Ciudad Real	8,29	(4,61 ; 11,97)	9,67	(5,59 ; 13,75)	12,69	(7,96 ; 17,42)
Córdoba	8,69	(5,61 ; 11,77)	9,40	(6,18 ; 12,63)	12,22	(8,55 ; 15,89)
La Coruña	10,08	(7,53 ; 12,63)	10,41	(7,80 ; 13,01)	9,92	(7,38 ; 12,46)
Cuenca	5,83	(1,43 ; 10,24)	7,26	(1,78 ; 12,74)	2,41	(0,00 ; 5,76)
Gerona	8,07	(4,59 ; 11,55)	5,18	(2,45 ; 7,90)	9,06	(5,42 ; 12,70)
Granada	10,79	(7,46 ; 14,12)	10,29	(7,03 ; 13,54)	9,21	(6,14 ; 12,27)
Guadalajara	8,51	(2,15 ; 14,87)	7,15	(1,29 ; 13,02)	7,21	(1,36 ; 13,06)
Guipúzcoa	8,21	(5,15 ; 11,27)	9,19	(5,94 ; 12,44)	9,20	(5,96 ; 12,44)
Huelva	11,51	(6,87 ; 16,15)	15,20	(9,73 ; 20,67)	12,60	(7,65 ; 17,55)
Huesca	6,05	(1,14 ; 10,95)	6,95	(1,75 ; 12,15)	10,07	(3,80 ; 16,33)
Jaén	11,43	(7,54 ; 15,32)	6,14	(3,35 ; 8,93)	10,55	(6,81 ; 14,29)
León	9,33	(5,59 ; 13,06)	13,17	(8,68 ; 17,66)	8,71	(5,05 ; 12,38)
Lerida	10,02	(5,21 ; 14,84)	12,93	(7,48 ; 18,37)	12,57	(7,30 ; 17,84)
La Rioja	6,29	(1,90 ; 10,68)	14,50	(7,95 ; 21,05)	11,31	(5,57 ; 17,04)
Lugo	8,78	(4,63 ; 12,92)	7,92	(4,08 ; 11,76)	10,37	(5,64 ; 15,10)
Madrid	10,65	(9,36 ; 11,94)	10,53	(9,26 ; 11,80)	9,03	(7,86 ; 10,20)
Málaga	10,54	(7,82 ; 13,25)	11,16	(8,37 ; 13,96)	8,84	(6,40 ; 11,28)
Murcia	10,10	(7,29 ; 12,91)	11,52	(8,56 ; 14,48)	9,46	(6,77 ; 12,15)
Navarra	8,07	(4,60 ; 11,54)	7,24	(3,97 ; 10,50)	10,62	(6,68 ; 14,56)
Orense	10,16	(5,60 ; 14,71)	11,71	(6,86 ; 16,55)	7,45	(3,64 ; 11,25)
Asturias	10,91	(8,19 ; 13,63)	10,15	(7,54 ; 12,76)	13,25	(10,22 ; 16,29)
Palencia	14,59	(6,54 ; 22,64)	9,66	(2,91 ; 16,41)	9,32	(2,83 ; 15,82)
Las Palmas	11,40	(7,83 ; 14,98)	13,20	(9,35 ; 17,05)	11,83	(8,18 ; 15,48)
Pontevedra	9,15	(6,40 ; 11,91)	13,22	(9,89 ; 16,55)	11,31	(8,23 ; 14,39)
Salamanca	10,69	(5,83 ; 15,55)	4,76	(1,45 ; 8,07)	11,68	(6,54 ; 16,83)
S. C. de Tenerife	10,92	(7,50 ; 14,33)	13,76	(9,92 ; 17,59)	12,31	(8,66 ; 15,95)
Cantabria	6,50	(3,48 ; 9,51)	6,60	(3,53 ; 9,68)	9,31	(5,57 ; 13,06)
Segovia	12,44	(4,18 ; 20,69)	10,01	(2,51 ; 17,51)	13,58	(4,64 ; 22,53)
Sevilla	10,96	(8,62 ; 13,31)	11,18	(8,81 ; 13,56)	10,03	(7,79 ; 12,26)
Soria	13,74	(2,50 ; 24,97)	13,25	(2,41 ; 24,09)	5,47	(0,00 ; 13,05)
Tarragona	10,60	(6,85 ; 14,35)	9,68	(6,07 ; 13,29)	16,16	(11,57 ; 20,75)
Teruel	8,00	(0,88 ; 15,11)	7,68	(0,80 ; 14,57)	14,36	(4,88 ; 23,83)
Toledo	10,43	(6,46 ; 14,40)	8,63	(5,00 ; 12,26)	7,36	(3,95 ; 10,77)
Valencia	10,71	(8,73 ; 12,68)	12,02	(9,94 ; 14,09)	11,23	(9,23 ; 13,24)
Valladolid	9,45	(5,57 ; 13,32)	7,86	(4,40 ; 11,32)	13,11	(8,63 ; 17,60)
Vizcaya	9,69	(7,14 ; 12,24)	11,20	(8,44 ; 13,95)	7,57	(5,33 ; 9,81)
Zamora	17,17	(9,02 ; 25,31)	8,35	(2,73 ; 13,97)	7,51	(2,17 ; 12,85)
Zaragoza	11,96	(8,72 ; 15,20)	11,02	(7,86 ; 14,19)	7,23	(4,68 ; 9,78)
Ceuta	0,00	(0,00 ; 0,00)	10,88	(0,00 ; 23,39)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	0,00	(0,00 ; 0,00)	13,72	(0,00 ; 29,26)	0,00	(0,00 ; 0,00)

Provincia	2010		2011		2012		2013	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	5,38	(1,64 ; 9,12)	7,64	(3,10 ; 12,17)	7,69	(3,11 ; 12,28)	14,81	(8,57 ; 21,05)
Albacete	6,29	(2,39 ; 10,20)	4,13	(1,05 ; 7,20)	12,18	(6,82 ; 17,54)	10,23	(5,35 ; 15,12)
Alicante	11,98	(9,31 ; 14,64)	11,95	(9,33 ; 14,58)	10,26	(7,85 ; 12,67)	10,55	(8,10 ; 12,99)
Almería	11,63	(7,04 ; 16,22)	10,16	(5,95 ; 14,38)	9,63	(5,57 ; 13,69)	13,44	(8,57 ; 18,30)
Ávila	10,27	(3,12 ; 17,43)	8,75	(2,26 ; 15,23)	11,30	(3,91 ; 18,69)	11,35	(3,93 ; 18,77)
Badajoz	13,21	(9,05 ; 17,37)	11,01	(7,24 ; 14,78)	10,76	(7,01 ; 14,50)	9,95	(6,37 ; 13,54)
Islas Baleares	11,97	(8,45 ; 15,49)	13,26	(9,56 ; 16,97)	8,31	(5,40 ; 11,22)	9,94	(6,76 ; 13,12)
Barcelona	10,42	(9,10 ; 11,73)	10,60	(9,29 ; 11,92)	11,38	(10,02 ; 12,75)	10,99	(9,65 ; 12,33)
Burgos	12,98	(7,43 ; 18,53)	11,74	(6,45 ; 17,02)	8,33	(3,96 ; 12,70)	11,07	(6,09 ; 16,06)
Cáceres	10,29	(5,76 ; 14,83)	8,16	(4,02 ; 12,30)	13,65	(8,39 ; 18,91)	14,74	(9,27 ; 20,21)
Cádiz	10,16	(7,35 ; 12,97)	11,37	(8,45 ; 14,30)	11,91	(8,87 ; 14,95)	9,58	(6,92 ; 12,23)
Castellón	12,35	(7,77 ; 16,93)	10,25	(6,14 ; 14,36)	6,51	(3,31 ; 9,72)	12,49	(8,01 ; 16,98)
Ciudad Real	8,17	(4,49 ; 11,85)	11,74	(7,21 ; 16,26)	8,46	(4,64 ; 12,27)	10,58	(6,25 ; 14,91)
Córdoba	7,85	(4,93 ; 10,77)	9,11	(5,94 ; 12,28)	12,10	(8,43 ; 15,77)	11,29	(7,74 ; 14,84)
La Coruña	9,38	(6,92 ; 11,84)	10,25	(7,67 ; 12,82)	11,85	(9,07 ; 14,63)	11,87	(9,11 ; 14,64)
Cuenca	4,36	(0,06 ; 8,66)	9,40	(3,21 ; 15,58)	10,44	(3,92 ; 16,96)	18,53	(9,69 ; 27,38)
Gerona	8,66	(5,18 ; 12,15)	8,52	(5,09 ; 11,95)	12,24	(8,04 ; 16,44)	12,29	(8,19 ; 16,39)
Granada	11,25	(7,83 ; 14,66)	9,12	(6,05 ; 12,19)	8,88	(5,84 ; 11,92)	10,36	(7,10 ; 13,63)
Guadalajara	5,61	(0,62 ; 10,60)	8,72	(2,20 ; 15,24)	8,49	(2,16 ; 14,83)	11,17	(3,77 ; 18,56)
Guipúzcoa	10,18	(6,80 ; 13,55)	6,30	(3,66 ; 8,94)	9,40	(6,13 ; 12,67)	7,86	(4,94 ; 10,79)
Huelva	7,99	(4,07 ; 11,91)	13,43	(8,35 ; 18,51)	15,35	(9,99 ; 20,71)	8,71	(4,67 ; 12,76)
Huesca	12,26	(5,32 ; 19,19)	8,24	(2,53 ; 13,95)	15,85	(7,82 ; 23,88)	10,78	(4,08 ; 17,49)
Jaén	7,03	(3,94 ; 10,12)	10,36	(6,57 ; 14,15)	8,31	(4,98 ; 11,65)	8,92	(5,41 ; 12,42)
León	11,19	(7,03 ; 15,35)	10,79	(6,71 ; 14,87)	12,27	(7,87 ; 16,66)	13,11	(8,56 ; 17,66)
Lerida	14,77	(8,98 ; 20,56)	11,07	(6,09 ; 16,05)	12,83	(7,45 ; 18,21)	9,05	(4,60 ; 13,50)
La Rioja	8,37	(3,42 ; 13,32)	8,30	(3,39 ; 13,21)	11,18	(5,52 ; 16,85)	8,07	(3,29 ; 12,85)
Lugo	9,64	(5,28 ; 14,00)	14,36	(8,91 ; 19,81)	7,93	(3,91 ; 11,96)	7,00	(3,19 ; 10,80)
Madrid	11,20	(9,90 ; 12,50)	10,50	(9,25 ; 11,74)	8,81	(7,69 ; 9,94)	8,26	(7,18 ; 9,34)
Málaga	9,82	(7,24 ; 12,40)	10,24	(7,60 ; 12,88)	9,45	(6,96 ; 11,94)	12,24	(9,40 ; 15,09)
Murcia	10,21	(7,43 ; 13,00)	11,35	(8,44 ; 14,26)	10,14	(7,35 ; 12,93)	8,59	(6,10 ; 11,09)
Navarra	9,17	(5,49 ; 12,84)	10,86	(6,89 ; 14,82)	6,17	(3,23 ; 9,11)	12,31	(8,16 ; 16,47)
Orense	13,57	(8,20 ; 18,94)	12,12	(7,01 ; 17,23)	15,42	(9,67 ; 21,18)	14,22	(8,72 ; 19,72)
Asturias	9,07	(6,57 ; 11,56)	12,28	(9,37 ; 15,19)	11,59	(8,79 ; 14,40)	10,07	(7,38 ; 12,76)
Palencia	13,39	(5,46 ; 21,32)	14,77	(6,40 ; 23,13)	5,81	(0,70 ; 10,91)	9,52	(2,90 ; 16,13)
Las Palmas	13,58	(9,76 ; 17,41)	8,63	(5,68 ; 11,57)	11,36	(7,92 ; 14,80)	13,41	(9,67 ; 17,14)
Pontevedra	12,72	(9,47 ; 15,97)	11,42	(8,34 ; 14,50)	10,73	(7,75 ; 13,72)	11,01	(8,01 ; 14,01)
Salamanca	16,47	(10,46 ; 22,48)	12,43	(7,22 ; 17,63)	14,00	(8,39 ; 19,61)	10,94	(6,02 ; 15,87)
S. C. de Tenerife	10,97	(7,59 ; 14,34)	9,28	(6,23 ; 12,33)	10,65	(7,36 ; 13,94)	9,65	(6,48 ; 12,83)
Cantabria	11,92	(7,84 ; 16,00)	10,55	(6,62 ; 14,47)	9,30	(5,70 ; 12,89)	8,15	(4,87 ; 11,42)
Segovia	2,86	(0,00 ; 6,85)	7,45	(0,90 ; 13,99)	9,09	(1,80 ; 16,37)	11,20	(3,39 ; 19,00)
Sevilla	10,38	(8,10 ; 12,65)	11,84	(9,42 ; 14,25)	11,45	(9,05 ; 13,84)	9,83	(7,66 ; 11,99)
Soria	2,11	(0,00 ; 6,26)	9,66	(0,17 ; 19,14)	9,65	(0,17 ; 19,12)	5,09	(0,00 ; 12,14)
Tarragona	9,76	(6,25 ; 13,28)	12,54	(8,59 ; 16,49)	12,59	(8,62 ; 16,56)	12,41	(8,54 ; 16,27)
Teruel	6,94	(0,13 ; 13,74)	16,62	(6,28 ; 26,95)	8,19	(1,01 ; 15,37)	6,66	(0,13 ; 13,19)
Toledo	10,00	(6,15 ; 13,86)	12,77	(8,45 ; 17,08)	10,90	(6,85 ; 14,95)	12,36	(8,06 ; 16,67)
Valencia	10,62	(8,67 ; 12,57)	11,63	(9,62 ; 13,64)	10,88	(8,94 ; 12,82)	11,34	(9,37 ; 13,31)
Valladolid	10,78	(6,70 ; 14,86)	17,67	(12,50 ; 22,85)	11,18	(7,10 ; 15,27)	10,91	(6,93 ; 14,89)
Vizcaya	9,32	(6,83 ; 11,81)	12,64	(9,74 ; 15,54)	8,13	(5,83 ; 10,43)	11,32	(8,60 ; 14,04)
Zamora	13,90	(6,52 ; 21,27)	10,57	(4,27 ; 16,87)	7,19	(1,84 ; 12,53)	13,23	(6,03 ; 20,44)
Zaragoza	9,56	(6,63 ; 12,49)	9,74	(6,79 ; 12,69)	9,07	(6,26 ; 11,89)	8,11	(5,41 ; 10,80)
Ceuta	17,17	(1,82 ; 32,53)	14,86	(0,07 ; 29,66)	5,49	(0,00 ; 13,10)	3,87	(0,00 ; 11,46)
Melilla	4,78	(0,00 ; 14,15)	0,00	(0,00 ; 0,00)	28,44	(6,77 ; 50,11)	5,27	(0,00 ; 15,60)



## 12.- BIBLIOGRAFÍA



## 12. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jan 16

<sup>2</sup> Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016 Mar;68(1):7-11

<sup>3</sup> Béjar L, Gili M, Díaz V, Ramírez G, López J, Cabanillas JL, Cayuela A. Incidence and mortality by colorectal cancer in Spain during 1951-2006 and its relationship with behavioural factors. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Nov;18(6):436-44

<sup>4</sup> Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group.. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii30-36

<sup>5</sup> López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD; Colorectal Cancer Working Group.. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii76-82

<sup>6</sup> Etxeberria J, Ugarte MD, Barricarte A, Goicoa T, Moreno Iribas C, Azagra MJ, San Román E, Burgui R, Militino AF, Ardanaz E. [Incidence rate trends for colorectal cancer in Navarre (North of Spain) in the 1990-2005 period]. *An Sist Sanit Navar*. 2012 Jan-Apr;35(1):29-39

<sup>7</sup> Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403

<sup>8</sup> Feldman M, Friedman L.S, Brandt L.S, Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades Digestivas y hepáticas. Fisiopatología, Diagnóstico y tratamiento. Versión española de la 8ª Edición*. Madrid. Elsevier España. 2008. 2759-2810

<sup>9</sup> Bujanda L, Sarasqueta C, Hijona E, Hijona L, Cosme A, Gil I, Elorza JL, Asensio JI, Larburu S, Enríquez-Navascués JM, Jover R, Balaguer F, Llor X, Bessa X, Andreu M, Paya A, Castells A; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Colorectal cancer prognosis twenty years later. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 21;16(7):862-7

<sup>10</sup> Elferink MA, van Steenberghe LN, Krijnen P, Lemmens VE, Rutten HJ, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Karim-Kos HE, de Vries E, Siesling S; Working Group Output of the Netherlands Cancer Registry.. Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy, 1989-2006. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1421-9

<sup>11</sup> Montoro MA, García JC. *Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología*. Editorial Grupo CTO. AEG. Madrid. 2016.551-563

- 
- <sup>12</sup> Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5149-57
- <sup>13</sup> Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyuu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol*. 1994 Oct;47(10):880-5
- <sup>14</sup> Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2088-100
- <sup>15</sup> Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D; European Society of Gastrointestinal Endoscopy.. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013 Oct;45(10):842-51
- <sup>16</sup> Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, Jover R, Schmiegel W, Lambert R, Pox C; International Agency for Research on Cancer.. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-- Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE151-63. Epub 2012 Sep 25
- <sup>17</sup> Jover R, Dekker E. Surveillance after colorectal polyp removal. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Dec;30(6):937-948. Review
- <sup>18</sup> Macrae FA, Goldberg RM, Lipman TO, Savarese DMF. Colorectal Cancer: epidemiology, risk factors and protective factors. Uptodate®. Wolters Kluwer. Actualizado 3 Abril 2017
- <sup>19</sup> Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, Cosme A, Muñoz C, Sánchez A, Martín C, Tito L, Piñol V, Castells A, Llor X, Xicola RM, Pons E, Clofent J, de Castro ML, Cuquerella J, Medina E, Gutierrez A, Arenas JI, Jover R; EPICOLON Group.. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1714-8
- <sup>20</sup> Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4 .Barcelona, Spain. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; Edita: Elsevier España, S.L. Barcelona Marzo 2009
- <sup>21</sup> Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):216-27. Epub 2005 Dec 9. Review
- <sup>22</sup> Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, Hopper JL. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006 Feb;59(2):114-24. Review
- <sup>23</sup> Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919-32. Review



- 
- <sup>24</sup> Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):424-5
- <sup>25</sup> Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453-6
- <sup>26</sup> Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):261-8
- <sup>27</sup> Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi73-80
- <sup>28</sup> Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology.; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):209-17
- <sup>29</sup> Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodríguez-Moranta F, Payá A, Jover R, Bessa X; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association.. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005 Apr 27;293(16):1986-94
- <sup>30</sup> Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT; CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2081-7
- <sup>31</sup> Balaguer F, Bujanda L, Herráiz M, Jover R, Pellisé M. Guía práctica para la consulta de alto riesgo de tumores digestivos, Temis Medical S.L. Barcelona 2014
- <sup>32</sup> Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, Wenstrup RJ, Syngal S. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012 Aug 1;308(5):485-92
- <sup>33</sup> Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2013 Jun;77(6):858-71

- 
- <sup>34</sup> East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN, Leedham SJ, Phull PS, Rutter MD, Shepherd NA, Tomlinson I, Rees CJ. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017 Apr 27
- <sup>35</sup> Hovde Ø, Høivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Småstuen MC, Moum BA. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 2017 May 1;11(5):571-577
- <sup>36</sup> Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb 2
- <sup>37</sup> Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO.. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):945-65
- <sup>38</sup> Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724-9. Review
- <sup>39</sup> Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;10(6):639-45
- <sup>40</sup> Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 7;14(25):3937-47. Review
- <sup>41</sup> Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46 Suppl 1:1-5
- <sup>42</sup> Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Mar;17(3):802-8
- <sup>43</sup> Lee SE, Jo HB, Kwack WG, Jeong YJ, Yoon YJ, Kang HW. Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms in young adults in a screening population. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 14;22(10):2981-92
- <sup>44</sup> Glinghammar B, Rafter J. Colonic luminal contents induce cyclooxygenase 2 transcription in human colon carcinoma cells. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(2):401-10
- <sup>45</sup> Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2657-64
- <sup>46</sup> Carr PR, Jansen L, Walter V, Kloor M, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M. Associations of red and processed meat with survival after colorectal

---

cancer and differences according to timing of dietary assessment. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jan;103(1):192-200

<sup>47</sup> Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer.* 2008;60(2):131-44

<sup>48</sup> Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 4;93(7):525-33

<sup>49</sup> Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Larsson SC, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 3;99(19):1471-83

<sup>50</sup> Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):16-20

<sup>51</sup> Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):559S-569S. Review

<sup>52</sup> Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Hartman AM, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA.* 2005 Dec 14;294(22):2849-57

<sup>53</sup> Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Thompson FE. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1353-60

<sup>54</sup> Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1015-22

<sup>55</sup> Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer.* 2008;122:1690-4

<sup>56</sup> Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:179-94

<sup>57</sup> Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007;32:210-6

<sup>58</sup> Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):31-41

- 
- <sup>59</sup> Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1741-50
- <sup>60</sup> Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 15;24(2):281-91. Review
- <sup>61</sup> Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Muskovitz A, Kato I, Young A, Hubbell FA, Prentice RL. Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):3983-90. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):2063
- <sup>62</sup> Meyskens FL Jr, McLaren CE, Pelot D, Fujikawa-Brooks S, Carpenter PM, Hawk E, Kelloff G, Lawson MJ, Kidao J, McCracken J, Albers CG, Ahnen DJ, Turgeon DK, Goldschmid S, Lance P, Hagedorn CH, Gillen DL, Gerner EW. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008 Jun;1(1):32-8
- <sup>63</sup> De Vries E, Soerjomataram I, Lemmens VE, Coebergh JW, Barendregt JJ, Oenema A, Møller H, Brenner H, Renehan AG. Lifestyle changes and reduction of colon cancer incidence in Europe: A scenario study of physical activity promotion and weight reduction. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(14):2605-16
- <sup>64</sup> Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765-78
- <sup>65</sup> Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):388-95
- <sup>66</sup> Wallace K, Grau MV, Ahnen D, Snover DC, Robertson DJ, Mahnke D, Gui J, Barry EL, Summers RW, McKeown-Eyssen G, Haile RW, Baron JA. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Aug;18(8):2310-7
- <sup>67</sup> Buchanan DD, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, English DR, Walsh MD, Clendenning M, McKeone DM, Walters RJ, Roberts A, Pearson SA, Pavluk E, Hopper JL, Gattas MR, Goldblatt J, George J, Suthers GK, Phillips KD, Woodall S, Arnold J, Tucker K, Muir A, Field M, Greening S, Gallinger S, Perrier R, Baron JA, Potter JD, Haile R, Frankel W, de la Chapelle A, Macrae F, Rosty C, Walker NI, Parry S, Young JP. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One*. 2010 Jul 16;5(7):e11636
- <sup>68</sup> Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, LeMarchand L, Lindor NM, Campbell PT, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Frazier ML, Amos CI. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 15;16(4):1331-9
- <sup>69</sup> Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer

---

risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958-72

<sup>70</sup> Walter V, Jansen L, Ulrich A, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Alcohol consumption and survival of colorectal cancer patients: a population-based study from Germany. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jun;103(6):1497-506

<sup>71</sup> Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1548-61

<sup>72</sup> Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010 Jan;11(1):19-30

<sup>73</sup> Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):556-65

<sup>74</sup> Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol biochem*. 2008 Feb;114(1):63-70

<sup>75</sup> Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM, Campbell PT. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):53-9

<sup>76</sup> Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.. [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición]. *Endocrinol Nutr*. 2013 Oct;60(8):457.e1-457.e15

<sup>77</sup> Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Dec 1;102(23):1760-70

<sup>78</sup> Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Sita A, Tagliacozzo S. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today*. 1996;26(2):101-4

<sup>79</sup> Chan AO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DC, Tong T, Ng FH, Wong SY, Hui WM, Chan CK, Lai KC, Cheung TK, Chan P, Wong G, Yuen MF, Lau YK, Lee S, Szeto ML, Wong BC, Lam SK. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1412-9

<sup>80</sup> Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*. 1982 Jul;69(7):414-6

<sup>81</sup> Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Jan-Jun;23(1-2):11-27. Review

<sup>82</sup> Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, Alenda C, Payá A, Jover R. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2012 May 28;18(20):2452-61

- 
- <sup>83</sup> Ayuso ML, Grávalos C, Cámara JC, Garcia R, Cortés-Funes H, Morillas J, Pérez-Escutia MA, Pérez-Regadera J, Ruiz A. Guía Clínica, Diagnóstico y tratamiento Carcinoma colorrectal. 2007, Oncosur: Grupo de Trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Edita: Fundación Médica Mutua Madrileña. Madrid 2007
- <sup>84</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30
- <sup>85</sup> Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum*. 1996 Mar;39(3):329-34. Review
- <sup>86</sup> Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg*. 1984 Mar;147(3):330-3
- <sup>87</sup> Compton CC, Tanabe KK, Savarese DMF. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Uptodate®. Wolters Kluwer. Actualizado 23 Marzo 2017
- <sup>88</sup> Tang LH, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Halling KC, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Washington K, Compton CC, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum, Disponible en: [www.cap.org](http://www.cap.org), Cancer Protocol Templates, Citado 19 Junio 2017
- <sup>89</sup> Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer*. 2007 Nov;43(17):2467-78. Epub 2007 Oct 10. Review
- <sup>90</sup> Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):510-21. Review
- <sup>91</sup> Macrae FA, Bendell J, Tanabe KK, Savarese DMF, Grover S, Clinical presentation, diagnosis and staging of colorectal cancer. Uptodate®, Wolters Kluwer, Actualizado 17 Abril 2017
- <sup>92</sup> Rodríguez-Bigas MA, Grothey A, Tanabe KK, Goldberg RM, Savarese DMF. Overview of the management of primary colon cancer. Uptodate®. Wolters Kluwer. Actualizado 10 Enero 2017
- <sup>93</sup> Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group.. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi81-8
- <sup>94</sup> Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group.. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72
- <sup>95</sup> Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P,

---

Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422

<sup>96</sup> Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2479-516

<sup>97</sup> Jansen L, Koch L, Brenner H, Arndt V. Quality of life among long-term ( $\geq 5$  years) colorectal cancer survivors--systematic review. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(16):2879-88

<sup>98</sup> Brenner H, Jansen L, Ulrich A, Chang-Claude J, Hoffmeister M. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7(28):44695-44704

<sup>99</sup> Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1106-14

<sup>100</sup> Vermeer NC, Snijders HS, Holman FA, Liefers GJ, Bastiaannet E, van de Velde CJ, Peeters KC. Colorectal cancer screening: Systematic review of screen-related morbidity and mortality. *Cancer Treat Rev*. 2017 Mar;54:87-98

<sup>101</sup> European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group., von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo Cancela M, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Faulds Wood L, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Má dai S, Marinho J, Mauček Zakotnik J, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtui L, Peris Tuser M, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9

<sup>102</sup> Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO.. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5313-27

- 
- <sup>103</sup> Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003 Apr;39(6):718-27. Review
- <sup>104</sup> Doubeni C, Lamont JT, Elmore JG, Melin JA. Screening for colorectal Cancer: strategies in patients at average risk. *Uptodate*®, Wolters Kluwer, Actualizado 2 Febrero 2017
- <sup>105</sup> Bujanda L, Lanás Á, Quintero E, Castells A, Sarasqueta C, Cubiella J, Hernandez V, Morillas JD, Perez-Fernández T, Salas D, Andreu M, Carballo F, Bessa X, Cosme A, Jover R; COLONPREV Study Investigators.. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):683-9
- <sup>106</sup> Cubiella J, Castells A, Andreu M, Bujanda L, Carballo F, Jover R, Lanás Á, Morillas JD, Salas D, Quintero E; COLONPREV study investigators.. Correlation between adenoma detection rate in colonoscopy- and fecal immunochemical testing-based colorectal cancer screening programs. *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):255-260
- <sup>107</sup> Alvarez-Urturi C, Andreu M, Hernandez C, Perez-Riquelme F, Carballo F, Ono A, Cruzado J, Cubiella J, Hernandez V, Mao CG, Perez E, Salas D, Andrés M, Bujanda L, Portillo I, Sarasqueta C, Quintero E, Morillas JD, Lanás A, Sostres C, Augé JM, Castells A, Bessa X; COLONPREV study investigators.. Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis*. 2016 May;48(5):542-51
- <sup>108</sup> Jover R, Herráiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, Campo R, Carreño R, Castells A, Cubiella J, García-Iglesias P, Hervás AJ, Menchén P, Ono A, Panadés A, Parra-Blanco A, Pellisé M, Ponce M, Quintero E, Reñé JM, Sánchez del Río A, Seoane A, Serradesanferm A, Soriano Izquierdo A, Vázquez Sequeiros E; Spanish Society of Gastroenterology.; Spanish Society of Gastrointestinal Endoscopy Working Group.. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2012 Apr;44(4):444-51
- <sup>109</sup> Quintero E, Alarcón-Fernández O, Jover R. Colonoscopy quality control as a requirement of colorectal cancer screening. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;36(9):597-605
- <sup>110</sup> Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut*. 2012 Nov;61(11):1525-32
- <sup>111</sup> Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 Pt 2):620-5
- <sup>112</sup> Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):709-17
- <sup>113</sup> Jover R, Zapater P, Bujanda L, Hernández V, Cubiella J, Pellisé M, Ponce M, Ono A, Lanás A, Seoane A, Marín-Gabriel JC, Chaparro M, Cacho G, Herreros-de-Tejada A,



---

Fernández-Díez S, Peris A, Nicolás-Pérez D, Murcia O, Castells A, Quintero E; COLONPREV Study Investigators.. Endoscopist characteristics that influence the quality of colonoscopy. *Endoscopy*. 2016 Mar;48(3):241-7

<sup>114</sup> Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):709-17

<sup>115</sup> Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B, Stock C. Men with negative results of guaiac-based fecal occult blood test have higher prevalences of colorectal neoplasms than women with positive results. *Int J Cancer*. 2014 Jun 15;134(12):2927-34

<sup>116</sup> Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2576-94. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):545. *JAMA*. 2016 Oct 4;316(13):1412

<sup>117</sup> Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):697-706

<sup>118</sup> De Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, van Leerdam ME, Essink-Bot ML, Fockens P, Kuipers EJ, Stoker J, Dekker E. Reasons for participation and nonparticipation in colorectal cancer screening: a randomized trial of colonoscopy and CT colonography. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1777-83

<sup>119</sup> Recomendaciones del Panel Nacional de Expertos para planificación y puesta en marcha de programas organizados de base demográfica para la prevención del cáncer de colon y recto. Murcia, Spain; Consejería de Sanidad y Consumo 2008

<sup>120</sup> Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M; Network of Spanish Cancer Screening Programmes (Red de Programas Espanoles de Cribado de Cancer). Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii43-51

<sup>121</sup> Borràs JM, Colomer C, Soria P, López R. Priorities for cancer control in Spain. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii111-114

<sup>122</sup> [www.cribadocancer.es](http://www.cribadocancer.es) (Red de Programas Españoles de cribado de Cancer). consultado 16 Junio 2017

<sup>123</sup> Salas D., Jefa de Servicio, Promoción y Prevención en el Entorno Sanitario, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana. Situación actual del Cribado en España: Implantación e indicadores. XX Reunión anual. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Zaragoza 17-19 Mayo 2017. Cesión de las diapositivas de su exposición durante la reunión

- 
- <sup>124</sup> Perez E., Jefa de Servicio, Promoción y Prevención en el Entorno Sanitario, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana. Situación actual del Cribado en España: Implantación e indicadores. XIX Reunión Anual Red de Programas de Cribado de de Cáncer. Lanzarote 11-13 Mayo 2016. Cesión de las diapositivas de su exposición durante la reunión.
- <sup>125</sup> Nolte E, Mc Kee M. Does healthcare save lives? Avoidable mortality revisited. London: The Nuffield Trust;2004
- <sup>126</sup> Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009 Nov-Dec;59(6):366-78
- <sup>127</sup> Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2011 Jul 1;129(1):180-91
- <sup>128</sup> International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012. Estimation Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. Disponible en [www.globocan.iarc](http://www.globocan.iarc). Consultado 28/5/2017
- <sup>129</sup> Ribes J, Navarro M, Clèries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, Peris M, Fernández E, Borràs JM. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;21(1):92-100
- <sup>130</sup> Etxeberria J, Ugarte MD, Goicoa T, Militino AF. Age- and sex-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer mortality in Spain (1975-2008). *Popul Health Metr.* 2014 Jul 10;12:17
- <sup>131</sup> Garcia J.B. Temario Normativa OPE Comunidad Valenciana, Curso Intensivo Atención Primaria Asturias, Edición 2009. Actividades docentes y médicas.SL.(pag 16, 51)
- <sup>132</sup> Rueda S. Health inequalities among older adults in Spain: the importance of gender, the socioeconomic development of the region of residence, and social support. *Womens Health Issues.* 2012 Sep;22(5):e483-90.
- <sup>133</sup> Font-Ribera L, García-Continente X, Davó-Blanes MC, Ariza C, Díez E, García Calvente Mdel M, Maroto G, Suárez M, Rajmil L; Grupo de Determinantes Sociales de la Sociedad Española de Epidemiología.. [The study of social inequalities in child and adolescent health in Spain]. *Gac Sanit.* 2014 Jul-Aug;28(4):316-25
- <sup>134</sup> Reques L, Miqueleiz E, Giráldez-García C, Santos JM, Martínez D, Regidor E. Geographic Patterns of Mortality and Socioeconomic Inequalities in Mortality in Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2015 Apr;89(2):137-47
- <sup>135</sup> García-Pérez MA, Amaya C, López-Giménez MR, Otero A. Physicians' geographical distribution in Spain and its evolution during the period 1998-2007. *Rev Esp Salud Publica.* 2009 Mar-Apr;83(2):243-55
- <sup>136</sup> Nolasco A, Quesada JA, Moncho J, Melchor I, Pereyra-Zamora P, Tamayo-Fonseca N, Martínez-Beneito MA, Zurriaga O. Trends in socioeconomic inequalities in amenable mortality in urban areas of Spanish cities, 1996-2007. *BMC Public Health.* 2014 Apr 1;14:299
- <sup>137</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comisión para reducir las desigualdades sociales en salud en España. Avanzando hacia la equidad. Propuestas de

---

políticas e intervenciones para reducir las desigualdades sociales en salud en España. Madrid 2015

<sup>138</sup> CIE 9 MC, Clasificación internacional de enfermedades, 9ª Revisión modificación clínica, 9º edición Enero 2014, Informes y estadísticas sanitarias 2013, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, (citado 20 Mayo 2017) Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC\\_2014\\_def\\_accesible.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf)

<sup>139</sup> CIE 10 ES, Clasificación internacional de enfermedades, Volumen 1 Diagnóstico, 10ª Revisión modificación clínica, 10º edición Enero 2016, Informes y estadísticas sanitarias 2016, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, (citado 20 Mayo 2017) Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES\\_DIAGNOSTICOS.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_DIAGNOSTICOS.pdf)

<sup>140</sup> INE, Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es). Citado 20 Mayo 2017

<sup>141</sup> Melchor I, Martínez P, Valero S, Salinas M, Zurriaga O, Vanaclocha H. Análisis de la Mortalidad por Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana 2012. Monografías Sanitarias. Serie F (Estadísticas). Num 39. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Responsable de la Edición: Dirección General de Salud Pública. Subdirección de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Registro de la Mortalidad de la Comunidad Valenciana

<sup>142</sup> Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Suárez B, Lope V, Llácer A, López-Abente G. Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information. *Gac Sanit.* 2006 Dec;20 Suppl 3:42-51

<sup>143</sup> Reynolds DL, Nguyen VC, Clarke EA. Reliability of cancer mortality statistics in Ontario: a comparison of incident and death diagnoses, 1979-1983. *Can J Public Health.* 1991 Mar-Apr;82(2):120-6

<sup>144</sup> Estadísticas de población a nivel regional [citado 4 Abr 2016]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>

<sup>145</sup> Epidat 4: Ayuda de Ajuste de tasas. Octubre 2014. Disponible en <http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1895>. Citado 5 Junio 2017

<sup>146</sup> Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, Boer R, Winawer SJ, Habbema JD, Zauber AG. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer.* 2006 Oct 1;107(7):1624-33

<sup>147</sup> Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29

<sup>148</sup> Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, de los Santos I, Chaso M, Fernández E. Trends in principal cancer risk factors in Spain. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii37-42

---

<sup>149</sup> López-Abente G, García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Boldo E, Ramis R. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*. 2012 Aug 1;12:589

<sup>150</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. [citado 17 junio 2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/PatronesMortalidadEspana2014.1.pdf>

<sup>151</sup> Moreno-Iribas C, Guevara M, Díaz-González J, Álvarez-Arruti N, Casado I, Delfrade J, et al. Exhaustividad de la estadística de mortalidad de Navarra. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87:651–7

