



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Tesis doctoral

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PULMÓN EN ESPAÑA, EN LOS AÑOS 1998-2013”

Doctoranda: D^a ASUNCIÓN JUÁREZ MARROQUÍ

Directores:

Prof. D. VICENTE GIL GUILLÉN

Prof^a. D^a. M. CONCEPCIÓN CARRATALÁ MUNUERA

2017



D. Vicente Gil Guillén y Dña. Concepción Carratalá Munuera,
como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PULMÓN EN ESPAÑA, EN LOS AÑOS 1998-2013”** realizado por Dña. Asunción Juárez Marroquí 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 4 de Julio de
2017

Fdo. Dr. D. Vicente Gil Guillén

Director

Tesis Doctoral

Fdo. Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera

Directora

Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



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
**“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER
DE PULMÓN EN ESPAÑA, EN LOS AÑOS 1998-2013”** presentado por Dña.
Asunción Juárez Marroquí, bajo la dirección del Dr. D. Vicente Gil Guillén y
Dña. Concepción Carratalá Munuera

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 4 de Julio de 2017.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



*Dedicada a mi familia,
por su apoyo incondicional.*





AGRADECIMIENTOS

Escribo esta tesis en uno de los momentos de inflexión de mi vida profesional, cuando tras 10 años de intenso trabajo y dedicación en el Hospital de Elda, he cambiado de centro con la intención de seguir de aprendiendo y creciendo en experiencias en una profesión que adoro.

No puedo más que dar las gracias a todo aquél que hasta la fecha me ha acompañado, porque he tenido la suerte de estar rodeada de grandes profesionales y mejores personas, que me han guiado desde mi primera guardia, comité tras comité, consulta tras consulta.

Comenzando con mi primer hospital, el Consorcio Hospital Universitario de Valencia, donde comencé a valorar la importancia del equipo, del compartir experiencias, pacientes, sesiones y noches sin dormir. Dónde empecé a sentirme médico, y dónde me di cuenta de la profesión tan especial que había elegido.

Del Hospital de Elda no puedo más que decir que lo convertí en mi hogar. Tras 10 años de dedicación, donde siempre he sentido confianza y compañerismo, siempre estaré agradecida a su incansable jefa de servicio, Cristina Llorca, y a un servicio, que aunque caracterizado por su variabilidad, siempre ha contado con excelentes profesionales y personas. No puedo no mencionar, a mi eterna compañera y amiga, Sonia Maciá, y a mi querida vecina y amiga Mar Llorente, por su confianza, apoyo y cariño. Y no puedo olvidar a cirujanos, radiólogos, internistas, cardiólogos, neumólogos, patólogos... que engrandecen el término de colaboración multidisciplinar, porque realmente con ellos, sí era posible.

Mi más sincero agradecimiento a mi nuevo servicio de oncología del Hospital de San Juan y Marina Baixa; a su jefa de servicio, Nieves Diaz, por darme la oportunidad del cambio en un momento en que realmente lo necesitaba, y a todos y cada uno, por su recibimiento y apoyo.

Por supuesto, no puedo olvidar a mis co-directores de tesis, Vicente Gil y Concepción Carratalá, y a Jose Antonio Quesada, estadístico, sin los que este proyecto sé que no habría sido posible, tanto por su trabajo y conocimientos, como por su confianza. Como Vicente siempre me decía..."ten fe".

Y por último, de una manera muy especial, gracias a todos mis pacientes. Son sin duda de los que más aprendo.





ÍNDICE



ÍNDICE	11
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. HISTORIA DEL TABACO.....	17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.2.1.Perspectiva mundial.....	21
1.2.2.Datos en España.....	22
1.3. FACTORES DE RIESGO.....	26
1.4. DIAGNÓSTICO PRECOZ.....	30
1.5. DIAGNÓSTICO.....	33
1.5.1.Recomendaciones generales.....	33
1.5.2.Clínica.....	34
1.5.3.Importancia del estadiaje.....	34
1.5.4.Nódulo pulmonar solitario.....	36
1.5.5.Estadificación del mediastino.....	40
1.5.6.Diagnóstico histológico y molecular.....	44
1.5.7.Evaluación de respuesta.....	51
1.6. TRATAMIENTO.....	54
1.6.1.CIRUGÍA TORÁCICA.....	54
1.6.1.1. Evaluación del riesgo para cirugía torácica.....	54
1.6.1.2. Técnicas quirúrgicas.....	56
1.6.2.RADIOTERAPIA.....	57
1.6.2.1. Nuevas técnicas de tratamiento	57
1.6.2.2. Indicaciones de tratamiento.....	58
1.6.3.QUIMIOTERAPIA.....	59
1.6.3.1. Tratamiento adyuvante.....	59
1.6.3.2. Tratamiento neoadyuvante.....	60
1.6.3.3. Tratamiento radical concomitante con radioterapia.....	60
1.6.3.4. Tratamiento paliativo.....	61
1.6.4.TRATAMIENTOS DIANA.....	62
1.6.4.1. Dirigidos a EGFR.....	62
1.6.4.2. Dirigidos a ALK.....	63
1.6.4.3. Dirigidos a Ros1.....	63
1.6.5.INMUNOTERAPIA.....	64
1.6.6. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR.....	66
1.7. SEGUIMIENTO.....	67
1.8. PRONÓSTICO.....	67
1.9. MORTALIDAD EVITABLE.....	67
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	69
3. HIPÓTESIS.....	73
4. OBJETIVOS.....	77
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	81
6. RESULTADOS.....	89
6.1 Resultados generales de Tasas Ajustadas por Edad y Porcentaje de Cambio Anual.....	91
6.2 Resultados por Comunidades Autónomas.....	91
6.2.1 Varón.....	91
6.2.1.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional.....	93
6.2.1.2 Análisis de los APC.....	94

6.2.1.3 Análisis año por año.....	95
6.2.2 Mujer.....	96
6.2.2.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional.....	97
6.2.2.2 Análisis de los APC.....	98
6.2.2.3 Análisis año por año.....	99
6.3 Resultados por provincias.....	100
6.3.1 Varón.....	100
6.3.1.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional.....	102
6.3.1.2 Análisis de los APC.....	103
6.3.2 Mujer.....	104
6.3.2.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional.....	106
6.3.2.2 Análisis de los APC.....	107
7. DISCUSIÓN.....	109
7.1. Discusión metodológica de los resultados.....	111
7.2. Interpretación de nuestros resultados.....	111
7.3 Análisis de la distribución geográfica de las tendencias de mortalidad en España.....	112
7.4 Análisis de las tendencias de mortalidad del cáncer de pulmón a nivel mundial.....	115
7.5 Comparación con otros estudios.....	117
7.6 Explicación de las tendencias encontradas según análisis de los factores de riesgo...	119
7.6.1 Tabaco.....	119
7.6.2 Otros factores de riesgo.....	125
7.7 Limitaciones del estudio.....	125
7.8 Líneas de investigación.....	126
8. CONCLUSIONES.....	127
9. BIBLIOGRAFÍA.....	131
10. ANEXOS.....	43



1. INTRODUCCIÓN



1.1 HISTORIA DEL TABACO

La historia del cáncer de pulmón va irremediabilmente unida a la historia del tabaco: su descubrimiento, expansión y tardía regulación.(1)

El hombre fumaba tabaco desde mucho antes del descubrimiento de América. El tabaco era utilizado en rituales religiosos y se le concedían poderes mágicos en el continente americano.

Etimológicamente, el vocablo maya CIKAR que significaba FUMAR se asignó al CIGARRO o CIGAR y el TOBAGO o utensilio en forma de "Y" con el que lo aspiraban lo asignaron a la propia planta de TABACO, lo cual se puede leer en las crónicas de Gonzalo Fernández de Oviedo.

Dentro de la historia del tabaco los españoles tienen una gran repercusión, porque fueron los que dieron a conocer el tabaco en Europa. La versión más aceptada se basa en el análisis de las crónicas del viaje del descubrimiento. Éstas afirman que fueron los propios compañeros de Cristóbal Colón, Rodrigo de Jerez y Luís de Torres, quienes observaron por primera vez a la población nativa hacer uso de la aromática hoja de tabaco.

Rodrigo de Jerez, vuelve a la península a bordo de la carabela La Niña, trayendo consigo el hábito de fumar, que enseña enseguida a sus vecinos Ayamontinos. El humo que echaba por la boca y nariz asustó a los habitantes de esta localidad, que acusan a Rodrigo de Jerez de brujería, diciendo que "sólo el diablo podía dar a un hombre el poder de sacar humo por la boca". Llegando estas noticias al Tribunal de la Inquisición, lo encarcela por este rito endemoniado. Sin embargo, cuando siete años después Rodrigo de Jerez es puesto en libertad, esa insólita costumbre ya estaba bien vista y se extendía irremediabilmente por toda Europa.

La planta de tabaco, junto con otros muchos productos descubiertos en el Nuevo Continente, se difundieron por todo el mundo con una gran rapidez. El tabaco en concreto siempre estuvo rodeado de una impronta mágico-religiosa y de distinción social, consecuencia directa del uso propio que los mismos indígenas hacían de ella en sus ceremonias y rituales.

Como otros remedios medicinales de aquella época, el tabaco tuvo una evolución similar, con tres periodos diferenciados:

- En una primera etapa, se usa y aplica de forma profusa para combatir multitud de dolencias. Se presentó como la panacea a todas estas dolencias. Dura hasta mediados del siglo XVII.
- En una segunda etapa, se produce una gran estabilidad. Hay desconcierto con los efectos terapéuticos contradictorios que presentaba el uso de la planta de tabaco de forma continuada. Esta etapa duraría hasta finales del siglo XVII.
- Finalmente en una tercera etapa, las propiedades curativas que se presuponían comienzan un rápido declive, y coincidiendo con ello es cuando penetra con fuerza su uso más conocido y popular, el del placer, aprovechando su efecto narcótico. La sensación de agrado y bienestar es lo que mueve al europeo a consumir tabaco. De esta forma el consumo de tabaco (fumar), poco a poco se va imponiendo con un sentido social mucho más amplio e intenso, sin duda más popular, y cada vez menos ritual y solemne, que finalmente se hace y se convierte en hábito, imponiéndose como moda que reforzaba los vínculos sociales. Esta etapa comienza al principio del siglo XVIII.

Y ya en el siglo XVIII el tabaco se cultivaba en todo el mundo. La mayor parte de los gobiernos europeos establecieron monopolios lucrativos estatales para su gestión.

A partir del siglo XIX, a causa de los cambios sociales y tecnológicos de la época, se dio un cambio revolucionario a este producto, para poderlo producir y vender de forma masiva, ya que hasta entonces la elaboración del tabaco había sido un proceso artesanal y exclusivo de élites y clases altas.

En 1875 los empresarios de Richmond (Virginia) Lewis Ginter y John Allen fundaron Allen & Ginter Tobacco Factory, y convocan un concurso público con un premio de 75.000 dólares a quien inventara una máquina con capacidad para elaborar miles de cigarrillos al día. El concurso lo gana un estudiante universitario, James Bonsack, que dejó sus estudios para dedicarse de lleno a inventar una máquina para fabricar de forma automatizada los cigarrillos de tabaco. Lo consigue tras 5 años. Este invento transformaría radicalmente la fabricación de cigarrillos y su comercialización a gran escala más adelante. James Buchanan Duke adquirió los derechos de la máquina automática de cigarros inventada por James Bonsack, y de esta forma se convirtió en el primer fabricante que consiguió elaborar miles de cigarrillos al día (unos 12.000 a la hora).

Con la producción masiva de cigarrillos mecanizados, comienzan las grandes campañas publicitarias para comercializarlos.



Un importante punto de inflexión en la expansión fue la primera guerra mundial, durante la cual se entregaron cigarrillos a los soldados como parte de las raciones. Se creía ampliamente que estos relajaban la mente y calmaban el espíritu. Así, la Cruz Roja repartió cigarrillos y los soldados de infantería que regresaron de Europa ayudaron a difundir el hábito tabaquero entre la población masculina de Estados Unidos.

La actitud de la sociedad en general era permisiva ya que entendía que el tabaco aliviaba tensiones y no tenía efectos nocivos (se desconocían).

En Estados Unidos en 1949 más de la mitad de los hombres eran adictos y casi un tercio de las mujeres también.

En 1950, el científico americano Morton Levin publica el primer artículo científico que vincula la correlación entre el hábito de fumar y cáncer de pulmón.

En 1964 se publica por “Surgeon General’s advisory Committee” un manuscrito donde se evidencia la relación entre el tabaco y el cáncer, así como otras enfermedades (2).

SMOKING *and* HEALTH

REPORT OF THE ADVISORY COMMITTEE
TO THE SURGEON GENERAL
OF THE PUBLIC HEALTH SERVICE



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE
Public Health Service

Sin embargo, estas investigaciones y otras posteriores, sólo supusieron durante años el desarrollo de una conspiración para esconder la evidencia de los peligros del tabaco en relación al cáncer, continuando con una gran campaña publicitaria que promovía su uso. La dificultad siempre ha sido y es, el inmenso poder financiero, y por lo tanto, político, que genera su industria.



No será hasta el siglo XXI cuando se potencian a nivel estatal leyes antitabaco, que están haciendo reducir el número de fumadores en los países más desarrollados, pero que actualmente no pueden controlar lo que ya es una epidemia mundial (el tabaquismo y sus consecuencias de salud).

En España la primera estimación representativa de la prevalencia de fumadores se realizó en 1978 (un 53,9% de los varones y un 16,5% de las mujeres mayores de 8 años fumaban regularmente).

Las 6 Encuestas Nacionales de Salud (ENS) realizadas durante el período 1987-2003 permiten conocer la proporción de “fumadores” en la población adulta. El efecto observado es que las prevalencias en varones y mujeres mayores de 16 años se aproximan (3).

El 31,1% de la población española de 16 años o más (un 37,6% de los varones y el 24,7% de las mujeres) fumaba (fumadores ocasionales más fumadores diarios) en 2003. La prevalencia máxima se alcanzó alrededor de 1975, siendo próxima al 60%. Tras un período de estabilización, este porcentaje ha ido descendiendo desde 1987 tanto en el conjunto de la población, donde la prevalencia descendió un 19,8%, como entre los varones, en quienes se redujo un 31,4%.

Las mujeres se han incorporado al consumo de tabaco más tarde que los varones, condicionadas por factores socioculturales relacionados con su incorporación al mundo laboral y el movimiento de igualdad de derechos, aspecto amplia y hábilmente utilizado por la industria tabacalera. En las mujeres la prevalencia de fumadoras se ha incrementado un 7,9% durante el período 1987-2003. El ascenso se inició alrededor de 1970 y progresó hasta alcanzar una prevalencia máxima del 27,2% en 1995. (4-5)

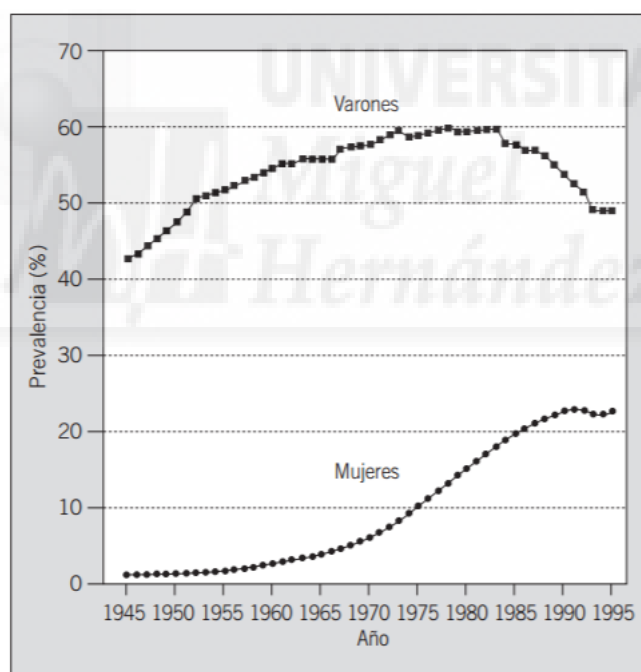


Fig.1 Evolución de la prevalencia (%) del consumo diario de cigarrillos en la población ≥ 16 años. Reconstrucción a partir de encuestas nacionales de salud (5).

Muchos autores definen 4 etapas en la evolución del tabaquismo, que indirectamente, nos explican la evolución temporal del cáncer de pulmón (6-7)

- En una primera etapa, el hábito de fumar era infrecuente en la población y afectaba fundamentalmente a los hombres de los estratos socioeconómicos altos.

- Durante la segunda etapa, el tabaquismo en los hombres va aumentando hasta superar el 50% y su magnitud es similar en los distintos grupos socioeconómicos o quizá algo superior en los grupos socioeconómicos altos. La difusión del tabaquismo en las mujeres se retrasa entre 10 y 20 años con respecto a los hombres y es adoptado en primer lugar por las mujeres de los estratos socioeconómicos altos.
- Durante la tercera etapa, el tabaquismo en los hombres desciende hasta el 40% debido a que disminuye el consumo de tabaco sobre todo en los hombres de los grupos socioeconómicos altos y en los hombres de edad media y mayores, muchos de los cuales han pasado a ser exfumadores. En esta etapa, las mujeres alcanzan su techo de prevalencia de fumadoras con el 35-45%, si bien la prevalencia es muy baja en las mayores de 60 años. Al final de esta etapa se inicia el descenso del tabaquismo en las mujeres.
- Finalmente, en la cuarta etapa, el tabaquismo desciende lentamente, tanto en hombres como en mujeres, y se convierte en un hábito fundamentalmente de los grupos socioeconómicos bajos. En España, al igual que en otros países del sur de Europa, como Francia o Italia, la epidemia del tabaquismo está llegando esa cuarta etapa, que ya se ha observado en otros países del norte de Europa y en algunos estados de América.

Esta evolución en la historia del hábito tabáquico, se ha traducido en una historia paralela, con morfología epidémica, del cáncer de pulmón, siempre teniendo en cuenta un decalaje temporal de aproximadamente 20 años (teniendo en cuenta la latencia de desarrollo del cáncer de pulmón asociado al tabaco). Cabe pensar que el cambio en las tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón en varones y mujeres podría atribuirse a cambios en el patrón de consumo de tabaco.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1 PERSPECTIVA MUNDIAL:

Incidencia:

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo desde hace varias décadas. Se estima que en 2012 ha habido unos 1,8 millones de nuevos casos (12,9% del total), el 58% de las cuales ocurrieron en las regiones menos desarrolladas. Sigue siendo el cáncer más común en los hombres en todo el mundo (1,2 millones, un 16,7% del total) con las tasas de incidencia estandarizada por edad estimadas más altas en Europa central y del Este (53,5 por 100.000) y Asia Oriental (50,4 por 100.000). En particular, las tasas más bajas de incidencia se observan en África central y occidental (2,0 y 1,7 por 100.000, respectivamente).

En las mujeres, las tasas de incidencia son generalmente más bajas y el patrón geográfico es diferente en cada región lo que se explica por las diferencias sociales en la adquisición del hábito tabáquico. Por tanto las tasas estimadas más altas se encuentran en América del Norte (33,8) y el Norte de Europa (23,7) con una tasa relativamente alta en Asia Oriental (19,2) y las más bajas de nuevo en África Occidental y Oriental (1,1 y 0,8).

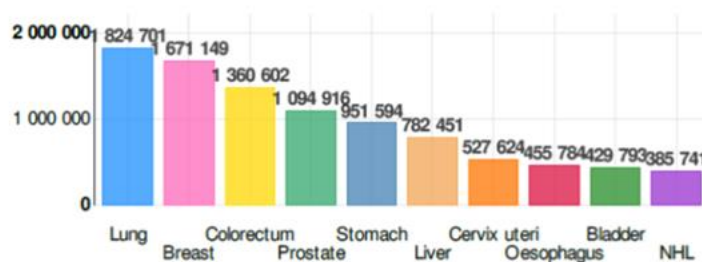


Fig. 2 Extraída de Globocan 2012 (8)

El cáncer de pulmón se desarrolla principalmente en población adulta y especialmente anciana. Más del 60 % de los cánceres de pulmón de Europa, EEUU y pacífico asiático se da en mayores de 65 años. El cáncer de pulmón es infrecuente por debajo de los 40 años y anecdótico por debajo de los 35 años.

Mortalidad:

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en el mundo, se estima que será responsable de casi una de cada cinco muertes (1,59 millones de muertes, el 19,4% del total).

La incidencia y mortalidad son muy parecidas, lo que traduce una tasa de curación muy baja. La supervivencia es de tan solo un 16.8 % que representan los cánceres que logran cirugía en su tratamiento (9).

Debido a su alta letalidad (la proporción global de mortalidad ajustada a incidencia es de 0,87) sin apenas diferencias en las diferentes regiones mundiales.

Globalmente, las regiones mundiales que aportan más incidencia de muertes por cáncer de pulmón son en primer lugar el pacífico asiático y en segundo lugar Europa, lo que demuestra el volumen potencial de población de las zonas respectivas.

La incidencia y mortalidad en mujeres es más alta en las regiones más desarrolladas y menor en las menos desarrolladas, lo que se traduce en un mayor acceso al tabaco en las primeras y en un menor acceso en las segundas. Además, en países desarrollados, desde los años 90 se describe un aumento de mortalidad en la mujer, que algunos autores describen como “la epidemia de cáncer de pulmón en la mujer” (10).

1.2.2 DATOS EN ESPAÑA:

Incidencia:

Las estadísticas españolas reflejan datos muy similares a los europeos (11), solo desmarcándose en el hecho de que es menos frecuente en mujeres, debido a un mayor

retraso en la adquisición del hábito tabáquico. Esto se traduce en una incidencia anual en varones de 27,780 casos nuevos (16.9%) con una mortalidad de 17,430 casos (27.4%) y en mujeres 4,935 casos nuevos (5.7%) con una mortalidad de 3,688 casos (9.4%).

Figura 4.- Incidencia de tumores en España en **varones** en el año 2012. (Porcentajes).

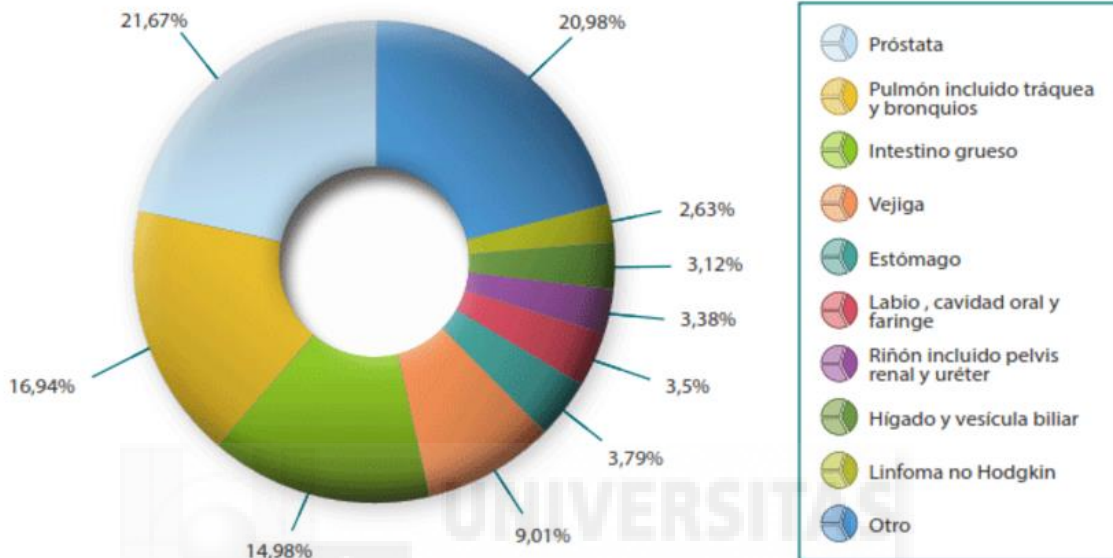


Figura 5.- Incidencia de tumores en **mujeres** España en el año 2012. (Porcentajes).

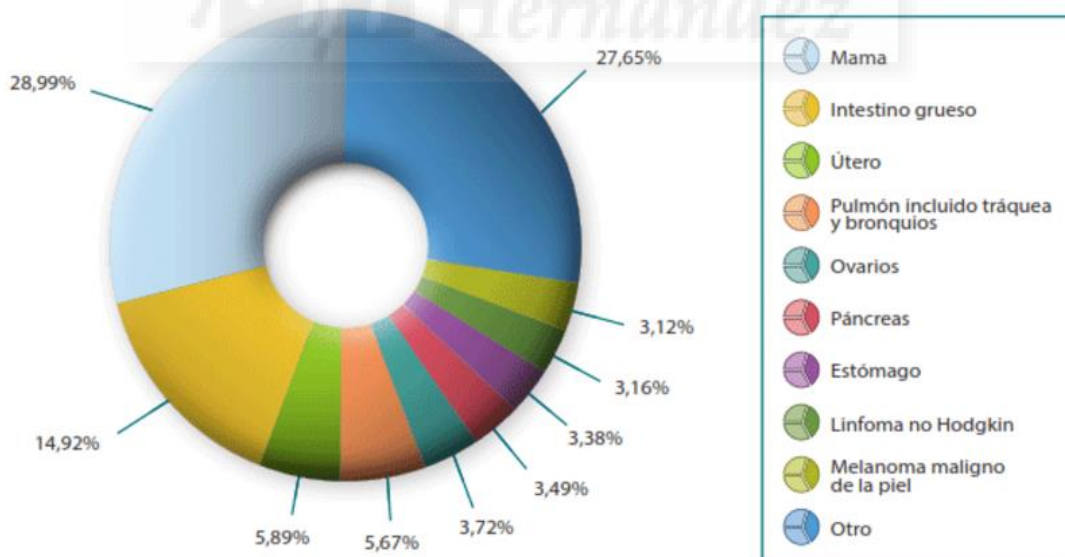


Fig. 3. Incidencia de tumores en España (8)

INCIDENCIA POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Hígado	Estómago

Fig. 4 Incidencia por tumores (9)

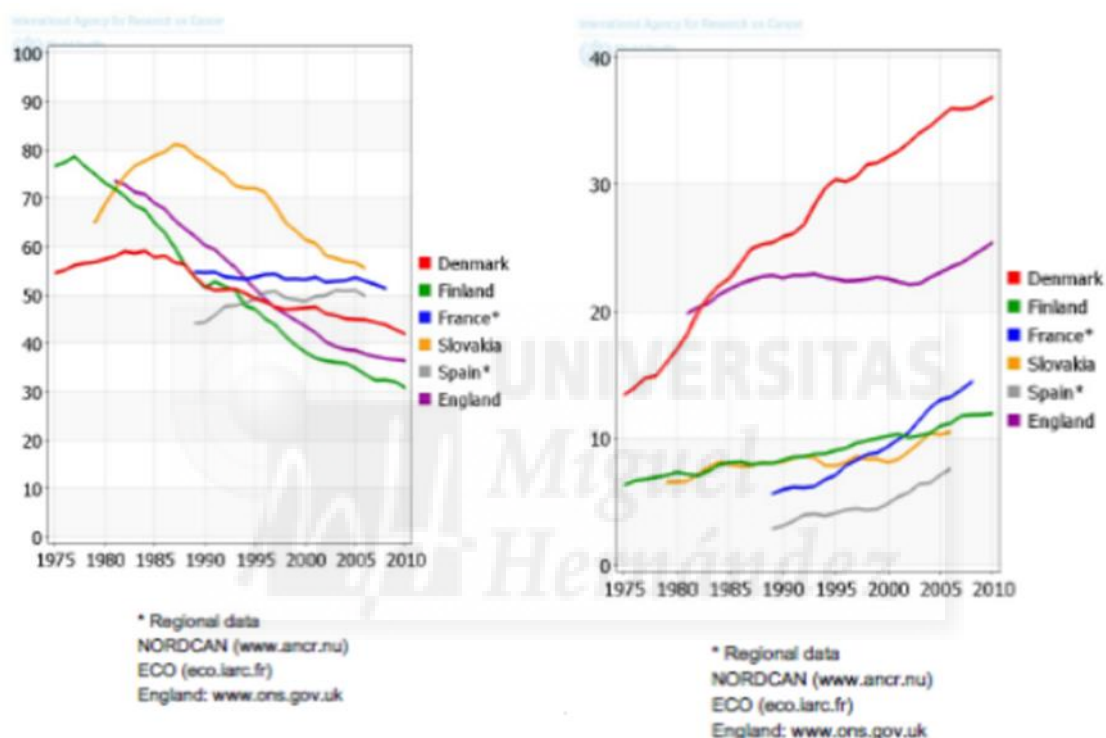
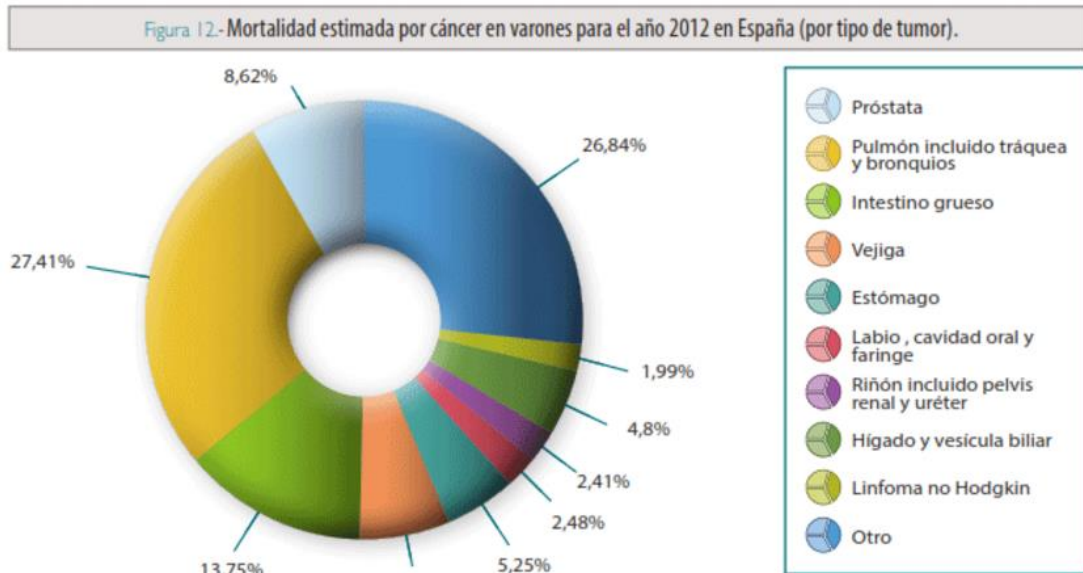


Fig. 5 Imágenes extraídas de GLOBOCAN 2012 (8) en el que se usan diferentes registros en países europeos. A: se observa que la curva de incidencia en varones en España ha alcanzado un plato. B: la curva de incidencia en mujeres está aumentando progresivamente aunque partiendo con menor incidencia que otros países europeos

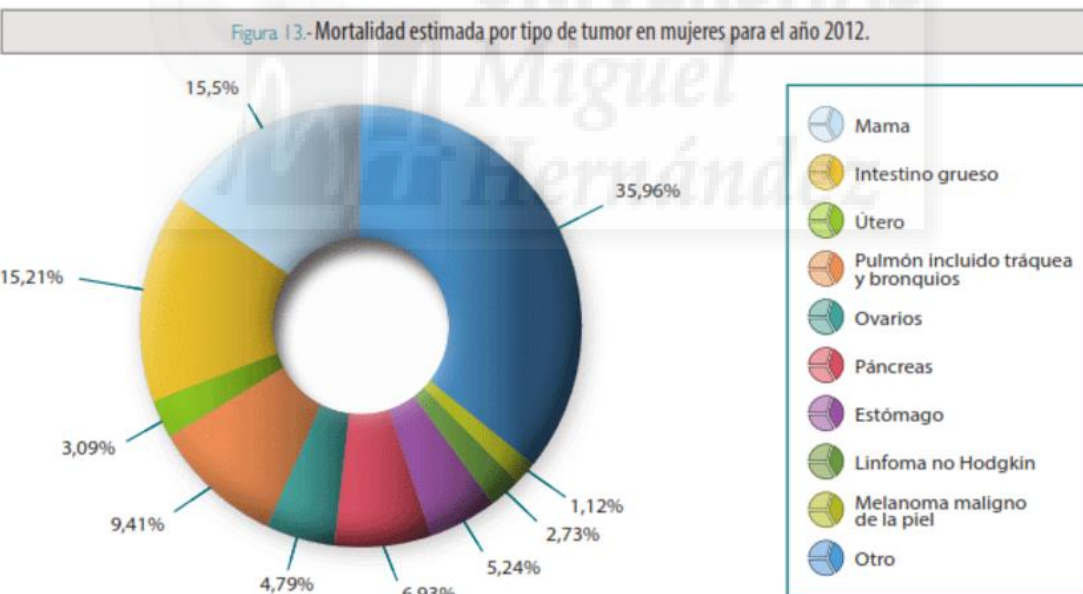
Mortalidad:

De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio en la población general española y la primera causa de muerte en varones en España. En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres en España fueron a causa del cáncer. Más aún, de acuerdo con los datos del INE, la principal causa de muertes en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%).

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el cáncer de colon (14.700 muertes), seguidos a una gran distancia del cáncer de mama (6.075 muertes), cáncer de páncreas (5.720 casos) y de próstata (5.481 muertes).



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

Fig.6 Mortalidad por tumores en España (8)

MORTALIDAD POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón
4º	Páncreas	Vejiga	Páncreas
5º	Próstata	Estómago	Estómago

Fig. 7 Mortalidad por tumores (8)

Sin embargo, y pese a que las cifras de mortalidad son muy elevadas, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado de forma continua en los últimos años en todos los países europeos (en probable relación con los avances en el tratamiento y con el diagnóstico precoz). Por motivos obvios, no disponemos aún en Europa de datos específicos que reflejen los avances terapéuticos producidos en los últimos 5 años, pero probablemente los veamos en análisis posteriores.

En cualquier caso, uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta dado que podemos incidir sobre ello, es que de acuerdo con los datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014, alrededor de un tercio (1/3) de las muertes por cáncer son debidas a causas evitables, incluyendo el tabaco como el factor de riesgo más importante.

1.3 FACTORES DE RIESGO:

TABACO

Es el factor de riesgo más importante. El riesgo relativo de cáncer de pulmón a largo plazo en los fumadores respecto a los no fumadores es 10-30 veces mayor. El riesgo acumulado de cáncer de pulmón entre los muy fumadores llega al 30% en comparación con un riesgo acumulado del 1% de los nunca fumadores (12).

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta tanto con el número de cigarrillos fumados por día, así como el número de años en los que se ha fumado. Otros factores que pueden influir incluyen la edad de inicio del consumo de tabaco, el grado de inhalación, el alquitrán y nicotina de los cigarrillos, y el uso de cigarrillos sin filtro.

Respecto a los cigarrillos electrónicos, aún no disponemos de datos que examinen los efectos a largo plazo en nuestra salud. Aunque es cierto que la cantidad de nicotina inhalada es menor, las consecuencias de la exposición al vapor son desconocidas, y tampoco ha podido reportarse un beneficio o ayuda para el abandono del hábito tabáquico (13).

El porcentaje de cáncer de pulmón causado por el humo del tabaco llega al 82%, siendo el segundo tipo de tumor más relacionado con este factor de riesgo tras el cáncer de laringe en el que se asocia con el 84%.

TABAQUISMO PASIVO

Se considera fumador pasivo a la persona que en un ambiente cerrado inhala humo de tabaco procedente de otros fumadores.

Desde el informe del *Surgeon General de 1986* quedó perfectamente documentado que el humo ambiental de tabaco era una causa de cáncer de pulmón en no fumadores.

Sin embargo, una revisión de 106 estudios sobre fumadores pasivos desveló que un 37% (39/106) de los trabajos concluían que el fumar de forma pasiva no resultaba peligroso para la población. Posteriormente, un análisis de estos trabajos demostró que las tres cuartas partes de los estudios (29/39, 74%) que decían que el consumo pasivo de tabaco no era perjudicial estaban escritos por personas relacionadas de algún modo con la industria tabaquera.

En 1997, Hackshaw et al realizaron un metaanálisis de los 37 estudios epidemiológicos en los que se analizaba la relación entre tabaquismo pasivo y cáncer, concluyendo que estar casado con un fumador/a aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón en un 26% (IC del 95%, 8- 49%) y que hay una buena correlación según el número de años y el de horas diarias de convivencia (14).

Tabaquismo pasivo en la infancia y la gestación

Son fundamentalmente los niños, y en especial los de edades más tempranas (los menores de 18 meses), los más afectados por el tabaquismo pasivo. Se estima que un 17% de cáncer de pulmón en no fumadores es atribuible a los altos niveles de exposición al humo ajeno durante la infancia y la adolescencia.

El lugar de trabajo

Un metanálisis del 2006 con 25 estudios que estudiaban el cáncer de pulmón y la exposición al humo de tabaco en el lugar de trabajo estimó un riesgo relativo combinado de 1,22 (IC del 95%: 1,13 a 1,33).

RADÓN

El radón es un gas radiactivo emitido por la desintegración normal de los elementos químicos uranio, torio y radio presentes en las rocas y en la tierra. Es un gas invisible, inodoro, insípido que se filtra a través del suelo y se difunde en el aire. En algunas zonas, dependiendo de la geología del lugar, el radón se disuelve en el agua subterránea y puede difundirse en el aire cuando se usa esa agua.

El gas radón por lo general se encuentra en concentraciones muy bajas en el exterior. Sin embargo, en lugares sin ventilación adecuada, tal como en las minas subterráneas, el radón puede acumularse en concentraciones que aumentan considerablemente el riesgo de cáncer de pulmón.

Las concentraciones de radón pueden ser más elevadas en las casas que están bien aisladas, que están herméticamente selladas o que fueron construidas en terrenos en donde el uranio,

el torio y el radio son abundantes. Los sótanos y los primeros pisos en general tienen las concentraciones más elevadas de radón debido a su cercanía al suelo.

El radón es la segunda causa principal de cáncer de pulmón en Estados Unidos. Además, el mayor riesgo se presenta si se suma el hábito tabáquico ya que el radón multiplica los efectos carcinógenos del tabaco. De hecho, se estima que el riesgo asociado al radón que corre un fumador es 25 veces superior que en el caso de los no fumadores (15-16).

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta en un 16% con cada incremento de 100 Bq/m³ en la concentración media de radón a largo plazo. La relación dosis-respuesta es lineal.

Se estima que la proporción de los casos de cáncer de pulmón a nivel nacional atribuibles al radón con respecto al total varía de un 3% a un 14%, en función de la concentración media nacional de radón y de la prevalencia de consumo de tabaco.

No se conoce un umbral por debajo del cual la exposición al radón no suponga ningún riesgo. Cuanto menor sea la concentración de radón en una vivienda, menor será el riesgo de cáncer de pulmón.

Existen métodos probados, duraderos y costo-eficaces para prevenir la filtración de radón en viviendas de nueva construcción y reducir su concentración en las viviendas existentes.

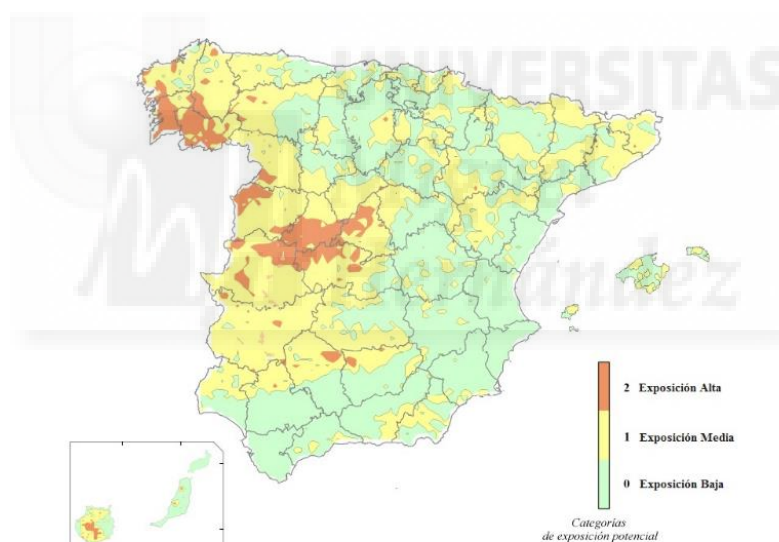


Fig. 8 Mapa de exposición al radón en España (obtenido de la Sede electrónica del Consejo de Seguridad Nuclear)

ASBESTO

El asbesto, también llamado amianto, es el nombre de un grupo de minerales metamórficos fibrosos. Se ha usado en gran variedad de productos manufacturados, principalmente en materiales de construcción (tejas para recubrimiento de tejados, baldosas y azulejos, productos de papel y productos de cemento con asbesto), productos de fricción (embrague de automóviles, frenos, componentes de la transmisión), materias textiles termo-resistentes, envases, paquetería y revestimientos, equipos de protección individual, pinturas, productos de vermiculita o de talco, etc.

Las 3 principales patologías asociadas con el asbesto son la asbestosis, el cáncer de pulmón y el mesotelioma.

La exposición a asbesto aumento el riesgo de cáncer de pulmón, con un período de latencia de aproximadamente 15-20 años. Existe una relación lineal, considerando necesaria una exposición ≥ 25 fibras /mL-año. El aumento del riesgo de cáncer de pulmón asociado al asbesto se potencia y multiplica con el hábito tabáquico (17-19).

OTROS TÓXICOS DE EXPOSICIÓN LABORAL

También se ha asociado como elementos que contribuyen al cáncer de pulmón las exposiciones laborales a: cromo, níquel, cadmio, arsénico, sílice e hidrocarburos policíclicos aromáticos (20).

INHALACIÓN DE HUMOS DE COCINA

El uso de combustibles como el carbón y la madera para consumo doméstico es usado ampliamente para cocinar y calentar casas en muchas áreas del mundo. Este humo se ha relaciona con muchas patologías respiratorias, incluyendo el cáncer de pulmón (21-22).

LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE Y LAS EMISIONES DE DIÉSEL

Un análisis de una cohorte de más de 300.000 personas y 4.000.000 personas-año en nueve países europeos encontró una asociación significativa entre la contaminación atmosférica y la incidencia de cáncer de pulmón (23).

Múltiples estudios han demostrado que la exposición a las emisiones de diésel se asocia con un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Este riesgo es proporcional a la magnitud de la exposición, y existe incluso después de ajustar por cualquier efecto de confusión debido al consumo de tabaco (24).

RADIOTERAPIA

La radioterapia aumenta el riesgo de tumores pulmonares primarios en pacientes que han sido tratados con radioterapia torácica por otros tumores torácicos. Este aumento es mayor si se asocia con el tabaco (25-27).

PATOLOGÍA BENIGNA PULMONAR

Varias patologías benignas se han asociado con mayor riesgo de cáncer de pulmón a causa de la inflamación crónica que producen. La base de datos más amplia al respecto es la "International Lung Cancer Consortium" que ha analizado 24,607 casos de cáncer y 81829 controles en 17 estudios. El riesgo para cáncer de pulmón se elevó para pacientes con historia de enfisema (RR 2.44), bronquitis crónica (RR 1.47), neumonía (RR 1.57) y tuberculosis (RR 1.48). El aumento de riesgo afecta a todas las histologías y fue independiente para el hábito tabáquico (28).

GENÉTICA

El rol de los factores genéticos como causa de cáncer de pulmón está poco aclarado. Los familiares de primer grado de individuos con cáncer de pulmón tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pulmón y este riesgo es independiente de la edad, género o hábito tabáquico. Un metaanálisis de 28 estudios de casos controles y 17 cohortes observacionales ha revelado un aumento del cáncer de pulmón asociado a tener un familiar con cáncer de pulmón (RR 1.8, 95% CI 1.6-2.0) (29-31).

En cuanto a polimorfismos genéticos que aumenten el riesgo de cáncer de pulmón, los tres principales loci de susceptibilidad están identificados en las regiones 15q25, 5p15 y 6p21, pero muchas otras variantes comunes también han sido demostradas. Esto puede explicar la variabilidad individual que subyace en que no todos los fumadores desarrollan cáncer de pulmón (32-33).

1.4 DIAGNÓSTICO PRECOZ

Para que una prueba de cribado sea adecuada, tiene que incrementar el diagnóstico del cáncer precoz, y que esto reduzca la mortalidad sin incrementar los riesgos en la población sana cribada, ya sea por la prueba en sí o por los riesgos de las decisiones que se tomen con los falsos positivos. Por último, debe tener una relación coste/beneficio adecuada, y que ese coste pueda asumirlo la sociedad.

El cáncer de pulmón es un tumor muy apropiado para realizar un proceso de cribado debido a:

- Su alta mortalidad y morbilidad.
- Su alta prevalencia.
- Tener factores de riesgo identificables que permiten seleccionar una población diana.
- Tener un periodo de latencia largo.
- Tener una mayor tasa de curación con cirugía en las fases tempranas.

Sin embargo, su puesta en marcha está resultando costosa, principalmente por distintos factores:

- Falsos positivos: hallazgos de nódulos pulmonares benignos que conducen a técnicas invasivas para su estudio.
- Exposición a radiaciones: el cribado debe realizarse con técnicas de imagen que suponen radiación acumulativa.
- Estrés psicológico: poco estudiado y difícilmente cuantificable, pero asociado tanto a las técnicas de imagen, como especialmente ante los resultados falsos positivos.
- Sobre diagnóstico: diagnosticar tumores que no influirán en la esperanza de vida de los sujetos.

En los últimos 50 años se han llevado a cabo diversos estudios aleatorizados para valorar la eficacia de la Radiografía de tórax como la técnica de cribado del cáncer de pulmón, asociada o no a la citología de esputo. Ninguno de estos estudios disminuyó la mortalidad. El mayor estudio aleatorizado sobre este tema es el ensayo PLCO, con más de 154000 participantes

incluidos, sin encontrar beneficio en mortalidad en el grupo de cribado con Radiografía de tórax anual, concluyendo el debate en este escenario (34).

Ante la falta de resultados de la Radiografía de tórax, y la capacidad de la TC (tomografía computerizada) de detectar nódulos más pequeños, en los últimos 20 años se han diseñado varios ensayos para demostrar la utilidad de la TC en el cribaje del cáncer de pulmón. Para minimizar los daños de la radiación, se ha utilizado el TC de baja dosis (TCBD).

Uno de los estudios más relevantes fue el International-Early Lung Cancer Action Project (I-ELCAP) que incluyó 31.567 sujetos con riesgo de cáncer de pulmón, en los que se encontraron 484 cánceres, el 85% en estadio I, con una supervivencia estimada del 88% a los 10 años (35).

Éste y otros estudios de cohortes que se han realizado presentan resultados parecidos y confirman que la TC de baja dosis diagnostica más cánceres de pulmón en estadios iniciales, e incrementa la supervivencia, pero al carecer de grupo control, no han demostrado su efecto sobre la mortalidad.

Estos estudios que no evaluaban la mortalidad específica por cáncer de pulmón, presentaban todos los sesgos asociados a un programa de cribado:

- Sesgo de duración de la enfermedad (diagnosticar tumores de muy lento crecimiento, con fases preclínicas prolongadas).
- Sesgo de anticipación (diagnosticar la enfermedad antes de su presentación clínica)
- Sobrediagnóstico (diagnosticar tumores que no influirán en la esperanza de vida de los sujetos).

Para valorar realmente la efectividad del cribado del cáncer de pulmón, eran necesarios ensayos aleatorizados controlados (EAC), con grupo intervención y grupo control, con el objetivo de demostrar una reducción de la mortalidad específica por cáncer de pulmón.

El 29 de junio de 2011 se publicaron en New England Journal of Medicine los resultados del National Lung Screening Trial (NLST, Ensayo Nacional de Cribado de Pulmón) auspiciados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EEUU (36).

El estudio incluyó a más de 53.000 fumadores activos o exfumadores entre agosto de 2002 y abril de 2004, con edad comprendida de 55 a 74 años y un historial de hábito tabáquico de al menos, 30 paquetes-año.

Los sujetos fueron aleatorizados para realizarse TCBD (tomografía computerizada helicoidal de baja dosis) o Radiografía de tórax PA anualmente durante 3 años. Todos los participantes fueron voluntarios, y la adherencia al programa de cribado fue muy alta, de aproximadamente el 95%.

Los resultados mostraron una disminución de las muertes por cáncer de pulmón del 20% (lo que supone una reducción absoluta de 62 muertes de cáncer de pulmón por 100.000 personas/año), y de las muertes por cualquier causa del 6.7%, en comparación con los que habían sido estudiados mediante radiografía de tórax convencional. Fue el primer estudio

randomizado positivo a favor del cribado en cáncer de pulmón y el estudio fue cerrado precozmente ante el beneficio demostrado.

Sin embargo, hay que tener en cuenta ciertas limitaciones:

- El programa se realizó mayoritariamente en centros académicos de prestigio, tanto radiológicos como quirúrgicos.
- El 39.1% de los participantes tuvieron un hallazgo positivo en algún momento del estudio, y de esos, un 96.4% fueron finalmente falsos positivos.
- La mortalidad relacionada con los procedimientos quirúrgicos para el cáncer en el NLST fue del 1%, más baja que la mortalidad quirúrgica media en Estados Unidos, que oscila entre el 3 y 4%. Este es un hecho importante porque un pequeño incremento de la mortalidad quirúrgica reduciría el beneficio del cribado.
- La radiación media de los TC en el NLST fue de 1,5 mSv. Esta dosis se incrementa con el seguimiento y procesos diagnósticos. Se calcula que la dosis media de un participante en el NLST, incluyendo las 3 rondas y los posibles seguimientos fue de 8 mSv, dosis que tiene un riesgo estimado de una muerte por cáncer radioinducido por cada 2.500 personas cribadas en los siguientes 10-20 años. Por lo tanto, es un factor a considerar si se incluyesen sujetos más jóvenes o con menor riesgo de cáncer de pulmón.
- Todavía no se ha publicado el estudio coste/beneficio del NLST, pero sí los cálculos basados en modelos simulados que estiman que un programa de cribado de cáncer de pulmón es más costoso que otros programas de cribado ya establecidos (mama, colon), y que solo será rentable si se acompaña de un adecuado programa de tabaquismo.

Por tanto, nos quedan cuestiones pendientes por resolver, como su reproducibilidad en otros ensayos clínicos o la posibilidad de un cribado poblacional con cifras de adhesión probablemente mucho más bajas. Tampoco está establecido en qué grupo de pacientes sería más efectivo, cada cuánto hay que hacerlo, durante cuántos años, cómo reducir los falsos positivos y su efecto sobre el hábito tabáquico.

Actualmente existen 7 estudios randomizados en marcha en Europa, para analizar el beneficio del cribado en cáncer de pulmón: DANTE, ITALUNG, MILD, DEPISCAN, DLCST, NELSON, y UKLS (37-44).

Todos ellos tienen una población diana (fumadores o exfumadores) y la rama control es en la mayoría, observación (en contraposición al ensayo NSLT en el que la rama control es Rx de tórax). El número de sujetos en todos estos ensayos es pequeño, por lo que carecen de potencia estadística suficiente para extraer conclusiones.

De todos estos ensayos, el que puede tener mayor relevancia para la implantación del cribado en nuestro medio es el estudio NELSON: Compara TCBD con asistencia habitual, los sujetos incluidos son algo menos fumadores que en el NLST, pero la principal diferencia reside en cómo valoran los hallazgos positivos, realizando un estudio volumétrico semiautomático de los nódulos pulmonares y un cálculo del tiempo de duplicación del volumen. Considera positivos solo aquellos nódulos con tiempos de duplicación inferiores a los 400 días, lo que reduce significativamente los hallazgos positivos y nuevas citas.

Existen en desarrollo otras posibles técnicas de cribado:

PET: dos estudios han evaluado LDCT seguido de PET para nódulos no calcificados de ≥ 7 mm. Su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo fue de 69, 91, 90, y 71%. Los resultados son prematuros aun y se necesitan más estudios para validar.

Técnicas no radiológicas: nuevas técnicas no basadas en la imagen se están estudiando como método de cribado o como complemento a las pruebas de imagen. Algunos ejemplos son:

- Inmunohistoquímica o análisis molecular sobre esputo. Por ejemplo, la hipermetilación de p16 ink4a y mutaciones en p53 son frecuentes en fumadores crónicos antes de la evidencia de neoplasias.
- Imagen automatizada sobre citometría de esputo
- Broncoscopio con fluorescencia
- Análisis del aliento exhalado de compuestos orgánicos volátiles
- Genómica y proteómica sobre muestras de broncoscopio
- Detección de microRNAs en plasma

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Recomendaciones generales

Aunque posteriormente desarrollaremos algunos de los aspectos más relevantes de forma independiente, como visión global y atendiendo a la última actualización de las guías SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) (45), el proceso diagnóstico por sospecha de cáncer de pulmón no microcítico (que supone el 85% del cáncer de pulmón) debe incluir:

- Historia clínica, incluyendo historia de hábito tabáquico y antecedentes familiares; exploración física, "performance status" y balance de pérdida de peso.
- Analítica de sangre, incluyendo hemograma, función renal y hepática.
- TC (Tomografía computerizada) de tórax y abdomen superior (incluyendo hígado y glándulas suprarrenales).

La Tomografía Computada (TC) con contraste suele ser la primera técnica de imagen aplicada para la estadificación del CPCNP. La TC es altamente valorada por su capacidad excelente para la evaluación del tumor primario (T), pero presenta limitaciones para valorar la afectación metastásica de los ganglios regionales ya que todas las adenopatías de tamaño normal son sistemáticamente evaluadas como negativas.

- TAC o Resonancia magnética (RM) cerebral, ante síntomas neurológicos.
- Gammagrafía ósea, si hay dolor, hipercalcemia o elevación de Fosfatasa Alcalina.
- Biopsia: con muestra suficiente para estudio diagnóstico histológico y molecular.

En caso de potencial radicalidad, debemos considerar completar el estudio con:

- 18F-FDG (18 F - Fluordesoxiglucosa)-PET(tomografía por emisión de positrones)-TC:
La estadificación mediante 18F-FDG PET tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la TC para el estadiaje mediastínico (N) y detección de metástasis a distancia (M) a excepción de las metástasis cerebrales. La 18F-FDG PET realiza una estadificación intra y extratorácica que permite detectar metástasis extratorácicas ocultas hasta en un 24% de los pacientes seleccionados para tratamiento quirúrgico.
Aunque los estudios PET-TC mejoran la estadificación de los pacientes, es importante recordar que existen falsos positivos de la PET-TC que pueden

mimetizar una metástasis a distancia, por lo que es necesaria la confirmación mediante biopsia de las lesiones focales que pueden alterar el manejo del paciente en caso de confirmación

- Broncoscopia:

La prueba principal para el diagnóstico del cáncer de pulmón es la broncoscopia.

Durante la realización de la broncoscopia flexible se pueden practicar diferentes técnicas según proceda, entre ellas broncoaspirado, biopsias bronquiales, cepillo protegido (catéter telescopado o de Bartlett), cepillo citológico, biopsias pulmonares transbronquiales con pinzas, lavado broncoalveolar (BAL) y punción aspirativa transtraqueal o transbronquial convencional.

En los casos de sospecha de neoplasia endobronquial se deben obtener al menos 4 o 5 muestras de biopsias bronquiales. Rutinariamente se realiza un broncoaspirado y en algunos casos puede ser de utilidad complementar la toma de muestras con un cepillo citológico.

Con esta combinación de técnicas el nivel diagnóstico mínimo debe ser superior al 80% en las lesiones endoscópicamente visibles.

- Pruebas de función respiratoria (PFR).
- Ergoespirometría en caso de PFR anómalas.
- RM torácica en caso de tumor de Pancoast, pudiendo ayudar a determinar la afectación del plexo braquial, paquete vascular infraclavicular o de los cuerpos vertebrales. Asimismo, la RM puede aportar información útil para confirmar la invasión cardíaca.
- Estadaje mediastínico, que comentaremos más adelante en profundidad, dada su importancia.
- Se recomienda confirmación histológica del derrame pleural o pericárdico, así como de localizaciones metastásicas únicas.

1.5.2 Clínica:

El carcinoma de pulmón puede diagnosticarse tras hallazgo casual en una radiografía de tórax u otra prueba de imagen, pero más frecuentemente, por síntomas que traducen invasión local o a distancia, así como síndromes paraneoplásicos.

Los síntomas más frecuentes son: tos y dolor torácico, siendo los siguientes en frecuencia hemoptisis, astenia, pérdida de peso, disnea o ronquera.

Los síntomas por invasión local más frecuentes son la disfagia (por compresión esofágica), ronquera o disfonía (por afectación de nervios laríngeos) y el síndrome de vena cava superior por compresión de la misma.

En enfermedad avanzada, es frecuente el debut clínico con dolor por afectación ósea o síntomas neurológicos por metástasis cerebrales.

Dentro de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes se encuentra la hipercalcemia por hiperparatiroidismo y el SIADH.

1.5.3 Importancia del Estadaje:

El sistema de clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) es mundialmente aceptado; fue creado por Denoix PF en el Instituto GustaveRoussy de Francia entre los años 1943 y 1952, con el objetivo de brindar una asistencia con calidad a pacientes con cáncer, establecer

pronósticos, mejorar la investigación y valorar el comportamiento de la enfermedad entre grupos de enfermos.

El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico se considera el factor pronóstico más importante en el cáncer de pulmón, por lo que una estadificación óptima es la clave para determinar el mejor abordaje terapéutico.

Basado en las características tumorales, en los métodos diagnósticos y estrategias de tratamiento, el sistema TNM se encuentra en constante revisión, evolucionado y otorgando una mejor clasificación pronóstica.

La última revisión (8ª edición del TNM) aporta cambios principalmente en el descriptor T enfatizando el impacto pronóstico del tamaño tumoral, así como subclasificando el descriptor M.

En la siguiente tabla podemos observar la evolución en la clasificación local adaptándose a las nuevas estrategias terapéuticas y ajustándose a la evaluación pronóstica (46).

6ª edición del TNM 2002 ^a	7ª edición del TNM 2010 ^a	8ª edición del TNM 2015 ¹¹
(Base de datos retrospectiva con 5319 pacientes. <i>Anderson Cancer Center of Houston Texas. Dr Clifton Mountain</i>)	(Base de datos retrospectiva con 100 869 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)	(Base de datos prospectiva con 77 156 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)
T en: T1: ≤ 2cm T1: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (T1: todos los tumores menores de 3 cm)	T1 en: T1a: tumor ≤ 2cm T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (punto de corte 3 cm)	T1 en: T1a: ≤ 1 cm T1b: >1 a ≤ 2 cm T1c: >2 a ≤ 3 cm (punto de corte 3 cm, con gran diferencia pronóstica por cada cm)
T2: > 5 cm, pero ≤ 7 cm. T2: > 7 cm	T2 en: T2a: tumor > 3cm y ≤ 5cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T 2, pero ≤ 5cm) T2b: tumor > 5cm y ≤ 7cm T2 > 7 cm se reclasifica como T3	T2 en: T2a (>3 a ≤ 4 cm) T2b (>4 a ≤ 5 cm) Tumores que invaden el bronquio principal independientemente de la distancia de la carina, atelectasia parcial o total T3: Tumores > 5 cm ≤ 7 cm.
T4: nódulos en el mismo lóbulo.	T4 por nódulo(s) adicional(es) en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3.	T4: Tumores > 7 cm, Invasión del diafragma. Se quita la invasión de la pleura mediastinal como descriptor.
M1: nódulos en otro lóbulo ipsilateral	M1 por nódulo(s) adicional(es) en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4.	
T4: afectación pleural o pericárdica.	T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a.	

Tabla 1 (46)

Table 1. Proposed T, N, and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer	
T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ^a
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma^b
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension ^a
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension ^a
T1c	Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension ^a
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm or tumor with any of the following features ^c : - Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor > 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion ^d
M1b	Single extrathoracic metastasis ^e
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs
Note: Changes to the seventh edition are in bold.	
^a The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.	
^b Solitary adenocarcinoma, ≤ 3 cm with a predominately lepidic pattern and ≤ 5 mm invasion in any one focus.	
^c T2 tumors with these features are classified as T2a if ≤ 4 cm in greatest dimension or if size cannot be determined, and T2b if > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension.	
^d Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor and the fluid is nonbloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.	
^e This includes involvement of a single distant (nonregional) lymph node.	

Tabla 2 Clasificación propuesta para la 8ª edición TNM (47)

1.5.4 NÓDULO PULMONAR SOLITARIO.

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad redondeada, sólida o subsólida, de tamaño igual o menor a los 3 cm.

Con el creciente interés de los programas de screening y la mejora de las técnicas de imagen, la detección del NPS es cada vez más frecuente. Una revisión reciente de 8 estudios de screening de cáncer de pulmón con TC, muestra una prevalencia de NPS entre el 8% y el 51% mientras que la prevalencia de malignidad oscila entre el 1% y el 12% (48).

Por TC, podemos caracterizar morfológicamente al NPS en sólido o subsólido.

Los nódulos pulmonares subsólidos son nódulos que contienen un componente de atenuación en vidrio deslustrado (o ground-glass). A su vez, los nódulos subsólidos pueden tener una

atenuación “pura” (o exclusiva) en vidrio deslustrado (nódulos en vidrio deslustrado o ground-glass “puros”) o mostrar focos de atenuación sólida en su interior (nódulos en vidrio deslustrado o ground-glass “mixtos” o parcialmente sólidos”).

La valoración radiológica del NPS es compleja y las decisiones sobre su manejo dependen de múltiples factores: historia clínica del paciente (antecedentes y factores de riesgo, especialmente hábito tabáquico), tamaño y características radiológicas del NPS, ritmo de crecimiento, posibilidad de obtener una muestra cito/histológica, disponibilidad de técnicas diagnósticas avanzadas...

Globalmente, podemos considerar individuos de bajo riesgo aquellos < 50 años y < 20 años/paq, considerando riesgo elevado aquellos de edad > 50 años y > 20 años/paq u otro factor de riesgo predisponente.

Nódulos pulmonares sólidos

Las siguientes características morfológicas específicas en TC son útiles a la hora de determinar el potencial maligno de un NPS: tamaño, márgenes y contorno, características “internas” (atenuación/densidad, cavitación, broncograma aéreo), presencia de nódulos satélites y ritmo de crecimiento.

Tamaño: La probabilidad de malignidad de un NPS está directamente relacionada con su diámetro: a mayor tamaño, mayor riesgo de malignidad. No obstante, no puede descartarse malignidad en un NPS con un diámetro muy pequeño.

Los nódulos con un diámetro < 5 mm tienen un riesgo de malignidad del 0-1%, que pasa a ser 6-28% para los comprendidos entre 5-10 mm y del 64-82% cuando el tamaño es > 2 cm (49).

Márgenes y contornos: Típicamente los nódulos pulmonares benignos presentan márgenes bien definidos y un contorno liso, mientras que los nódulos pulmonares malignos tienen unos márgenes espiculados y un contorno irregular o lobular, si bien existe un cierto solapamiento entre NPS benignos y malignos con respecto a estas características (50).

Características internas, tales como atenuación/densidad grasa característica del hamartoma, característicos patrones de calcificación, cavitación o presencia de broncograma, pueden ayudarnos en el diagnóstico, aunque ninguna de ellas es excluyente de malignidad de forma absoluta.

Nódulos satélites: La presencia de pequeños nódulos satélites rodeando un nódulo dominante central sugiere fuertemente una naturaleza benigna (inflamatoria o infecciosa).

Ritmo de crecimiento: A diferencia de los nódulos subsólidos o ground-glass, los nódulos sólidos cuyo tamaño permanece estable radiológicamente durante un periodo de 2 años pueden considerarse benignos (51).

Nódulo pulmonares subsólidos:

Una parte significativa de los nódulos ground-glass (tanto “puros” como parcialmente sólidos) identificados inicialmente en un estudio de TC corresponden a lesiones inflamatorias o infecciosas, y por tanto suelen disminuir de tamaño o desaparecer en un espacio corto de

tiempo. Por ello, ante el hallazgo inicial de un nódulo subsólido en TC de tórax, debe repetirse una nueva TC de tórax en 3 meses para confirmar su resolución o su persistencia. Sólo en el caso de persistir el nódulo subsólido deberemos plantear la posibilidad diagnóstica de una lesión maligna o pre-maligna.

Los nódulos ground-glass tienen en común ciertas características comunes (52):

- Los nódulos ground-glass parcialmente sólidos, persistentes, son malignos mucho más frecuentemente que los nódulos completamente sólidos.
- La mayoría de los nódulos ground-glass persistentes representan algún tipo de lesiones del espectro del adenocarcinoma pulmonar.
- Los nódulos ground-glass crecen a un ritmo mucho menor que los nódulos pulmonares sólidos malignos (pero dentro de los nódulos ground-glass, cuanto mayor componente sólido exista, mayor es el ritmo de crecimiento)
- A mayor componente sólido (radiológico), existe un mayor componente de invasión (histológico).
- La relación entre hábito tabáquico y nódulos subsólidos malignos no es tan fuerte como con los nódulos sólidos. De hecho, el adenocarcinoma pulmonar es el subtipo histológico de CB que menos se asocia al hábito tabáquico y afecta a una población generalmente más joven que otras formas de CB. Por ello, las guías de la Sociedad Fleischner para el manejo diagnóstico del nódulo ground-glass no tienen en cuenta el hábito tabáquico a la hora de realizar recomendaciones sobre el seguimiento de los nódulos subsólidos.

En la última década, la 18F-FDG PET y PET-TC han sido incluidos dentro de los protocolos diagnósticos. Diferentes metaanálisis han demostrado la utilidad del PET en la caracterización del NPS, con tasas de sensibilidad del 96% y especificidad cercana al 80%, que mejoran con la integración del TC (PET-TC) hasta 97% de sensibilidad y 85% de especificidad (53-54).

Aunque habitualmente buscamos la medición objetiva y el punto de corte entre lesión benigna y maligna, estimado para muchos autores en SUV (standardized uptake value) de 2.5, no existe un umbral determinante y cada vez se valora más la interpretación del radiólogo/médico nuclear con experiencia como un factor determinante.

Debemos considerar que determinadas enfermedades inflamatorias pueden ser causa de falsos positivos, como la sarcoidosis, granulomatosis o la coccidiomicosis, entre otras. La detección de imágenes tardías, más conocidas como “dualtime-point imaging”, podría permitir diferenciar los nódulos pulmonares tumorales de los inflamatorios/infecciosos, ya que generalmente los nódulos de origen tumoral acumulan 18F-FDG con el transcurso del tiempo, mientras que las lesiones benignas presentan un patrón de incorporación de 18F-FDG decreciente. Sin embargo, un metaanálisis publicado recientemente no ha demostrado diferencias en sensibilidad ni especificidad, por lo que actualmente es un tema controvertido (55).

Como causa de falsos negativos debemos tener en cuenta tumores pulmonares con un bajo metabolismo como pueden ser los adenocarcinomas pulmonares in situ o de bajo grado, la situación de hiperglucemia, así como especial consideración con los nódulos pulmonares < 1

cm, para los que conocemos un descenso del valor predictivo positivo comparado con lesiones de mayor tamaño, aunque la resolución de los nuevos scanners ha mejorado, pudiendo diferenciar lesiones > 7 mm.

Por último, la obtención de muestra diagnóstica en un NPS resecable, debe considerarse sólo si puede suponer un cambio la actitud terapéutica. En un nódulo con alta sospecha radiológica/clínica, la obtención de muestra, habitualmente por PAAF guiada por TC, alcanza tasas de falsos de negativos de hasta un 29% y probablemente, independientemente del resultado, no modificará el criterio de resección (56-57).

Existen muchos algoritmos publicados (Sociedad Fleischner, American College of Chest Physicians, Lung-RADS, SEPAR, BTS...) para nódulos sólidos y ground-glass, que se revisan periódicamente. Básicamente, todos tienen en cuenta los factores de riesgo del paciente y las características radiológicas del nódulo para dirigir en la toma de decisiones, intentando evitar un exceso de radiación en casos con muy baja probabilidad de malignidad.

Diámetro nódulo (mm)	Bajo riesgo (no historia de fumador u otros factores de riesgo)	Alto riesgo (historia de fumador u otros factores de riesgo)
≤4 mm	No necesita seguimiento	Seguimiento con TC eb 12 m; si no hay cambios no seguimiento
>4-6 mm	Seguimiento con TC en 12 m; si no hay cambios, no hay indicación de seguimiento	Seguimiento con TC en 6-12 m; si no hay cambios, seguimiento en 18-24 m
>6-8 mm	Seguimiento con TC en 6-12 m: si no hay cambios seguimiento en 18-24 m	Seguimiento con TC en 3-6 m; si no hay cambios, seguimiento en 12m; si no hay cambios, seguimiento en 24 meses
>8 mm	Seguimiento (3,9 y 24 m). Valorar TC dinámico con contraste, PET-TC o biopsia	Seguimiento (3,9 y 24 m). Valorar TC dinámico con contraste, PET-TC o biopsia

Tabla 3 Recomendaciones para el seguimiento y manejo de nódulos pulmonares pequeños SÓLIDOS (Sociedad Fleischner, 2005) (58).

Diámetro nódulo (mm)	Recomendaciones	Recomendaciones adicionales
≤5 mm	No necesita seguimiento	Obtener conrtes 1 mm para confirmar que se trata de un NGG puro.
>5 mm mm	Seguimiento con TC en 3 m para comprobar persistencia. Si no hay cambios, cntrol con TC anual 3 años.	No se recomienda PET-TC
>6-8 mm	Seguimiento con TC a los 3 meses para confirmar persitencia; si persiste, pero el componente sólido es < 5 mm, seguimiento anual con TC por 3 años; si el componente sólido es ≥ 5 mm, biopsia o resección.	Considerar PET-TC, especialmente cuando el componente sólido sea >10 mm

Tabla 4 Recomendaciones para el seguimiento de nódulos pulmonares solitarios GROUND-GLASS (NGG) (Sociedad Fleischner, 2013) (59).

1.5.5 ESTADIFICACIÓN DEL MEDIASTINO

Una correcta estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos es de vital importancia en los pacientes con cáncer de pulmón, ya que supone el factor pronóstico más importante.

Uno de los objetivos más importantes de la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón es seleccionar a los pacientes candidatos a cirugía (generalmente estadios I y II) o a tratamientos multimodales (quimioterapia ± radioterapia) seguidos o no de rescate quirúrgico (generalmente estadios IIIA y IIIB).

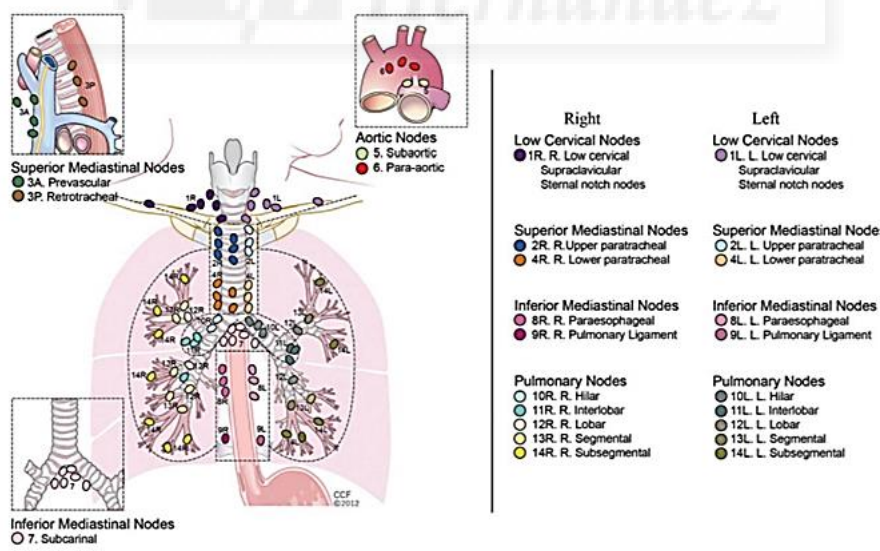


Fig. 9 Mapa de ganglios linfáticos IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) (48).

El ACCP (American College of Chest Physicians) ha propuesto una clasificación de 4 categorías para los pacientes con cáncer de pulmón según la presentación radiológica de las adenopatías torácicas y del tumor primario (60-61):

- Grupo A: Pacientes con infiltración “masiva” del mediastino, sin individualizarse adenopatías. En estos pacientes no es imperativo realizar un procedimiento invasivo de diagnóstico citohistológico del mediastino, puesto que se asume que es tumoral. Obviamente, es necesario obtener una muestra citohistológica, pero ésta puede obtenerse del tumor primario o de otras localizaciones.
- Grupo B: Pacientes con adenopatías individualizadas y con diámetros medibles (eje corto > 10 mm). Estos pacientes requieren confirmación citohistológica de dichas adenopatías mediante un procedimiento invasivo (endoscópico o quirúrgico).
- Grupo C: Pacientes con un tumor central o con sospecha de enfermedad N1 (adenopatías hiliares, interlobares/intrapulmonares). Estos pacientes requieren confirmación citohistológica del mediastino mediante un proceso invasivo, puesto que el riesgo de enfermedad N2 o N3 en estos casos es de hasta un 25%, incluso en pacientes con ganglios linfáticos de tamaño normal (\leq 10 mm) en TC.
- Grupo D: Pacientes con un tumor periférico y estadificación clínica I (sin adenopatías intrapulmonares, hiliares o mediastínicas sospechosas en TC o PET/TC). En estos pacientes no se recomienda una estadificación invasiva del mediastino, salvo en los casos que van a ser tratados con radioterapia estereotáxica.

En el estudio del mediastino, nos podemos olvidar los hallazgos más sencillos para el diagnóstico, como la Radiografía de tórax, que puede ya demostrar una evidente infiltración mediastínica con un ensanchamiento radiológico del mismo, y los datos clínicos de la anamnesis y la exploración física como una disfonía (por infiltración del nercio recurrente), un síndrome de Horner (por afectación del simpático), o un síndrome de vena cava superior que orientan a la extensión mediastínica (62).

Sde superior	mediastino	Sde mediastino medio	Sde inferior	mediastino	Sde mediastino posterior
Sde vena superior	vena cava	Compresión traqueal/bronquial	Sde vena inferior	vena cava inferior	Compresión esofágica
		Afectación recurrente: disfonía			Compresión simpático: Sde Horner
		Afectación frénica: hipo			Exci
		Compresión nervio vago: tos, nauseas, disfagia intermitante,...			

Tabla 5 (62).

La TC de tórax es, por sí sola, la principal herramienta diagnóstica en el proceso global de estadificación del cáncer de pulmón. Desde el punto de vista de la TC, un mediastino “normal”

es aquel en el que no se detectan adenopatías o éstas miden ≤ 10 mm (eje corto). Desgraciadamente, la sensibilidad y especificidad de la TC de tórax para la detección de adenopatías metastásicas en mediastino es del 51-64% y 74-86% respectivamente. Sin embargo, es una técnica excelente para sugerir qué técnica de estadificación mediastínica (mínimamente invasiva o invasiva) es óptima para obtener muestras citohistológicas en función de la localización de las adenopatías.

Actualmente, el estudio con PET-TC es la herramienta fundamental para el estudio del mediastino. Desde el punto de vista de la PET, un mediastino “normal” es aquel en el que las adenopatías muestran una actividad metabólica menor que la actividad metabólica “de fondo” del mediastino. Birim et al., en un metanálisis que comparaba el papel de la PET-TC y la TC en el diagnóstico de metástasis ganglionares reportó que la sensibilidad y especificidad de la PET-TC variaban del 66 al 100% (global 83%) y del 81 al 100% (global 92%), respectivamente. Mientras que para la TC la sensibilidad y la especificidad eran del 20 al 81% (global del 59%) y del 44 al 100% (global del 78%), respectivamente (63-64).

Parámetro	CT	PET	PET-TC
Sensibilidad	73%	94%	94%
Especificidad	93%	30%	73%
VPP	87%	43%	66%
VPN	86%	90%	96%

Tabla 6 (64)

No obstante, la FDG-PET es menos específica en el estudio de los ganglios mayores de 1 cm, por lo que aumentaba la tasa de falsos positivos (hasta el 20-25%), respecto a los estudios 18F-FDG PET de ganglios de menor tamaño, aunque la 18FFDG PET seguía siendo superior a la TC. Por esta limitación es importante que los ganglios mediastínicos positivos por PET sean confirmados histológicamente.

Por el contrario, ante un resultado negativo del mediastino en PET (PET/TC), se considera aceptable proceder a la intervención sin realizar pruebas invasivas previas, con las siguientes excepciones (65):

- Tumores de localización central (generalmente en contacto con el mediastino): Debemos tener en cuenta que la prevalencia de enfermedad N2 “patológica” en pacientes con estadio clínico I de cáncer de pulmón con mediastino “normal” en PET y TC es de hasta el 21.6 % para tumores centrales, frente a sólo un 2,9% en tumores periféricos (“tercio periférico del tórax”).
- Sospecha de afectación N1 en técnicas de imagen
- Tumores > 3 cm con mediastino “normal”
- Tumores con baja o alta actividad metabólica. En este sentido hay cierta confusión, pues algunos autores y sociedades (entre ellas la SEPAR) recomiendan biopsiar un mediastino “normal” en tumores pulmonares con SUV bajos por el riesgo de que la PET no detecte adenopatías que presumiblemente también tendrán un SUV bajo en el caso de estar infiltradas por células tumorales; por otro lado, otros recomiendan biopsiar un mediastino “normal” en tumores con SUV altos, ya que al tratarse habitualmente de neoplasias agresivas indiferenciadas el riesgo de pequeños focos metastásicos (por debajo del poder de resolución espacial de la PET) es más alto.

Técnicas invasivas para el estadiaje mediastínico:

MEDIASTINOSCOPIA:

Tiene acceso a las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R y 10L. Tiene acceso limitado al mediastino posterior e inferior.

Presenta una sensibilidad del 79- 93% con una tasa de falsos negativos del 8- 11%.

EBUS-TBNA (Endobronchial ultrasound transbronchial aspiration): Permite puncionar ganglios en las estaciones 1, 2R, 2L, 3P, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L, 12R y 12L. Ocasionalmente puede también acceder a ganglios 3a si son lo suficientemente grandes.

Presenta los siguientes valores de precisión diagnóstica cuando hay sospecha de afectación mediastínica: sensibilidad 93%, especificidad 100%, VPN 91% y valor predictivo positivo (VPP) 100%. Es una técnica mínimamente invasiva y segura con poca morbilidad.

EUS-TBNA (Endoscopic ultrasound transbronchial aspiration): Permite puncionar ganglios en las estaciones 2R, 2L, 3P, 4L, 5, 7, 8, 9, además de poder puncionar lesiones del eje celíaco, del lóbulo hepático izquierdo y la glándula suprarrenal izquierda. También podrían puncionarse ganglios grandes (>2cm) de la estación 4R.

Presenta los siguientes valores de precisión diagnóstica cuando hay sospecha de afectación mediastínica: sensibilidad 92%, especificidad 100%, VPN 80% y VPP 100%.

EBUS + EUS: La combinación de EBUS + EUS permite una mejor evaluación de las estaciones ganglionares en comparación con cada técnica por separado, y las dos técnicas son complementarias entre sí.

Sólo se ha publicado un estudio randomizado, el estudio ASTER, que compara la estadificación quirúrgica frente a la endosonográfica, con una sensibilidad del 94% para el endosonográfico frente al quirúrgico del 79%, y además se realizaron menos toratcomías fútiles en el brazo endosonográfico.

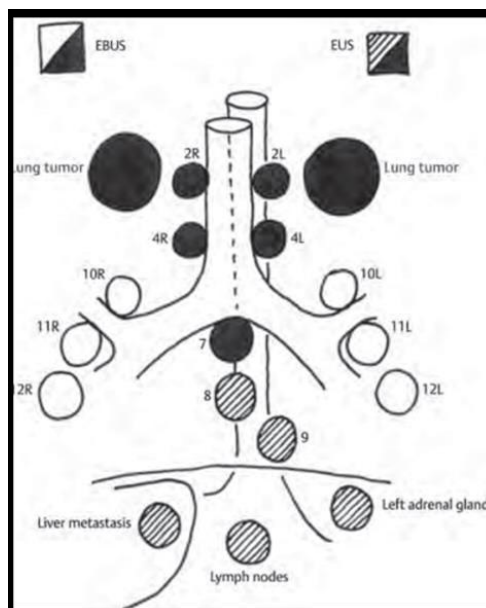


Fig. 10 Estaciones ganglionares accesibles por EBUS/EUS (67)

Tradicionalmente la mediastinoscopia era la técnica “gold standard” en el estadiaje mediastínico prequirúrgico, pero en la actualidad, se considera que la combinación de EBUS + EUS es el nuevo “gold standard”, por su alta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, y además es mínimamente invasivo, con menos tasa de complicaciones y coste-efectivo (66-67).

	Sensibilidad	VPN	VPP
EBUS	72%	88%	91%
EUS	62%	85%	88%
EBUS+EUS	91%	96%	97%

Estadiaje mediastínico vs cirugía

	VPN	VPP
EBUS	90	90
EUS	90	89
EBUS+EUS	92	91
Mediastinoscopia	89	89

Tabla 7 (67).

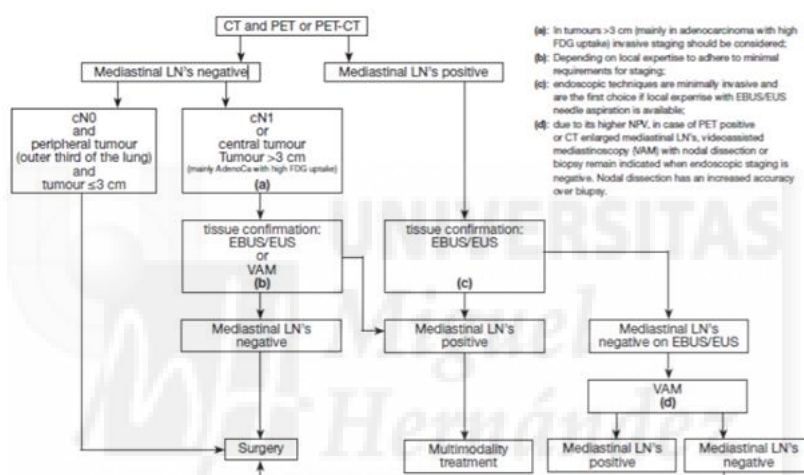


Fig. 11 Guías actualizadas de la ESTS (European Society of Thoracic Surgery) para la estadificación primaria del mediastino. (a) en tumores > 3 cm, especialmente adenocarcinomas con importante captación de FDG en PET, se recomienda estadificación invasiva: (b) depende de cada institución realizar técnicas quirúrgicas o mínimamente invasivas: (c) se recomienda utilizar técnicas mínimamente invasivas antes que técnicas quirúrgicas; (d) debido a su mayor VPN, se recomienda realizar técnicas de estadificación quirúrgica si las técnicas mínimamente invasivas en pacientes con adenopatías grandes en TC o hipermetabólicas en PET han resultado negativas (68).

1.5.6 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y MOLECULAR:

La clasificación de la OMS de 2004 ya establecía distintos subtipos de cáncer de pulmón epitelial, con una evolución, pronóstico y tratamiento diferentes: Carcinoma Microcítico de Pulmón (actualmente agrupado dentro de los tumores neuroendocrinos en la última clasificación de 2015), Adenocarcinoma y Carcinoma Escamoso, como subtipos predominantes por su incidencia.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) constituye el 80% del total de tumores primarios de pulmón y probablemente sea por ello, es en este grupo en el que hemos vivido los mayores avances diagnósticos y terapéuticos.

Actualmente el enfoque terapéutico del carcinoma de pulmón no microcítico viene determinado, además de por su clasificación histológica, por su clasificación genética molecular, seleccionando el subtipo molecular que prediga la mejor y más dirigida arma terapéutica.

Diagnóstico histológico

El diagnóstico anatomopatológico debe realizarse de acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) publicada en 2015 (69).

Los subtipos histológicos más frecuentes son:

Carcinoma de células escamosas (25 % de los cánceres de pulmón).

Adenocarcinoma (40 % de los cánceres de pulmón).

Carcinoma de células grandes (10 % de los cánceres de pulmón).

Existen multitud de subtipos histológicos adicionales, menos frecuentes.



TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^a	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^a	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^a	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^a	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^a	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^a	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^a	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^a	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^a	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^a	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^a	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors ^a	
Lymphangiomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^a	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^a	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^a	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors ^a	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^a	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification³ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

Tabla 8 Clasificación histológica, WHO 2015 (69).

El proceso se puede resumir en una primera aproximación morfológica, uso de IHQ en casos dudosos y determinaciones moleculares una vez obtenido el diagnóstico.

Podemos determinar el diagnóstico de adenocarcinoma morfológicamente cuando se identifica moco en el citoplasma de las células o cualquiera de los patrones de adenocarcinoma: acinar, papilar, micropapilar,... El adenocarcinoma es ahora el subtipo histológico predominante en muchos países y su subclasificación es muy importante. Uno de los problemas mayores con los adenocarcinomas de pulmón es la frecuente heterogeneidad histológica. De hecho, es más común la mezcla de subtipos histológicos de adenocarcinoma que los tumores que consisten puramente en una sola estructura.

El diagnóstico de carcinoma escamoso requiere de la presencia de puentes intercelulares, perlas corneas o queratinización franca. El mero aspecto escamoide no es suficiente. Es el subtipo histológico con mayor asociación al tabaco, y probablemente por ello, su incidencia está siendo menor en los últimos años.

El carcinoma neuroendocrino de célula pequeña es otro diagnóstico que puede emitirse sólo con la morfología cuando vemos las típicas células de escaso citoplasma, cromatina "en sal y pimienta", aplastamiento, necrosis..., aunque en la práctica clínica se usa habitualmente inmunohistoquímica (IHQ) para dar un diagnóstico de certeza. Hablaremos de carcinoma de célula no pequeña (CCNP) con características neuroendocrinas cuando encontremos los hallazgos propios del carcinoma de célula grande neuroendocrino preferiblemente con dos marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina o CD56).

Si no encontramos ninguno de estos tipos estamos ante un CCNP no específico. Debemos intentar reducir al máximo este diagnóstico con ayuda de la IHQ. Así un carcinoma poco diferenciado que sea TTF1 positivo será un CCNP con perfil inmunohistoquímico de adenocarcinoma y si es TTF1 negativo y P40 positivo será un CCNP con perfil inmunohistoquímico de carcinoma escamoso. Si aun así no puede clasificarse podemos estar ante un carcinoma de célula grande pero este es un diagnóstico de exclusión que solo puede hacerse en pieza de resección.

Diagnóstico molecular

En particular, los subgrupos de adenocarcinoma se pueden definir actualmente por mutaciones específicas en los genes que codifican componentes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las vías de transducción de señales de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) secuencia abajo y fosfatidilinositol 3-cinasa (FI3C). Estas mutaciones pueden definir los mecanismos de sensibilidad a los fármacos, y la resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de cinasa. Otras mutaciones de posible importancia con respecto a las decisiones del tratamiento incluyen:

- Oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS).
- Receptor de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).
- V-raf oncogén viral del sarcoma murino homólogo B1 (BRAF).
- PI3K proteína catalítica α (PI3KCA).
- AKT1.
- Cinasa MAPK 1 (MAP2K1 o MEK1).
- MET, que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR).

Estas mutaciones son mutuamente excluyentes, excepto por aquellas que afectan a *PI3KCA* y *BRAF*, así como mutaciones en *EGFR* o traslocaciones en *ALK*.

Biomarcadores:

EGFR (epidermal growth factor receptor):

El EGFR es un receptor transmembrana que se localiza en la superficie celular y tiene actividad tirosina cinasa. Es un miembro de la familia ErbB formada por cuatro grandes grupos: EGFR (también llamado ErbB1), HER-2 (ErbB2), HER-3 (ERBB3) y HER-4 (ERBB4). Las mutaciones de EGFR que conllevan la malignización son las que hacen que tenga actividad tirosina cinasa constitutiva.

En el caso del cáncer de pulmón, están localizadas entre los exones 19 a 21 (Delección 19 y mutación en el exon 21 L858R hasta en el 85–90 % de los casos), que codifican el dominio tirosina cinasa y provocan un aumento de la cantidad y duración de la activación del EGFR. Como resultado, las vías PI3K/AKT y STAT3/STAT5 están en funcionamiento constante en estas células.

La frecuencia de esta mutación en España oscila entre el 10-16% de los pacientes y globalmente la encontramos con mayor frecuencia en mujeres, jóvenes, no fumadores y/o asiáticos.

Los tumores con mutación del receptor EGFR en tumores son susceptibles de ser tratados con inhibidores específicos de tirosin kinasa (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib).

No obstante, se generan mecanismos de resistencia frente a EGFR-TKIs, que limitan su tiempo eficaz.

El más frecuente se da en una mutación puntual en el exon 20 (p.T790M) que se da hasta en un 60% de los casos. Esta mutación hace que se dé un cambio conformacional en el dominio de unión a ATP que hace insensible el tratamiento de los fármacos desarrollados para este receptor, aunque recientemente se han desarrollado inhibidores de segunda y tercera generación que mantienen la inhibición de la actividad quinasa del EGFR aun teniendo dicha mutación.

Con el uso de los inhibidores de segunda generación frente a la mutación de EGFR T790M se han descrito nuevos mecanismos de resistencia a dichos fármacos mediante la adquisición de una mutación adicional en el gen de EGFR C797S confiriendo de nuevo una resistencia a dichos tratamientos y hoy en día se están desarrollando fármacos de 4ª generación capaces de bloquear las mutaciones T790M así como la C797S de manera simultánea.

Existen otros múltiples mecanismos de resistencia descritos como alteración en la vía HER2 (tanto por amplificación como por mutaciones), alteraciones en MET (mediante amplificación o mutaciones) por activación de la dimerización del receptor de la misma familia HER3 asociado con MET, o bien por la señalización mediada por el receptor IGF-1R.

Finalmente se ha evidenciado también resistencia por la plasticidad celular que pueden tener este tipo de tumores, donde existe una conversión hacia un fenotipo de células microcíticas que no dependen de la actividad constitutiva de las vías de señalización mediadas por el receptor EGFR (70-71).

ALK (anaplastic lymphoma kinase):

La proteína ALK es otro receptor transmembranario con actividad tirosina cinasa (como el EGFR) que se expresa en intestino delgado, testículos y cerebro, pero no en el pulmón. Se ha visto que en el cáncer no microcítico aparece una fusión génica entre EML4 y ALK (ALK es capaz de translocarse hasta con 14 genes distintos).

La fusión EML4-ALK es especialmente frecuente en los adenocarcinomas de pacientes que fuman poco o nada; se debe a la inversión dentro del brazo corto del cromosoma 2 y la proteína quimérica resultante tiene actividad tirosina cinasa constitutiva de ALK en los tejidos pulmonares. Esto hace que activen las vías de señalización mitógenas, como ocurre con la hiperactivación del EGFR.

Las fusiones de los genes *ALK* con *EML4* forman productos de las traslocaciones que oscilan entre 3 y 7 % en CPCNP no determinados.

Posteriormente se han ido incorporando otros biomarcadores como reordenamientos del gen *ROS1*, que junto con los reordenamientos de gen *ALK* pueden ser tratados con un inhibidor tirosina quinasa, el Crizotinib y otros fármacos que están actualmente en desarrollo.

PD-1 (programmed death 1):

PD1 es un receptor de membrana que se expresa en linfocitos T (LT), natural-killers y algunos linfocitos B. Tiene dos ligandos PD-L1 y PD-L2 que se expresan en células del Sistema Inmune y células tumorales. La unión de PD1 y sus ligandos inactiva y disminuye la proliferación de los LT (72-73).

Actualmente, y con el desarrollo reciente de la inmunoterapia, disponemos de distintos fármacos anti-PD1 donde la determinación de PDL1 puede condicionar su uso, pudiendo plantear su determinación desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica, o previo a segunda o posteriores líneas de tratamiento. Sin embargo, el debate sobre la mejor técnica para su determinación, el punto de corte, o la obligatoriedad de un resultado positivo como predictor de respuesta a inmunoterapia, sigue abierto.

Este tema, de rabiente actualidad, lo comentaremos más ampliamente en el apartado de inmunoterapia.

Otros biomarcadores en vías de desarrollo:

MET:

MET es un receptor tirosina quinasa tipo I localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y que se ha visto alterado en tumores de pulmón, bien mediante una amplificación génica o bien mediante mutaciones puntuales (especialmente incluidas en el dominio quinasa de dicho receptor y aquellas que hacen que desaparezca el exon 14 del gen). Esto comporta un peor pronóstico y actualmente se está valorando como predictor de respuesta de fármacos como Crizotinib u otros actualmente en desarrollo (74).

RET:

RET es un receptor tirosina quinasa tipo I perteneciente a la familia de las cadherinas que se encuentra localizado en el cromosoma 10. Dicho gen se ha visto traslocado en un 2,5% de los cánceres de pulmón no microcíticos. Se ha observado como los pacientes que presentan este tipo de traslocaciones en cáncer de pulmón son susceptibles de ser tratados con un inhibidor tirosina quinasa como puede ser el caso de crizotinib, aunque existen más fármacos que se están desarrollando de forma específica frente a dicha alteración.

BRAF:

El gen BRAF localizado en el cromosoma 7 codifica para una proteína serina/ treonina quinasa que se encuentra en la ruta de señalización de las MAPK implicado en procesos de proliferación celular. Dichas rutas de señalización intracelular se encuentran altamente reguladas pero en los procesos neoplásicos se han descrito diferentes mutaciones en varios de los miembros de dicha ruta de señalización (KRAS, NRAS, BRAF, etc...) que hacen que dicha ruta de señalización este constitutivamente activa. A diferencia del resto de tumores donde todas las mutaciones se concentran en el codón 600 dentro del exon 15, en tumores de pulmón se han descrito también mutaciones puntuales adicionales dentro del exon 11. Ambos tipos de mutaciones poseen el mismo efecto de activación constitutiva de la actividad quinasa de dicha proteína y a su vez podrían ser susceptibles de tratamiento con inhibidores específicos para dichas alteraciones como es el caso del Dabrafenib/Vemurafenib (75).

Aunque el máximo desarrollo molecular se ha visto en la histología adenocarcinoma, actualmente existen distintas vías de investigación molecular en Carcinoma Escamoso (76):

- FGFR1: receptor tirosina quinasa que se encuentra amplificado en un 17-20% de los tumores escamosos de pulmón y los pacientes que presentan dicha alteración se han visto beneficiados del uso de inhibidores específicos para dicho receptor, que están en diferentes fases de desarrollo en ensayos clínicos.
- DDR2: este gen se encuentra mutado en carcinomas escamosos de pulmón en un 4% de los casos donde dichas mutaciones se suelen concentrar en la región del dominio tirosina quinasa (S768R), con resultados in vitro prometedores con Dasatinib).
- PIK3CA: se han detectado mutaciones en menos del 5% de los carcinomas escamosos de pulmón y amplificaciones génicas del locus 3q26 con una frecuencia que oscila entre el 30-60% de los casos de carcinomas escamosos de pulmón
- AKT1: se han detectado mutaciones en un 6% de los carcinomas escamosos de pulmón.
- PTEN, PDGFR, CDK4/6, PARP, MET, IGF1R...

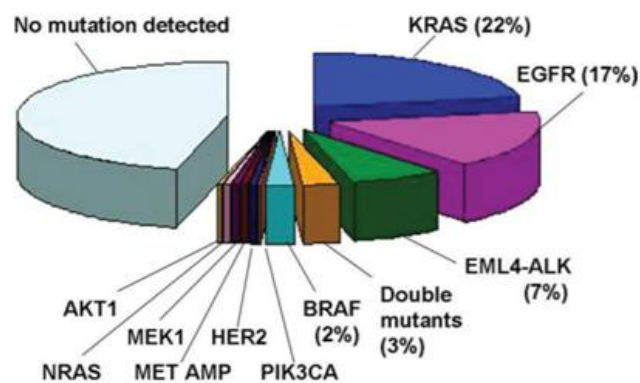


Fig. 12 Subtipos genómicos del carcinoma no micrótico de pulmón (77).

Vías de desarrollo en el estudio molecular:

El desarrollo terapéutico basado en dianas moleculares es continuo y cada vez implica o implicará en un futuro próximo, el análisis de una mayor número de mutaciones, que serán necesarias tanto al diagnóstico, como a la progresión o en la evaluación de la respuesta. Sin embargo, la cantidad y calidad de la muestra para su análisis en tumores no intervenidos, es limitada.

Es por ello, que se están desarrollando nuevas técnicas diagnósticas que permitan el estudio de un mayor número de mutaciones con una menor muestra o incluso, el análisis de mutaciones en sangre periférica.

Next generation sequencing (NGS):

La secuenciación permite detectar muchas alteraciones genéticas a la vez. Existen diferentes plataformas que permiten secuenciar todo el exoma (WES), todo el genoma (WGS) o unos fragmentos de interés, fundamentalmente de exones (probe/ampliconbased). En CCNP se usa principalmente esta última ya que puede llevarse a cabo con pequeñas cantidades de DNA.

La secuenciación es una técnica altamente eficaz y eficiente pero, aunque ha disminuido de precio, sigue siendo cara y no existe tanta experiencia en la determinación de biomarcadores como con otras tecnologías (78).

Biopsia líquida:

Tiene dos objetivos principales (79-80):

- Detectar el DNA libre que liberan a la sangre (y otros fluidos) las células tumorales cuando mueren
- Detectar las células tumorales circulantes (CTCs), que irrumpen en la sangre en estadios avanzados del tumor.

Las aplicaciones de la biopsia líquida son múltiples y actualmente en auge:

- 1) Detección precoz de la enfermedad.
- 2) Estratificación del riesgo: a mayor cantidad de cDNA/CTCs, peor pronóstico
- 3) Monitorización del tratamiento: el cDNA disminuye con la respuesta
- 4) Detección de aparición de resistencias.
- 5) Descifrar la heterogeneidad intratumoral.

1.5.7 EVALUACIÓN DE RESPUESTA

El papel de las técnicas de imagen como determinantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de pulmón ha crecido especialmente en la era de la medicina genómica, donde subgrupos genómicamente definidos de pacientes son tratados con terapias dirigidas contra un mecanismo específico de sus tumores. La valoración de la respuesta al tratamiento debería ir acompañada con los avances terapéuticos en cáncer de pulmón (81).

El término de “valoración de respuesta” al tratamiento en oncología, fue descrito con detalle por Miller et al en 1981, quien describió la importancia de disponer de un “lenguaje unificado” que pudiera utilizarse para describir los resultados del tratamiento antitumoral. La introducción de esta terminología básica ha contribuido a estandarizar la forma en que se valora la respuesta al tratamiento del cáncer y también la forma en que se documenta,

comparte y publica esta información. Asimismo ha permitido comparar de forma efectiva los resultados de los diferentes tratamientos (82).

Los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud) fueron publicados en 1979 e introdujeron el concepto de “carga tumoral” a partir de la suma de los productos de los diámetros (SPD), es decir, a partir del diámetro máximo de una lesión y del mayor diámetro perpendicular a dicho diámetro máximo. Esta forma bidimensional de calcular la carga tumoral fue criticada desde el comienzo ya que los resultados son demasiado sensibles a pequeños cambios en el tamaño de una lesión, y lo que llevó a su “reinterpretación” y modificación, que condujo a la publicación en el año 2000 de los criterios RECIST (83).

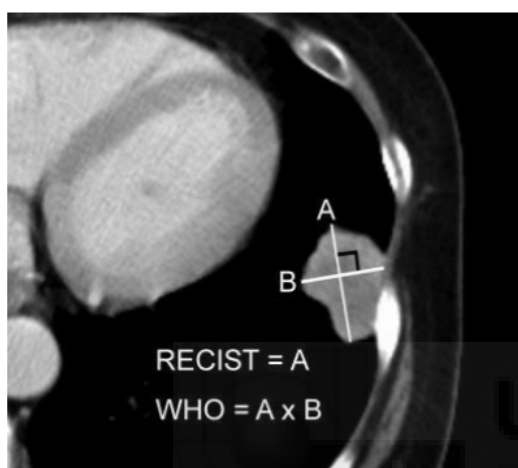


Figura 1. Ejemplo de medida de una lesión tumoral según criterios de la OMS (medida bidimensional) y RECIST (medida unidimensional). Según los criterios de la OMS, la medida correcta de esta lesión resulta de la multiplicación del diámetro máximo de la lesión (diámetro A) por el diámetro perpendicular mayor (diámetro B) a dicho diámetro máximo. Según RECIST, únicamente se mide el diámetro máximo de la lesión

Fig.13 (84).

Los criterios RECIST presentan cinco diferencias básicas con respecto a los criterios de la OMS (84):

- Se adoptan medidas unidimensionales (diámetro máximo) de las lesiones, favoreciendo la medición de más lesiones y simplificando el cálculo de la carga tumoral.
- Se tiene en cuenta la importancia de las técnicas de imagen en la valoración de la respuesta al tratamiento estableciendo especificaciones sobre las diferentes modalidades de imagen.
- Especifica qué tumores pueden ser valorados con RECIST y cuáles no.
- Especifica cuántas lesiones pueden ser valoradas.
- Se amplía el punto de corte que define la PD (Progression disease).

En enero de 2009 el grupo de trabajo de RECIST publicó la versión 1.1 (última actualización hasta la fecha), en la que se tenían en cuenta no sólo la aparición y generalización de nuevas herramientas diagnósticas (TC multidetector, PET/TC, RM...) sino también el desarrollo de nuevas terapias antitumorales (85).

Criterio	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Definición de lesión medible	Debe ser medible en 2 dimensiones; no define tamaño mínimo	Tamaño mínimo 10 mm en TC espiral; 20 mm en TC convencional	Tamaños mínimo de 10 mm
Método de medición	Suma de los productos de los diámetros	Diámetro más largo	Diámetro más largo (exceptuando ganglios)
Ganglios linfáticos	No especifica	No especifica	Eje corto: lesiones dianas > 15 mm No diana 10-15 mm No patológicas <10mm
Definición de progresión	≥ 25% de la suma de los productos de los diámetros	Incremento del 20% en la suma de los diámetros máximos o nuevas lesiones	>20% en la suma de los diámetros máximos; aumento mínimo ≥ 5 mm, nuevas lesiones
Número de lesiones medidas	No especificado	10 lesiones (≤5 en un órgano)	5 lesiones (≤ 2 en un órgano)
Técnicas de imagen	No especificado	TC, RM, Rx tórax	TC, RM, FDG-PET

Tabla 9 Resumen comparativo de los cambios más importantes de los criterios de la OMS, RECIST 1.0 y RECIST 1.1 (85).

No obstante, a pesar de su gran utilidad y vigencia, presentan ciertas limitaciones (86-87):

- Únicamente tienen en cuenta el tamaño (diámetro) de las lesiones y asumen que el volumen tumoral puede simplificarse o extrapolarse a partir de la obtención de una medida en un único plano (bidimensional en los criterios de la OMS, unidimensional en los criterios RECIST). No contemplan, por tanto, la heterogeneidad tumoral.
- No son capaces de evaluar los diferentes patrones de respuesta o progresión de varios subgrupos genómicamente definidos de cáncer de pulmón que podemos encontrar, en función del tratamiento con nuevas terapias dirigidas (antiangiogénicos [bevacizumab], inhibidores de la tirosinquinasa [erlotinib, gefitinib...], inhibidores de la ALK [crizotinib], inmunoterapia [nivolumab, pembrolizumab]...)
- No tienen en cuenta las áreas de atenuación ground-glass (vidrio deslustrado) de algunos carcinomas broncogénicos (ni su relación/ratio con respecto a las áreas de atenuación sólida) o la aparición de necrosis en un tumor o en adenopatías.
- Estos criterios no permiten discriminar entre progresiones “rápidas” y progresiones “lentas”.

Por todo ello, se han desarrollado distintos criterios de valoración de respuesta que intentan salvar estas limitaciones (88):

- Criterios Choi, inicialmente diseñados para los tumores GIST y que establecen criterios de respuesta en función de densidad radiológica.
- “Método Crabb” como valoración de respuesta al tratamiento antiangiogénico, valorando parámetros como la cavitación (89).

- Criterios de valoración al tratamiento inmune, que introduce el concepto de “carga tumoral total” y su comparación con la “carga tumoral basal” con la finalidad de contemplar fenómenos como el de pseudoprogresión.

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 CIRUGÍA TORÁCICA

1.6.1.1 EVALUACIÓN DE RIESGO PARA CIRUGÍA TORÁCICA

Es imprescindible realizar una evaluación del riesgo previa a coniderar cirugía torácica y nos vamos a basar en 3 pilares:

1. Riesgo de morbilidad cardiovascular
 Debemos basarnos en las recomendaciones de las guías clínicas del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Americana del Corazón (AHA) del 2014. Se debe realizar una evaluación cardiológica general y promover la modificación de factores de riesgo.
2. Riesgo de mortalidad perioperatoria: existen diferentes tablas de riesgo validadas (90).

TABLE 3. Prediction of risk of in-hospital mortality

Variable	Value	Code	β coefficient
Age (y)	<55	0	
	55-65	1	0.7679
	≥ 65	2	1.0073
Sex	Female	0	
	Male	1	0.4505
American Society of Anesthesiologists score	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.6057
Performance status classification	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.689
Dyspnea score	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.9075
Priority of surgery	Elective	0	
	Urgent or emergency	1	0.8443
Procedure class	Other	0	
	Pneumonectomy	1	1.2176
Diagnosis group	Benign	0	
	Malignant	1	1.2423
Comorbidity score	0	0	
	≤ 2	1	0.7447
	≥ 3	2	0.9065
Constant	—		-7.3737

TABLE 5. Observed versus expected in-hospital mortality by predicted risk category among those in the test set

Risk group	Expected mortality (%)	Observed mortality (%)	95% Confidence interval
<1%	0.2	0.29	0.15-0.43
1%-3%	2.47	2.12	1.56-2.68
3%-7%	4.84	4.73	3.46-5.99
$\geq 7\%$	13.2	15.60	12.76-18.43

Tabla 10 (91).

3. Riesgo de disnea postoperatoria y evaluación de función pulmonar postquirúrgica
 - Pruebas para evaluar la función pulmonar:

- Espirometría: FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).
- DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono).
 - Se utilizarán las siguientes fórmulas:

$\text{ppo-FEV1} = \text{FEV1} (1 - (\text{n}^\circ \text{ segmentos resecados} \times 0,0526))$ $\text{ppo-DLCO} = \text{DLCO} (1 - (\text{n}^\circ \text{ segmentos resecados} \times 0,0526))$

- Con valores por debajo de una ppo-FEV1 del 30% no deberíamos realizar ningún tipo de resección pulmonar; es el valor límite que marca un alto riesgo.
 - El límite de alto riesgo de ppo-DLCO es también del 30%, e igualmente no se recomienda ningún tipo de resección pulmonar por debajo de este valor.
- Pruebas de cuantificación de la función pulmonar
 - Gammagrafía de ventilación/perfusión de cuantificación.
 - Esta prueba debe informarnos de los porcentajes de función pulmonar atribuibles a cada una de las siguientes 6 regiones: tercio superior, tercio medio y tercio inferior de cada hemitórax. Con estos datos y con los valores de función pulmonar preoperatoria, y la localización y extensión de la resección pulmonar planeada, deberíamos poder calcular un valor estimado de función pulmonar postoperatorio.
 - TC de cuantificación
 - Tests de ejercicio
 - Test de la marcha de 6 minutos
 - Test de la marcha con carga progresiva
 - Test de subir escaleras
 - Tests de ejercicio cardiopulmonar
 - Los tests de ejercicio deberían realizarse en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a una resección pulmonar con una FEV1 y/o una DLCO <80% (91).

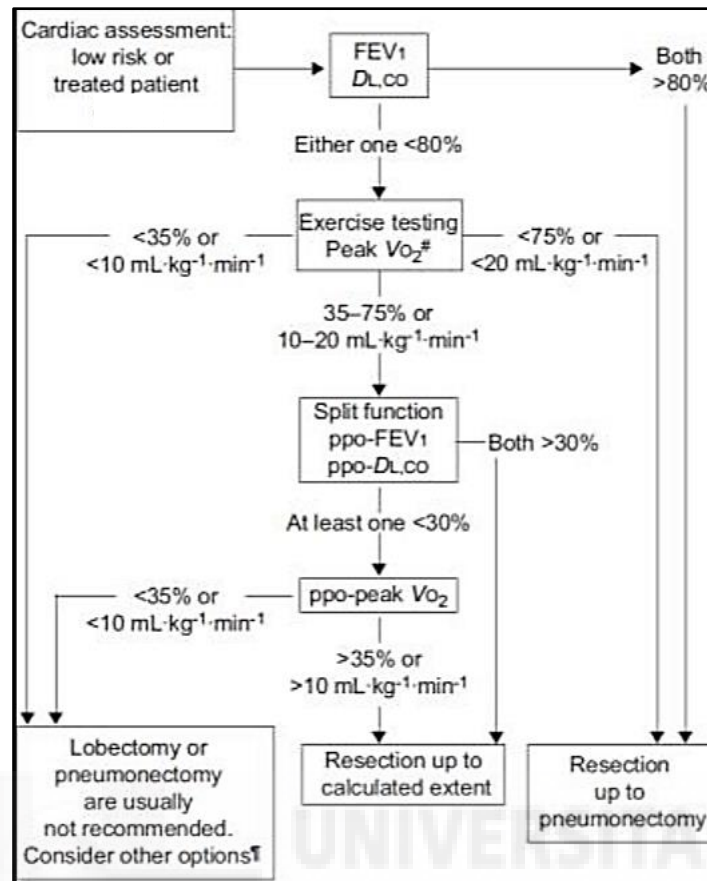


Fig. 14 (91).

1.6.1.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

La cirugía de resección sigue siendo la técnica “gold standard” en el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces (I y II). (92)

Podemos diferenciar tres tipos de resección:

1. Neumonectomía: resección completa de un pulmón.
2. Lobectomía: consiste en la resección de un lóbulo pulmonar completo desconectándolo de sus estructuras vasculares (ramas de arteria y vena pulmonar) así como de su bronquio lobar, junto con una sección parenquimatosa a nivel de las cisuras pulmonares correspondientes.
3. Segmentectomía: resección de un segmento pulmonar, respetando el resto de segmentos sanos del lóbulo, seccionando igualmente sus conexiones vasculares y bronquiales. En este caso, para la sección del parénquima es preciso definir los límites segmentarios, que no se encuentran claramente marcados de forma natural. Para ello, insuflamos el pulmón tras la sección bronquial, comprobando la falta de aireación de nuestro segmento.
4. Resección atípica o “resección en cuña”: sección de un área pulmonar sin seguir ningún patrón anatómico, que incluya la lesión y un margen de seguridad de parénquima sano.

Desde la publicación en 1995 de los resultados del trabajo del Grupo de Estudio del Cáncer de Pulmón (Lung Cancer Study Group), la lobectomía pulmonar ha sido la técnica quirúrgica recomendada para el tratamiento del CPNM, reservándose las resecciones sublobares para los

pacientes en los que, por su comorbilidad o pobre capacidad respiratoria, estaba contraindicada (93).

En la actualidad existen dos grandes ensayos clínicos comparativos en marcha, uno americano iniciado en el año 2007 (el CALBG 140503) y otro japonés en 2009 (el JCOG0802/WJOG4607L), que tratan de comparar los resultados en pacientes tratados mediante lobectomía frente a segmentectomía, los cuales podrían suponer un cambio de tendencia en el abordaje quirúrgico del CPNM en estadios iniciales.

Recientemente se han incorporado además técnicas de abordaje menos invasivos que la toracotomía abierta, como es la cirugía videoasistida (VATS, Video Assisted Thoracic Surgery). Existen numerosos trabajos que consolidan esta vía de abordaje como superior a la toracotomía clásica por su menor morbimortalidad, manteniendo unos resultados oncológicos similares o incluso superiores, repercutiendo por tanto, en la supervivencia a largo plazo (94). El desarrollo tecnológico ha puesto a nuestra disposición la asistencia robótica destinada a procedimientos quirúrgicos, mediante el sistema DaVinci (RATS). Ésta es una técnica que, si bien no es de reciente aparición, cuenta con escasa experiencia y difusión, probablemente debido a su elevado coste.

El único trabajo que compara las tres técnicas (toracotomía abierta, VATS y RATS) es el recientemente publicado por Yang, que incluye 2132 pacientes con CPNM en estadio I, de los cuales 1187 fueron intervenidos mediante toracotomía, 761 por VATS y 184 por cirugía asistida por robot, con un seguimiento posterior de 5 años. No se observaron diferencias significativas en términos de morbimortalidad ni supervivencia a largo plazo entre las tres técnicas. La cirugía asistida por robot consiguió un mayor número de estadios ganglionares estadificados y las técnicas mínimamente invasivas se asociaron a tiempos menores de drenaje y de hospitalización (95).

1.6.2 RADIOTERAPIA:

El tratamiento radioterápico tiene cabida en todos los estadios de la enfermedad, desde la enfermedad localizada con indicación adyuvante o radical, hasta los estadios avanzados, como tratamiento paliativo.

La radioterapia consiste en el empleo de las radiaciones ionizantes para destruir las células tumorales, y su efecto es exclusivamente local, en la región donde se aplique.

Las vías de mejora en la radioterapia del cáncer de pulmón se centran en los avances tecnológicos, que han permitido el desarrollo de unidades de tratamiento capaces de administrar la dosis de radiación en menos tiempo, y que permiten controlar con mayor precisión tanto la posición del tumor como la del propio paciente, antes y durante cada sesión de tratamiento, para llevar a cabo el objetivo principal de la radioterapia: administrar la máxima dosis en el tumor sin afectar el tejido sano de alrededor.

1.6.2.1 Nuevas técnicas de tratamiento:

RADIOTERAPIA ESTEREOATÁXICA:

Consiste en administrar una dosis eficaz de radiación sobre un volumen bien definido, con gran precisión y alto gradiente de dosis, empleando haces finos y conformados que permite que estructuras y tejidos normales adyacentes reciban la menor dosis de radiación posible. El

término estereotaxia se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía estereotáctica, que permite mediante un sistema de coordenadas localizar el tumor y los órganos de riesgo.

Cuando el procedimiento se realiza en una sesión de tratamiento se denomina radiocirugía y si se administra en varias sesiones se denomina radioterapia estereotáctica. Se precisa de sistemas de fijación e inmovilización del paciente especiales (guías o marcos estereotáticos) y dispositivos de radioterapia capaces de generar haces muy conformados (acelerador lineal, gammaknife, cyberknife, tomoterapia, ciclotrones).

Clásicamente, esta técnica se ha utilizado principalmente para tratar tumores cerebrales (Radioterapia Estereotáctica Craneal), ya que la rigidez del cráneo asegura que la localización de su contenido permanezca estable.

A principios de los años 90, se comenzó a utilizar la radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT) con la idea de administrar altas dosis de irradiación con intención ablativa en tumores extracraneales (como en hígado o el pulmón), en no más de 5 fracciones, usando sistema de radioterapia guiada por imagen, con muy buena tolerancia y mínima toxicidad (96).

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA:

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que permite irradiar tumores con un mínimo daño al tejido sano mediante la utilización de incidencias de campos con intensidad de dosis no uniformes en el volumen blanco. La ventaja fundamental de la IMRT es la reducción del volumen de tejido sano expuesto a dosis altas de irradiación, lo cual nos permite la escalada de dosis en el tumor con mínima toxicidad aguda. En el caso de su administración sobre lesiones pulmonares, la IMRT permite escalada de dosis con mayor protección del esófago, médula espinal, pulmón sano y corazón.

RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEN (IGRT):

Los sistemas guiados por imagen ayudan a delimitar con extrema precisión la zona de tratamiento reduciendo al mínimo las secuelas derivadas de la radiación sobre los tejidos sanos. Actualmente contamos con sistemas (Cone Beam, CT, Exac Trac, Respiratory Gaiting conectados con una mesa robotizada 6D) que hacen posible tratar órganos en movimiento (como el pulmón) con la misma precisión con la que tratamos los tejidos y órganos estáticos, al sincronizar el haz de radiación con el movimiento de los órganos.

RADIOTERAPIA ADAPTATIVA:

En esta técnica utilizamos las verificaciones diarias que se hacen con IGRT para realizar adaptaciones secuenciales según la evolución del tumor, de tal manera que si el tumor disminuye o aumenta durante el tratamiento, nuestros ordenadores lo detectan y adaptan el tratamiento a la nueva situación. Esto mejora notablemente los tratamientos de larga duración, ya que facilita la protección de los tejidos sanos y previene errores terapéuticos en los que podrían incurrir tratamientos no adaptativos. Está especialmente indicado para el tratamiento de linfomas, carcinoma de pulmón y tumores de cabeza y cuello.

1.6.2.2 Indicaciones de tratamiento:

Tratamiento exclusivo radical:

Actualmente, se recomienda SBRT para pacientes con tumores menores a 5 cm, sin adenopatías patológicas, que se consideren médicamente inoperables o que declinan la cirugía. Varios estudios no aleatorios sugirieron que esta técnica podría ser una opción adecuada para pacientes operables mayores de 75 años (97).

Tratamiento adyuvante:

Se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia en pacientes completamente resecados, con afectación ganglionar N2, así como en pacientes incompletamente resecados (R1) (98-99).

Tratamiento neoadyuvante o radical, administrado concomitante con quimioterapia:

Desarrollaremos este escenario en el apartado de tratamiento quimioterápico.

Tratamiento paliativo:

Debemos considerar la RTP como tratamiento paliativo eficaz de distintas complicaciones sintomáticas producidas por el tumor primario o sus metástasis, como:

- Radioterapia hemostática por hemoptisis.
- RTP antiálgica por metástasis óseas.
- Sde de vena cava superior.
- RTP holocraneal paliativa ante metástasis cerebrales (o incluso con carácter profiláctico en el carcinoma microcítico de pulmón).
- Sde de compresión medular.

Tratamiento "radical" sobre enfermedad oligometastásica:

Acorde con el desarrollo de novedosos tratamientos sistémicos que están consiguiendo un aumento significativo en control de la enfermedad y mayores supervivencias, vemos con relativa frecuencia oligoprogresiones (progresión con metástasis pequeñas y poco numerosas). Los tratamientos con RTP a altas dosis, como IMRT o SBRT, son una estrategia terapéutica cada vez más utilizada para tratar localizaciones metastásicas concretas, con buenos resultados publicados, aunque pendientes de ensayos prospectivos en este escenario (100).

1.6.3 QUIMIOTERAPIA:

Pese a los grandes avances en tratamiento dirigido e inmunoterapia que están cambiando el curso de la enfermedad, la quimioterapia sigue siendo un pilar básico en el tratamiento.

Describiremos las distintas opciones de tratamiento quimioterápico en función de su objetivo:

1.6.3.1 Tratamiento adyuvante:

Durante muchos años, la cirugía sola fue el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de fase I-IIIa (NSCLC). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la quimioterapia adyuvante proporciona un beneficio de supervivencia.

La primera quimioterapia adyuvante para NSCLC se realizó en la década de 1960 utilizando ciclofosfamida. En los años 80 y a principios de los 90, se desarrolló el cisplatino.

El primer metanálisis basado en Cisplatino fue conducido por el Grupo de Colaboración de Cáncer de Pulmón No Pequeña en 1995. Este análisis comparaba cirugía exclusiva con cirugía más quimioterapia (basada en cisplatino). Produjo un beneficio con HR 0,87 y un beneficio absoluto de quimioterapia del 5% al 5 años, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0,08).

Varios ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante se planificaron posteriormente, aunque con resultados controvertidos. La publicación en 2008 del metanálisis de los principales ensayos randomizados basados en Cisplatino hasta esa fecha mostraba un beneficio significativo en SG (HR 0.89, 95% CI: 0.82, 0.96) y SLP (HR 0.84, 95% CI: 0.78, 0.91) en estadios II y III, con independencia de la edad, sexo, tipo de cirugía, planificación radioterápica o dosis de cisplatino o quimioterápico asociada, asentando de esta manera su indicación. Este beneficio no se observa, sin embargo, para estadios más iniciales (estadio IA y IB) (101).

En un metanálisis posterior, publicado en Lancet 2010, se revisaron los datos de los dos metanálisis previos, incluyendo un total de 33 ensayos clínicos y 11.107 pacientes con NSCLC. De esta revisión se concluye un beneficio a favor de la quimioterapia adyuvante (independiente de la RTP adyuvante) para todas las combinaciones de Cisplatino, con un discreto beneficio a favor de la asociación con Vinorelvina (102).

1.6.3.2 Tratamiento neoadyuvante:

En 2007 se publicó una revisión sistemática para evaluar las pruebas disponibles de ensayos aleatorios, demostrando un incremento en supervivencia con una Hazard Ratio de 0.82 (95%CI 0.69-0.97) $P = 0.022$. Esto supone un beneficio absoluto en supervivencia del 6%, aumentando la SG para todos los estadios globalmente del 14 al 20% en 5 años. Se incluyeron pacientes con estadios I a III, no pudiéndose abordar preguntas como el tipo particular de pacientes que se puedan beneficiar más o menos con la quimioterapia preoperatoria. Estos resultados han sido posteriormente confirmados en un metanálisis publicado en 2010 (103-104).

1.6.3.3 Tratamiento radical concomitante con radioterapia:

Dentro de la heterogeneidad que supone el tratamiento del estadio III, varias estrategias terapéuticas son válidas en los pacientes potencialmente resecables (E IIIA), si bien en el estadio IIIB la opción más apropiada para el global de los pacientes es el tratamiento combinado con quimio-radioterapia.

Estadio IIIA (T1-T3 N2):

En 2009 se publica en Lancet el primer estudio randomizado que compara dos estrategias válidas para este estadio: el tratamiento QT-RT vs QT-RT-Cirugía.

396 pacientes fueron randomizados tras un tratamiento común con QT-RT de inducción (2 ciclos de Cisplatino-Etopósido administrados de forma concomitante con 45 Gy de RTP). En caso de no progresión, los pacientes se randomizaron a Cirugía vs continuar con RTP (hasta alcanzar dosis radicales, 61 Gy). En todos los casos completaron la QT con dos ciclos adicionales de CDDP-Etopósido.

Se obtuvo un beneficio en SLP a favor de la rama quirúrgica: 12.8 versus 10.5 meses, $p=0.017$, hazard ratio (HR) 0.77 (0.62,0.96); 5-años 22.4% versus 11.1%. Sin embargo, el estudio se consideró negativo al no demostrar beneficio en su objetivo principal, SG: Media OS de 23.6

(rama quirúrgica) versus 22.2 meses, $p=0.24$, HR 0.87 (0.70,1.10). SG 5 años 27.2% (rama quirúrgica) vs 20.3%; odds ratio 0.63 (0.36,1.10, $p=0.10$). Un análisis por subgrupos, no pre-especificado, demostró beneficio en SG en la rama quirúrgica a favor de los pacientes a los que se realizó lobectomía (vs neumonectomía).

En base a estos resultados, y los previamente comentados, actualmente se aceptan como tratamiento válidos para este estadio tanto la quimio-radioterapia radical, como la quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de lobectomía, así como la quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica. El régimen quimioterápico más apropiado no está definido, considerando siempre combinaciones de cisplatino (105).

Estadio IIIA irresecable (N2 bulky) o Estadio IIIB:

En este escenario, y en paciente con estado general adecuado para tolerarlo, el tratamiento combinado con quimio-radioterapia se considera el más adecuado.

Diferentes estudios ha valorado la opción de tratamiento secuencial vs concomitante, publicándose en 2010 los resultados de un metanálisis que concluía beneficio en SG a favor de la rama concomitante, a costa de una mayor toxicidad, especialmente esofágica (mucositis).

El tratamiento concomitante ofrece un beneficio absoluto en SG de 5.7% a 3 años y 4.5% a 5 años (HR 0.84, 95% CI 0.74 to 0.95), no encontrando beneficio en SLP ni progresión a distancia (106).

En base a los estudios comentados, la última actualización de las guías SEOM plantean como algoritmo terapéutico para estadio III el siguiente:

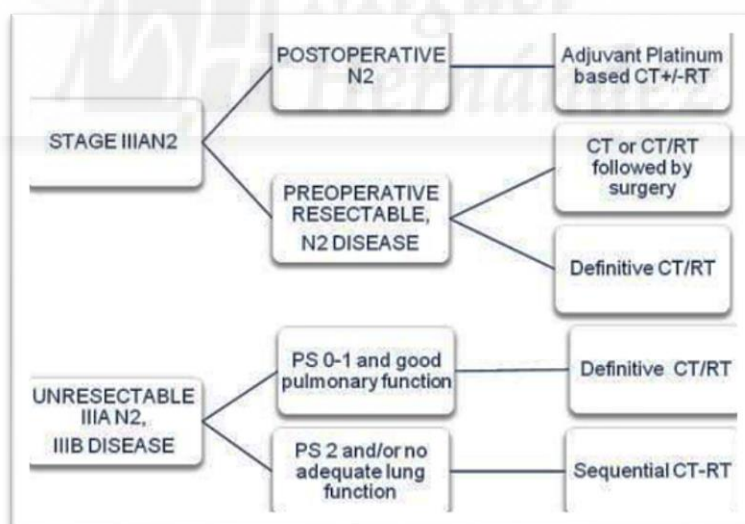


Fig. 15 (46).

1.6.3.4 Tratamiento paliativo:

Tras descartar los potenciales tratamientos dirigidos en función de mutaciones específicas, el tratamiento de primera elección será la quimioterapia sistémica, que incluirá como primera elección un doblete con Platino.

Aunque el tratamiento con cisplatino o carboplatino han mostrado una similar actividad respecto a tasas de respuesta, la publicación del metanálisis que favorecía en términos de SG a

las combinaciones de cisplatino han posicionado a este fármaco como primera elección, salvo contraindicación por morbilidad o estado general (107).

A diferencia del carcinoma escamoso, donde no se ha encontrado superioridad a favor de la segunda droga que acompañe al cisplatino, en Carcinoma no escamoso, disponemos diferente fármacos que han mostrado superioridad en combinación con platino:

- La combinación de Cisplatino-Pemetrexed ha demostrado mejor tolerancia y eficacia, comparada con Cisplatino-Gemcitabina, siendo actualmente una de las opciones de primera elección (108).
En caso de contraindicación para cisplatino, una opción válida podría ser la combinación Carboplatino-Pemetrexed (109).
- La adición de Bevacizumab (anticuerpo antiangiogénico) ha demostrado beneficio asociado a la combinación de quimioterapia basada en platino, considerándose otra opción válida en primera línea (110).
- Sólo en histología no escamosa, diferentes estrategias de mantenimiento han mostrado beneficio, tras conseguir estabilidad o respuesta con la primera línea terapéutica (4-6 ciclos de tratamiento): puede realizarse mantenimiento con Pemetrexed, Erlotinib o Bevacizumab (este último cuando se ha utilizado en primera línea de tratamiento) (111-113).

Independiente de la histología, en segunda línea de tratamiento, la combinación de quimioterapia no ha demostrado un mayor beneficio respecto a la monoterapia y sí una mayor toxicidad. El taxotere era, hasta no hace mucho, la opción de quimioterapia de segunda línea más aceptada, actualmente mejorada en histología no escamosa con la adición de Nintedanib (ITK dirigido contra *VEGFR 1-3*, *FGFR 1-3*, *PDGFR alpha/beta* y *RET* TKI) o ramucirumab (anticuerpo antiangiogénico ante *VEGFR-2*). Pemetrexed podría ser otra opción en segunda línea de carcinoma no escamoso, si no se ha usado en primera línea, con resultados equiparables a los de docetaxel en monoterapia y mejor tolerancia (114-117).

El tratamiento quimioterápico siempre debe ajustarse en función del estado general del paciente, siendo razonable optar por un tratamiento en monoterapia o incluso un tratamiento de soporte exclusivo.

1.6.4 TRATAMIENTOS DIANA:

Los dividiremos en función de su diana terapéutica. Hasta la fecha sólo han demostrado beneficio en la enfermedad metastásica.

1.6.4.1 Dirigidos a EGFR:

Debe ser el tratamiento de primera línea de los pacientes portadores de mutación EGFR (aprox. 10-16% de los pacientes en España), existiendo una consistente evidencia de beneficio en SLP, Tasas de Respuestas, perfil de toxicidad y Calidad de Vida, comparado con el tratamiento basado en doblete de platino (118-120).

Sólo un fármaco ha demostrado de momento beneficio en SG en población no asiática, el Afatinib, aunque teniendo en cuenta una población más seleccionada, en un subanálisis predefinido en pacientes con Del19, aunque no en los pacientes que tienen las mutaciones *EGFR* L858R o en la población general de pacientes con positividad para una mutación de *EGFR* (121).

Actualmente no existen resultados de los ensayos comparativos en marcha entre estos fármacos, y cualquiera de las opciones se considera aceptable en primera línea de tratamiento.

Recientemente se han publicado los resultados de un fase II con resultados muy prometedores de la combinación de Erlotinib + bevacizumab, aunque con las limitaciones que supone un estudio fase II, no comparativo, y de escaso tamaño muestral (122).

En caso de progresión a primera línea de tratamiento con ITK anti-EGFR, se recomienda realizar una nueva biopsia (en principio de muestra tumoral, aunque actualmente ya sería también factible su realización en sangre periférica: biopsia líquida).

En caso de demostrarse mutación T790M (la más frecuente en caso de resistencia como ya hemos comentado), el tratamiento con Osimertinib ha demostrado un beneficio significativo comparado con Cisplatino-Pemetrexed, en términos de SLP (10.1 meses vs 4.4 meses; HR 0.3) y Tasa de respuestas (71% vs 31%), aportando además una mejor tolerancia (123).

En caso de no disponer de un tratamiento dirigido potencialmente eficaz, la quimioterapia basada en platino es una segunda línea válida en estos pacientes.

1.6.4.2 Dirigidos a ALK:

En caso de Reordenamiento ALK positivo, el tratamiento con Crizotinib ha demostrado beneficio significativo respecto al tratamiento con un doblete con platino, con beneficio en SLP (10.9 meses vs. 7.0 meses; hazard ratio, 0.45) y una tasa de respuesta objetivas a favor del crizotinib del 74% vs 45% (124).

Crizotinib puede usarse en segunda línea, si no fue usado en primera (125).

A la progresión a tratamiento con Crizotinib, Ceritinib ha demostrado actividad en este escensario (126).

Recientemente se han publicado los resultados de Ceritinib en primera línea dentro de un estudio fase III con rama control con quimioterapia. La SLP favorece a la rama de certinib (16.6 meses vs 8.1 meses), con un mejor perfil de efectos secundarios (127).

1.6.4.3 Dirigidos a ROS1:

El crizotinib es igualmente opción de tratamiento de primera línea en pacientes con mutación en Ros1 (presente aproximadamente en el 1% de los pacientes). Aunque la evidencia viene de estudios pequeños, sus resultados son contundentes (Tasas de respuesta del 75-80%, con duración media de 17 meses), recomendando el análisis de esta mutación y el tratamiento dirigido en caso de reordenamiento (128-129).

1.6.5 INMUNOTERAPIA:

Una parte importante en el funcionamiento del sistema inmunitario es su capacidad de evitar por sí solo el ataque a células del propio cuerpo. Para hacer esto, el sistema inmunitario utiliza “puestos de control” (checkpoints) que se localizan en las superficies de los linfocitos y otras células inmunes (ICs). Estas proteínas se unen a ligandos de unión a membrana específicos en la superficie de las células efectoras inmunitarias vecinas. La activación de estos “checkpoint” regulan las señales correguladoras que determinan si la célula T se activará para la proliferación, producción de citoquinas y actividad funcional o se inactivará. En ocasiones, las células cancerosas usan estos “checkpoints” para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario.

Por tanto, estos checkpoint se plantearon como objetivos atractivos para la intervención terapéutica. Uno de los puntos de control inmune inhibitorio que ha empezado a dar sus frutos es PD-1 y su ligando, PD-L1.

El receptor PD-1 se expresa en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune antitumoral, incluyendo células T activadas (tales como células T reguladoras), Naturales Killers y células B. Su ligando de alta afinidad, PD-L1, se expresa en la superficie de APCs, tales como células dendríticas y macrófagos, así como células T.

Los nuevos medicamentos que se dirigen a estos checkpoint tienen un futuro prometedor en muchas neoplasias, y son ya una realidad en el tratamiento del cáncer de pulmón. Comentaremos los fármacos más desarrollados en este escenario, teniendo en cuenta que el rápido desarrollo de los mismos está suponiendo cambios de práctica habitual y modificación de las guías clínicas a una velocidad vertiginosa.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4k que se une al receptor PD-1 expresado en células T.

El fase III Checkmate 017 compara la eficacia y seguridad del uso de Nivolumab (3mgKg cada 2 semanas) vs Docetaxel (75 mg/m²/3 sem), tras progresión a Cisplatino. Se incluyeron un total de 272 pacientes.

El estudio resultó positivo en su objetivo principal, Supervivencia Global. La SG media fue de 9,2 meses en los pacientes tratados con nivolumab en comparación con 6,0 meses para los pacientes que recibieron docetaxel (HR, 0,59; IC del 95%, 0,44 - 0,079; p <0,001). El beneficio fue también significativo en tasa de respuestas y la tolerancia, significativamente favorable al tratamiento con inmunoterapia.

El análisis de PD-L1 se realizó de forma retrospectiva y por inmunohistoquímica, pudiendo realizarse en el 83% de los pacientes. Aunque las tasas de SG y SLP en el subgrupo con sobreexpresión de PD-L1 favorecieron al nivolumab, los resultados fueron similares a los de la población general y no se ha considerado que la expresión de PD-L1 fuera pronóstica o predictiva de eficacia en este ensayo (130).

El ensayo fase III Checkmate 057, de diseño similar al previo, y con beneficio global en SG y tasas de respuesta del tratamiento con Nivolumab frente a Docetaxel, nos añade información del análisis y resultados en función del PD-L1. La SG de los pacientes con una expresión de PD-

L1 superior al 1% fue 9 meses con docetaxel y 17,2 meses con nivolumab (HR, 0,59; IC del 95%: 0,43-0,82). Este beneficio en OS no se observó en pacientes con menos de 1% de expresión de PD-L1 o aquellos sin expresión PD-L1 cuantificable.

No obstante, es importante señalar que estos análisis son en su mayoría de muestras de tumor al diagnóstico. Debido a que se postula que la expresión de PD-L1 puede cambiar después de la exposición a la quimioterapia, es difícil sacar conclusiones firmes sobre el valor predictivo de este biomarcador en esta población pretratada (131).

Tras los resultados de los ensayos CheckMate 057 y CheckMate 017, la FDA y la EMA han aprobado nivolumab para el tratamiento de pacientes con NSCLC (escamoso y no escamoso) que fracasaron en el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

Checkmate 026

Es un estudio fase III randomizado que explora la eficacia de Nivolumab en primera línea, comparando con combinaciones con Cisplatino. Selecciona pacientes PD-L1 positivo, con al menos un 5% de expresión por IHC. Este estudio ha resultado negativo en su objetivo principal (SLP) y secundario (SG), con equivalentes resultados en ambas ramas de tratamiento, siendo favorable la inmunoterapia en términos de toxicidad (132).

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 que se encuentra en las células T y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Los ensayos KEYNOTE dan nombre al desarrollo de Pembrolizumab. En 3 ensayos KEYNOTE, la expresión PDL1 se utilizó para identificar a los pacientes que se potencialmente más se beneficiarían del tratamiento con pembrolizumab.

Se evaluó un total de 4784 pacientes con NSCLC avanzado para la expresión de PD-L1 de los ensayos KEYNOTE-001 (n = 909), KEYNOTE-010 (n = 2222) y KEYNOTE-024 (n = 1653). De estos pacientes, se encontró que aproximadamente el 30% tenía PD-L1 menor del 1%, 40% tenía expresaban PD-L1 entre 1% y 49%, y un 30% de los pacientes que tenían una expresión PD-L1 al menos del 50%. La prevalencia de la expresión de PD-L1 fue similar en los pacientes tratados con pembrolizumab como terapia de primera línea o posteriores.

KEYNOTE-024

Este ensayo fase III randomizado explora el tratamiento de Pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) en primera línea de tratamiento, frente a doblete de quimioterapia con cisplatino, en paciente cpon CNMP enfermedad avanzada, con alta expresión de PD-L1 (>50%).

El ensayo fue superior en su objetivo principal, SLP, con un beneficio absoluto de 4 meses a favor de la inmunoterapia (10.3 meses vs 6 meses). Pembrolizumab demostró una reducción significativa del riesgo de muerte (P = .005) comparado con quimioterapia (HR, 0.60; 95% CI, 0.41-0.89), así como beneficio en tasa de respuestas y tolerabilidad.

Tras estos recientes resultados, pembrolizumab se sitúa como un prometedor tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado.

En ESMO 2016 se han presentado los resultados del fase II KEYNOTE 0-21, que explora el tratamiento con Pembrolizumab asociado a doblete con cisplatino, comparado con hasta la fecha el tratamiento estándar, quimioterapia basada en doblete de platino.

Se objetiva un beneficio a favor de la combinación en tasa de respuestas, objetivo principal (55 vs 29%). Estos resultados fueron independientes de la expresión PD-L1.

También se demostró un beneficio en SLP, sin encontrar beneficio en SG a 2 años. La toxicidad fue significativamente mayor para la rama de combinación (133).

ATEZOLIZUMAB

El atezolizumab es un anticuerpo G1 de inmunoglobulina monoclonal humana (Ig) dirigido específicamente a la PD-L1

Basado en los resultados de numerosos ensayos clínicos, el atezolizumab está aprobado por la FDA para uso en pacientes con NSCLC metastásico que experimentan progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con quimioterapia con platino, estando pendiente su aprobación por la EMA.

El ensayo clínico OAK, presentado en ESMO 2016, es un ensayo fase III randomizado que incluyó 1225 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico en progresión a 1 o 2 líneas de tratamiento que incluyera platino, siendo randomizados 1:1 a tratamiento iv con atezolizumab (1200mg) o 75-mg/m² docetaxel (75 mg/m²). Los pacientes fueron randomizados en función de su expresión de PD-L1.

En la población global, la SG fue de 13.8 meses con atezolizumab vs 9.6 meses con docetaxel (HR, 0.73), mostrando unos resultados similares independiente de histología escamosa vs no escamosa.

Aunque hubo un beneficio significativo en SG en todos los pacientes, incluso en el subgrupo con expresión PDL1 <1%, este beneficio fue superior a mayor expresión de PDL1, encontrando en pacientes con expresión de PDL1 > 50% diferencias absolutas de casi 12 meses (20.5 meses vs 8.9 meses) (134).

Como conclusión, aunque nos siguen quedando muchas dudas sobre la utilización del PD-L1 como predictor de respuesta al tratamiento con inmunoterapia, su posible combinación con quimioterapia o incluso su potencial valor en estadios localizados, lo que sí queda claro es que la inmunoterapia es ya una realidad que puede cambiar dramáticamente la evolución del cáncer de pulmón metastásico, ofreciéndonos una opción de tratamiento menos tóxica y con posibilidad de un beneficio duradero en pacientes respondedores.

1.6.6 ABORDAJE MULTIDICIPLINAR

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), se considera indispensable para la correcta orientación diagnóstica y terapéutica del paciente con cáncer de pulmón.

1.7 SEGUIMIENTO

El seguimiento es un tema controvertido, pero distintas guías coinciden en sus recomendaciones generales. Podemos ofrecer un esquema de seguimiento:

- Tras un tratamiento con intención curativa:
 - Tras cirugía: Se recomienda TC cada 6-12 meses durante los primeros 2 años, y posteriormente anual.
 - Tras SBRT: Se recomienda TC cada 6-12 meses durante los primeros 3 años
 - Existe controversia sobre la inclusión de estudio cerebral en el seguimiento, dada la alta frecuencia de metástasis cerebrales, y la posibilidad actual de optimizar tratamiento en una situación oligometastásica.
- En enfermedad metastásica:
 - Se recomienda reevaluación de respuesta tras 9-12 semanas en todo paciente en tratamiento activo.

1.8 PRONÓSTICO

La tasa de supervivencia a 5 años depende del estadio al diagnóstico:

- a. En estadio IA es aproximadamente 49%, siendo en estadio IB del 45%.
- b. En estadio II la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 30%.
- c. En estadio IIIA es aproximadamente 14%, que reduce significativa en Estadio IIIBa un 5%.
- d. En estadio metastásico la tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 1%.

No obstante, las tasas de supervivencias van a verse influenciadas por las distintas opciones terapéuticas, la respuesta y tolerancia a las mismas.

1.9. MORTALIDAD EVITABLE:

De cara a una mejor comprensión de la metodología empleada en nuestro estudio y una mejor comprensión de sus resultados, puede resultar útil recordar conceptos básicos de los estudios de mortalidad evitable, es decir, aquella que no es considerada natural al envejecimiento o a enfermedades para las que no disponemos de tratamiento o prevención eficaz (135-136).

Mortalidad tratable: el término 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.

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 o el alcohol.

Para el análisis de ambos conceptos es necesario acotar un límite alto de edad, generalmente y basado en expectativa de vida natural actual, en 75 años, que permita evitar seleccionar población en la que en la causa de muerte influyan causas naturales por envejecimiento, o comorbilidad, o incluso sesgos en la recogida de datos de los certificados de defunción por múltiples enfermedades involucradas en la causa final de la muerte.

En nuestro caso, el cáncer de pulmón, estaría encuadrado dentro del grupo de *mortalidad prevenible*, ya que dispone de un factor etiológico evitable, el tabaco, y sus tasas de supervivencia no varían significativamente en función de los sistemas de salud, dada la escasa supervivencia hasta la fecha.

Debemos considerar, asimismo, que una enfermedad puede ser al mismo tiempo prevenible y tratable (como ocurre por ejemplo con el VIH).





2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



La alta incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón posiciona esta enfermedad como uno de los problemas de salud más importantes en las últimas décadas, tal y como hemos comentado ampliamente en la introducción.

Pese a tener un factor etiológico bien definido y potencialmente evitable, el consumo de tabaco sigue siendo un problema real en la sociedad actual, incluso en las poblaciones más jóvenes.

El cáncer de pulmón sigue presentando una incidencia y mortalidad elevadas, casi exclusiva de pacientes fumadores, y cada vez con menores diferencias entre varones y mujeres, a costa de una reducción de su incidencia en el varón y a un ascenso en la mujer.

Aunque la evolución cronológica de esta enfermedad y su correlación con la historia del hábito tabáquico está clara, la motivación para este estudio radica no sólo en conocer la tendencia de mortalidad en los últimos 15 años en España (prácticamente desde mi inicio en el mundo de la oncología), y sus posibles variaciones geográficas, sino también en remarcar su evidente correlación con nuestra propia historia tabáquica.

Lo considero un tema relevante no sólo por su actualidad, si no por el problema social que traduce.





3. HIPÓTESIS



- Existe una tendencia de mortalidad por cáncer de pulmón descendente en el varón, y ascendente en la mujer.
- Existen diferencias geográficas en los patrones de mortalidad por cáncer de pulmón.





4.OBJETIVOS



OBJETIVO PRINCIPAL:

- Estudiar la tendencia en mortalidad asociada a cáncer de pulmón en el periodo 1998-2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Calcular la tasa anual de mortalidad (TAE) por sexo, año y provincia.
- Identificar áreas con un riesgo de mortalidad estadísticamente significativo por encima del promedio nacional (áreas de alto riesgo), valorando sus cambios durante el período analizado.





5.MATERIAL Y MÉTODOS



Diseño del estudio:

Hemos realizado un estudio ecológico con diseño observacional, transversal y descriptivo (137) que se corresponde con un estudio de tendencias de mortalidad por tumor de tráquea, bronquios y pulmón en España por Comunidades Autónomas y a nivel provincial, en el periodo 1998-2013.

Para seleccionar la población con cáncer de pulmón 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 nuestro estudio se han utilizado los códigos CIE-9 162 para el año 1998 de la 9ª revisión (fig 16) y los códigos CIE-10 C33-C34 (fig. 17) para los años 1999-2013 de la 10ª revisión (138-139).

162	Neoplasia maligna de tráquea, bronquios y pulmón
	<i>Excluye:</i> tumor carcinoide benigno de bronquio (209.61) tumor carcinoide maligno de bronquio (209.21)
162.0	Tráquea
	Cartilago de tráquea Mucosa de tráquea
162.2	Bronquio principal
	Carina Hilio pulmonar
162.3	Lóbulo superior, bronquio o pulmón
162.4	Lóbulo medio, bronquio o pulmón
162.5	Lóbulo inferior, bronquio o pulmón
162.8	Otras partes del bronquio o del pulmón
	Neoplasia maligna que afecta a localizaciones en contigüidad del bronquio o del pulmón cuyo lugar de origen no puede determinarse
162.9	Bronquios y pulmón, parte no especificada

Fig. 16 (CIE-9) (138).

- C33 Neoplasia maligna de tráquea**
 Utilice código adicional para identificar:
 consumo de tabaco (Z72.0)
 dependencia de tabaco (F17.-)
 exposición a humo ambiental de tabaco (Z77.22)
 exposición al humo de tabaco en período perinatal (P96.81)
 exposición ocupacional al humo ambiental de tabaco (Z57.31)
- 59 C34.3 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, bronquio o pulmón**
C34.30 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, no especificado bronquio o pulmón
C34.31 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, bronquio o pulmón derecho
C34.32 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, bronquio o pulmón izquierdo
- 59 C34.8 Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de bronquio y pulmón**
C34.80 Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de bronquio y pulmón no especificado
C34.81 Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de bronquio y pulmón derecho
C34.82 Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de bronquio y pulmón izquierdo
- 59 C34.9 Neoplasia maligna de parte no especificada de bronquio o pulmón**
C34.90 Neoplasia maligna de parte no especificada, no especificado de bronquio o pulmón
C34.91 Neoplasia maligna de parte no especificada de pulmón o bronquio derecho
C34.92 Neoplasia maligna de parte no especificada de pulmón o bronquio izquierdo
 historia de consumo de tabaco (Z87.891)
- C34 Neoplasia maligna de bronquio y pulmón**
 Utilice código adicional para identificar:
 consumo de tabaco (Z72.0)
 dependencia de tabaco (F17.-)
 exposición a humo ambiental de tabaco (Z77.22)
 exposición al humo de tabaco en período perinatal (P96.81)
 exposición ocupacional al humo ambiental de tabaco (Z57.31)
 historia de consumo de tabaco (Z87.891)
- Excluye 1:** sarcoma de Kaposi de pulmón (C46.5-)
 tumor carcinoide maligno de bronquio y pulmón (C7A.090)
- 59 C34.0 Neoplasia maligna de bronquio principal**
 Neoplasia maligna de carina
 Neoplasia maligna de hilio (de pulmón)
C34.00 Neoplasia maligna de bronquio principal, no especificado
C34.01 Neoplasia maligna de bronquio principal derecho
C34.02 Neoplasia maligna de bronquio principal izquierdo
- 59 C34.1 Neoplasia maligna de lóbulo superior, bronquio o pulmón**
C34.10 Neoplasia maligna de lóbulo superior no especificado bronquio o pulmón
C34.11 Neoplasia maligna de lóbulo superior, bronquio o pulmón derecho
C34.12 Neoplasia maligna de lóbulo superior, bronquio o pulmón izquierdo
C34.2 Neoplasia maligna de lóbulo medio, bronquio

Fig.17 (CIE 10) (139).

Población de estudio:

Se ha analizado la mortalidad prematura por tumor de tráquea, bronquios y pulmón en España a nivel provincial, para menores de 75 años, residentes en España, cuya causa básica de muerte ha sido definida por los códigos CIE-9 162 para el año 1998 y los códigos CIE-10 C33, C34 para los años 1999-2013.

Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión (deben incluir todos los criterios):

- Varones o mujeres con edad < 75 años
- Residente en España
- Fallecido en entre 1998 y 2013
- Causa fundamental del fallecimiento definida por los códigos CIE-9 162 para el año 1998 y los códigos CIE-10 C33 y C34 para los años 1999-2013.

Criterios de exclusión:

- Cuando no cumplan los criterios de inclusión arriba descritos.
- Españoles fallecidos en el extranjero.
- Cuando se desconozca la provincia de exitus.

Muestreo: no probabilístico consecutivo.

Cálculo del tamaño muestral: No hace falta cálculo del tamaño de la muestra al tratarse de un estudio de base poblacional en el que el denominador constituye toda la población española en los años del estudio.

Método de recogida de datos:

La fuente de datos ha sido el Instituto Nacional de Estadística (INE), tanto para defunciones como para poblaciones (140).

El INE registra los fallecimientos surgidos en España (no se recogen los fallecimientos de españoles que ocurren en el extranjero) a través de los boletines o certificados de defunción, que son de obligado cumplimiento por el facultativo que certifica el fallecimiento e igualmente, el INE, registra las poblaciones mediante los censos periódicamente actualizados (en España, el INE realiza cada 10 años un censo de población). En España se ha demostrado que los certificados de defunción por cáncer pueden considerarse válidos y útiles para estimar el impacto del cáncer en España (141).

El circuito de petición fue el siguiente: A través del departamento de medicina clínica se solicita al INE los datos de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón entre los

años 1998-2013, junto con los datos poblacionales. Tras aceptación de la petición, la información se recibe en el departamento de medicina clínica en formato CD.

Estos datos son enviados a la cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria, para su análisis conjunto (doctorando y bioestadístico especialista en datos de mortalidad).

Esta información es analizada en la unidad de investigación del Hospital General de Elda, conjuntamente con el responsable de dicha unidad y codirector de esta tesis, el Dr Vicente Gil Guillén.

A través de la construcción de hoja Excel y análisis con el programa SPSS versión 18, hemos obtenido el cálculo de las tasas ajustadas de mortalidad por el método directo utilizando la población estándar europea del año 2013. En un siguiente paso, mediante el programa R 3.3.1, se calculan las tendencias de mortalidad ajustada para todo el periodo estudiado, con el resultado de los APC.

Definición de las variables:

- 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 en el momento del fallecimiento.
- 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

Estrategia de búsqueda:

Para la profundización sobre el tema a estudio, su principal factor de riesgo y la situación actual del tema, se consulta la base de datos Medline/Pubmed con los descriptores siguientes:

	Número de artículos
“Lung Neoplasms/epidemiology”[Mesh] Filters: Review;published in the last 10 years	1242
“Lung Neoplasms/mortality”[Mesh] Filters: Review;published in the last 10 years	750
“Smoking/epidemiology” [MAJR] Filters: Review;published in the last 10 years	425
“ Lung neoplasms/epidemiology [Mesh] AND treatment Filters: Clinical Trial	2594

Estrategia de Análisis estadístico:

Se han calculado tasas de mortalidad ajustadas por edad (TAE) mediante el método directo (población estándar europea 2013) por grupos quinquenales de edad, por año y provincia, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%).

La TAE es igual a la tasa específica de mortalidad en cada quinquenio por el peso específico de esa población en función de la población europea del año 2013. El sumatorio de todos los grupos es la TAE global.

Se considera en las TAE significación estadística cuando al comparar dos TAEs no comparten valores sus intervalos de confianza al 95% ($p < 0,05$). En el caso de compartir valores se interpreta como que en la comparación de dos TAEs no hay diferencias significativas ($p > 0,05$).

Para evaluar el cambio en la mortalidad a lo largo del periodo de estudio, se han ajustado modelos de regresión de Poisson al logaritmo del número de defunciones (al tratarse el número de fallecimientos de una 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 β corresponde a la variable año de defunción. Se ha calculado un IC95% para el APC, y se han estimado por Comunidades Autónomas y por provincias.

Los análisis se han realizado mediante el programa estadístico R 3.3.1, que nos permite valorar la tendencia de mortalidad a lo largo del tiempo con la obtención de una pendiente de cambio.

Confidencialidad de los datos: los datos han sido evaluados de forma anónima y encriptada.





6.RESULTADOS



6.1 Resultados generales de Tasas Ajustadas por Edad (TAEs) y Porcentaje de Cambio Anual (APC)

	TAE 1998	IC 95% 1998	TAE 2013	IC 95% 2013	APC	IC 95%
Varón	66,97	(65,70-68,24)	55,82	(54,73-56,92)	-0,99	(-1,26: -0,71)
Mujer	5,58	(5,24-5,93)	11,95	(11,47-12,42)	+5,67	(4,86; 6,49)

Tabla 10.

En la tabla 10 representamos las TAEs a nivel nacional con sus intervalos de confianza al 95%, en varones y mujeres, para el primer y último año del periodo a estudio, 1998 y 2013, así como el porcentaje de cambio anual de todo el periodo estudiado.

En el varón, desde una tasa ajustada por edad (TAE) de 67 en 1998 a nivel nacional, obtenemos una TAE de 55.8 en 2013, obteniendo un cambio medio anual (APC) casi del -1%, estadísticamente significativo.

En la mujer encontramos unas cifras muy inferiores, pero por el contrario una tendencia de mortalidad ascendente: de una TAE a nivel nacional en 1998 de 5,58, en 2013 se registra una TAE de 11,9, con un incremento del porcentaje de cambio anual de +5,67%.

6.2 Resultados por Comunidades Autónomas

6.2.1 Varón

En la tabla 11 se muestran las TAE y su IC95% para el año 1998 y para el 2013, así como el APC y su IC95% de todo el periodo, por Comunidades Autónomas (CCAA).

Resultados

CCAA	TAE 1998	IC 95% 1998	TAE 2013	IC 95% 2013	APC	IC 95%
NACIONAL	66,97	(65,70-68,24)	55,82	(54,73-56,92)	-0,99	(-1,26; -0,71)
Andalucía	76,26	(72,88 ; 79,64)	58,66	(55,89 ; 61,43)	-1,53	(-1,77 ; -1,29)
Aragón	59,81	(53,42 ; 66,19)	56,39	(50,15 ; 62,63)	-0,03	(-0,73 ; 0,68)
Asturias	80,02	(72,23 ; 87,82)	60,74	(53,95 ; 67,52)	-0,65	(-1,38 ; 0,09)
Baleares	71,71	(61,88 ; 81,55)	54,49	(46,89 ; 62,09)	-1,06	(-1,89 ; -0,22)
Canarias	64,69	(57,70 ; 71,69)	56,76	(51,22 ; 62,29)	-0,17	(-0,74 ; 0,39)
Cantabria	66,02	(55,42 ; 76,62)	50,93	(42,03 ; 59,83)	-1,31	(-2,16 ; -0,45)
Castilla y León	55,81	(51,51 ; 60,11)	51,28	(47,19 ; 55,37)	-0,75	(-1,39 ; -0,09)
Castilla La Mancha	52,15	(47,02 ; 57,27)	55,58	(50,30 ; 60,85)	0,20	(-0,32 ; 0,72)
Cataluña	68,88	(65,67 ; 72,10)	56,02	(53,26 ; 58,77)	-1,28	(-1,64 ; -0,91)
C. Valenciana	67,89	(63,79 ; 71,99)	59,19	(55,67 ; 62,72)	-0,89	(-1,21 ; -0,58)
Extremadura	75,45	(67,47 ; 83,44)	73,23	(65,27 ; 81,18)	-0,62	(-1,18 ; -0,05)
Galicia	62,49	(58,00 ; 66,99)	55,61	(51,54 ; 59,67)	-0,63	(-1,20 ; -0,06)
Madrid	64,44	(60,77 ; 68,10)	46,94	(44,10 ; 49,78)	-1,71	(-2,16 ; -1,26)
Murcia	70,70	(62,57 ; 78,83)	59,83	(52,76 ; 66,89)	-0,33	(-0,97 ; 0,32)
Navarra	55,14	(45,60 ; 64,68)	55,62	(46,62 ; 64,62)	-0,73	(-1,62 ; 0,17)
Pais Vasco	67,10	(61,77 ; 72,43)	56,74	(52,06 ; 61,42)	-0,33	(-0,91 ; 0,26)
Rioja	56,06	(42,57 ; 69,54)	37,56	(27,09 ; 48,04)	-1,42	(-2,72 ; -0,11)
Ceuta	93,65	(51,65 ; 135,65)	76,71	(43,24 ; 110,17)	0,47	(-2,09 ; 3,11)
Melilla	65,21	(26,58 ; 103,84)	67,93	(32,84 ; 103,02)	-1,62	(-4,29 ; 1,13)

Tabla 11. Mortalidad por tumor de pulmón en hombres por Comunidades Autónomas (CCAA).

Las comunidades de mayor riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón en 1998 son Ceuta (TAE 93,65), Asturias (TAE 80,02), Andalucía (TAE 76,26) y Extremadura (TAE 75,45). En 2013 encontramos tasas de mortalidad globalmente disminuidas. En este mismo año, las Comunidades con mayor TAE son Ceuta (76,71), Extremadura (73,23), registrándose la TAE más baja en La Rioja (TAE 37,56).

En Madrid (-1,71%), La Rioja (-1,42%) y Andalucía (-1,53%), objetivamos los mayores descensos de APC.

6.2.1.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional

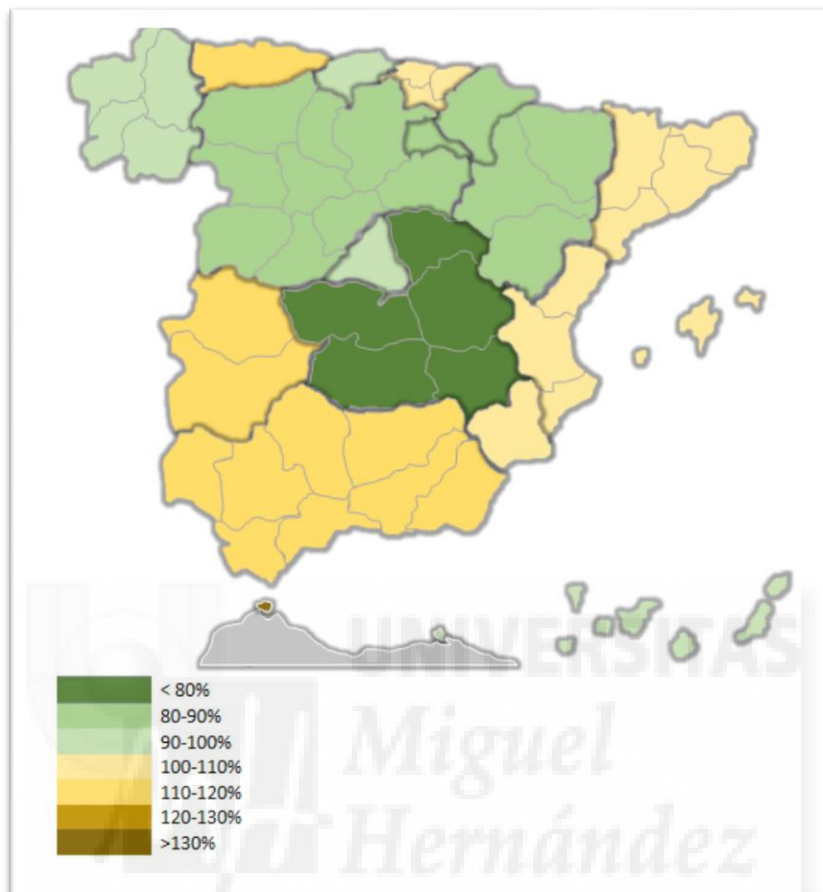


Fig.18 TAE por CCAA respecto a la TAE nacional 1998 (hombres).

Para poder determinar un gradiente de riesgo de una forma más visual, en la Fig 18 representamos el mapa nacional con las TAE por Comunidades Autónomas con respecto a la TAE nacional, en varones. Se muestran el porcentaje de TAE del año 1998 de cada comunidad respecto a la media nacional, para el varón, según la expresión $(TAE_i / TAE_{nac}) \cdot 100$.

Podemos observar como las áreas con un mayor riesgo de mortalidad corresponden al suroeste de la península (Andalucía y Extremadura) y Asturias, destacando como área de menor riesgo Castilla la Mancha.

6.2.1.2 Análisis de los APC

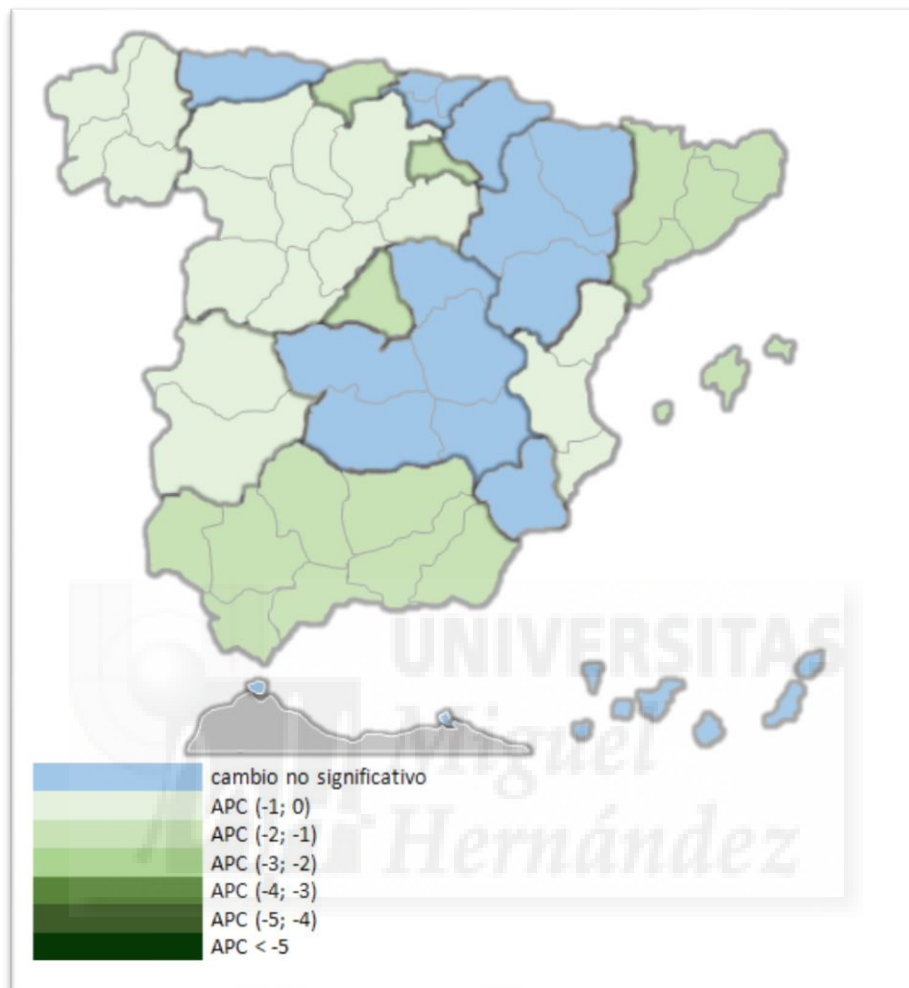


Fig. 19 APC del todo el periodo (hombres).

En la Fig 19 mostramos la distribución del Porcentaje de Cambio Anual por Comunidades Autónomas.

En el varón, podemos observar un descenso global en mayor o menor grado, en la mayoría de las comunidades autónomas.

Si analizamos este resultado atendiendo a posibles variaciones geográficas, podemos observar como la reducción es mayor en Andalucía, Cataluña, Cantabria, La Rioja y Madrid.

Este descenso no se ha encontrado en todas las comunidades autónomas, no siendo significativo en Castilla la Mancha, Asturias, Cantabria, País Vasco, Murcia y Aragón.

6.2.1.3 Análisis año por año

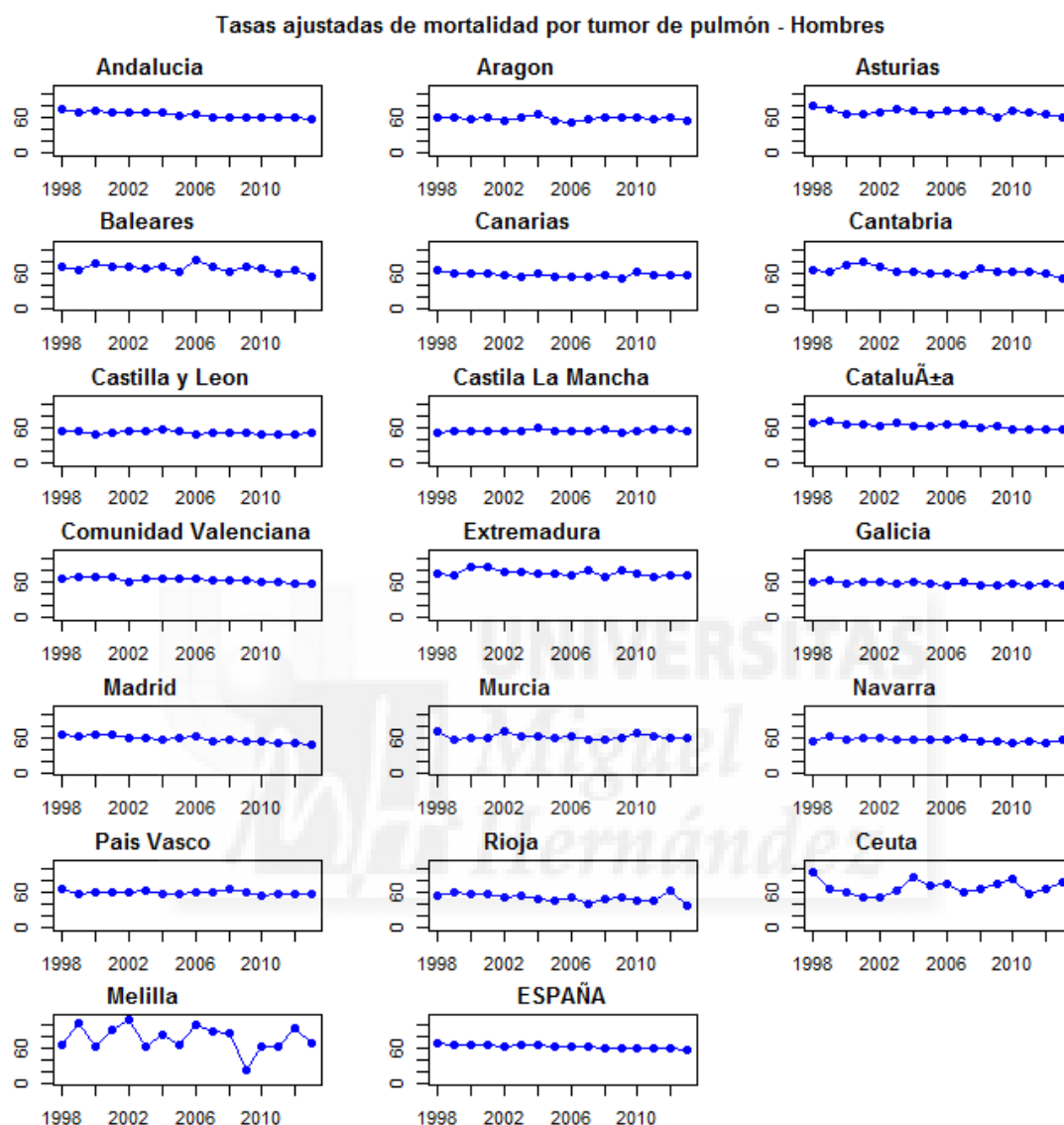


Fig. 20.

En la Fig 20 observamos la tendencia de mortalidad en el período estudiado por Comunidades Autónomas, en el varón. Reflejamos la TAE para cada comunidad autónoma en cada año del periodo a estudio, así como la TAE nacional.

En general podemos observar una tendencia lineal con pendiente discretamente descendente en la mayoría de Comunidades así como a nivel nacional.

En el Anexo 1 se muestran las TAEs por CCAA para cada año a estudio en varones.

6.2.2 Mujeres

La tabla 12 muestra las TAEs a nivel nacional y sus intervalos de confianza al 95%, en mujeres, para el primer y último año del periodo a estudio, 1998 y 2013, con sus intervalos de confianza al 95%, así como el porcentaje de cambio anual de todo el periodo estudiado.

CCAA	TAE 1998	IC 95% 1998	TAE 2013	IC 95% 2013	APC	IC 95%
NACIONAL	5,58	(5,24-5,93)	11,95	(11,47-12,42)	5,67	(4,86; 6,49)
Andalucía	4,60	(3,82 ; 5,38)	8,77	(7,78 ; 9,76)	5,38	(4,58 ; 6,18)
Aragón	4,70	(2,94 ; 6,47)	13,44	(10,51 ; 16,37)	6,16	(4,51 ; 7,85)
Asturias	6,52	(4,43 ; 8,61)	16,36	(13,06 ; 19,67)	7,40	(5,54 ; 9,29)
Baleares	5,79	(3,18 ; 8,40)	12,00	(8,57 ; 15,43)	6,36	(4,44 ; 8,32)
Canarias	8,15	(5,86 ; 10,45)	15,18	(12,49 ; 17,87)	5,07	(3,25 ; 6,93)
Cantabria	4,55	(1,96 ; 7,14)	16,90	(12,20 ; 21,61)	8,07	(5,72 ; 10,47)
Castilla y León	5,99	(4,61 ; 7,37)	10,95	(9,10 ; 12,81)	4,18	(2,74 ; 5,64)
Castilla La Mancha	3,94	(2,50 ; 5,38)	7,97	(6,05 ; 9,89)	5,10	(3,46 ; 6,77)
Cataluña	5,70	(4,83 ; 6,57)	12,47	(11,24 ; 13,69)	5,76	(4,84 ; 6,69)
C. Valenciana	4,94	(3,90 ; 5,97)	12,21	(10,71 ; 13,70)	6,56	(5,36 ; 7,77)
Extremadura	3,90	(2,16 ; 5,64)	9,39	(6,72 ; 12,06)	5,78	(3,67 ; 7,93)
Galicia	5,25	(4,04 ; 6,46)	12,02	(10,23 ; 13,82)	5,80	(4,72 ; 6,89)
Madrid	6,85	(5,78 ; 7,93)	13,32	(11,95 ; 14,68)	4,88	(3,67 ; 6,10)
Murcia	4,15	(2,27 ; 6,02)	9,11	(6,54 ; 11,68)	4,01	(2,06 ; 6,00)
Navarra	6,74	(3,52 ; 9,95)	16,74	(11,94 ; 21,54)	6,64	(3,90 ; 9,45)
País Vasco	7,36	(5,67 ; 9,04)	15,42	(13,12 ; 17,72)	6,81	(5,25 ; 8,40)
Rioja	7,68	(2,89 ; 12,47)	9,22	(4,19 ; 14,25)	3,27	(-1,73 ; 8,53)
Ceuta	4,35	(0; 12,89)	8,20	(0; 17,53)	4,37	(-2,75 ; 12,02)
Melilla	4,57	(0; 13,53)	13,39	(0; 28,74)	2,80	(-5,47 ; 11,80)

Tabla 12. Mortalidad por tumor de pulmón en mujeres por Comunidades Autónomas.

En 1998, el mayor riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón se registraba en las comunidades de Canarias (TAE 8,15), País Vasco (TAE 7,36) y La Rioja (TAE 7,68).

En 2013, las TAE aumentan en todas las comunidades autónomas, registrándose las mayores TAE en Navarra (TAE 16,74), Cantabria (TAE 16,90), Asturias (TAE 16,36), País Vasco (TAE 15,42) y Canarias (TAE 15,18).

La Comunidad Autónoma con mayor incrementode APC es Cantabria (8,07%) seguida de Asturias (7,4%)

6.2.2.1 Análisis de las TAEs en 1998 con respecto a la media nacional.

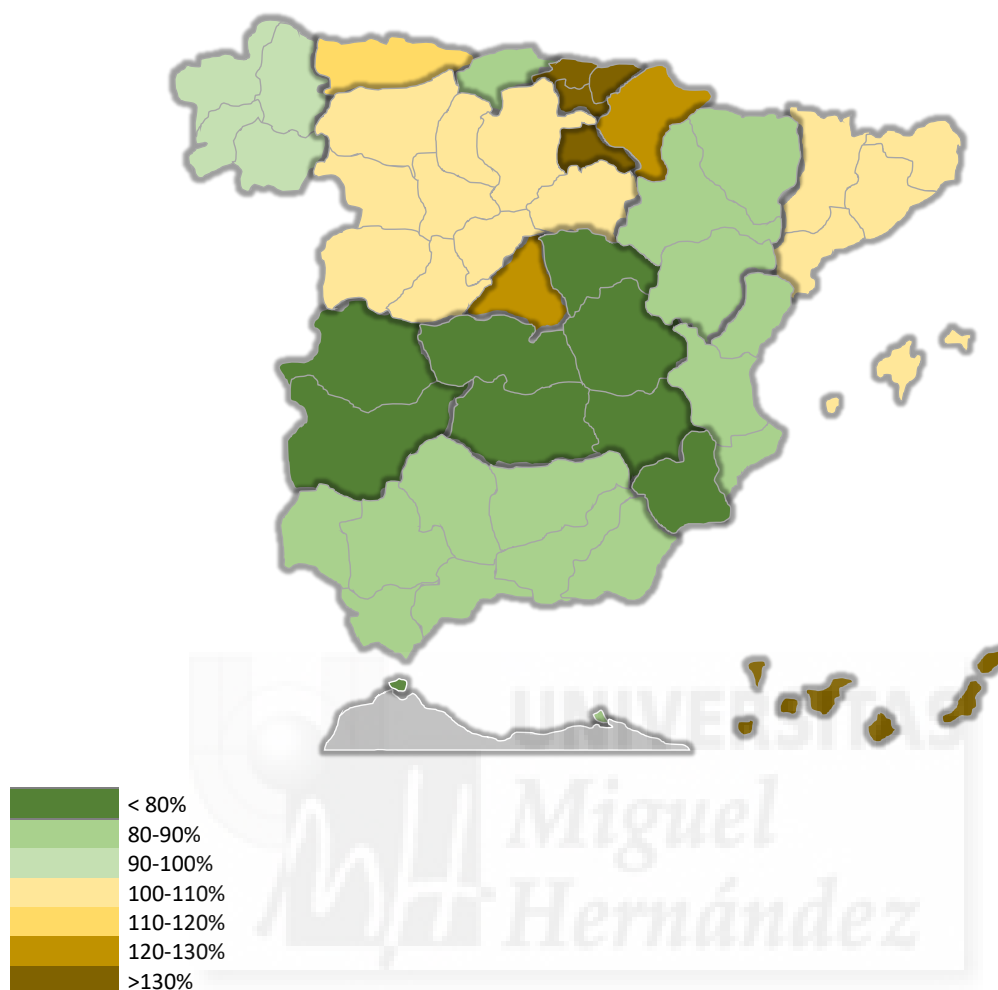


Fig 21 TAE por CCAA respecto a la TAE nacional (mujeres).

Al igual que hemos realizado para el análisis en el varón, en la Fig 21 se muestra el mapa nacional con el porcentaje de TAE del año 1998 de cada comunidad respecto a la media nacional, para la mujer, según la expresión $(TAE_i / TAE_{nac})100\%$.

En la mujer, nuestros resultados muestran TAEs superiores en algunas comunidades del norte, como La Rioja, País Vasco, Navarra y Asturias, así como en Madrid.

6.2.2.2 Análisis de los APC.

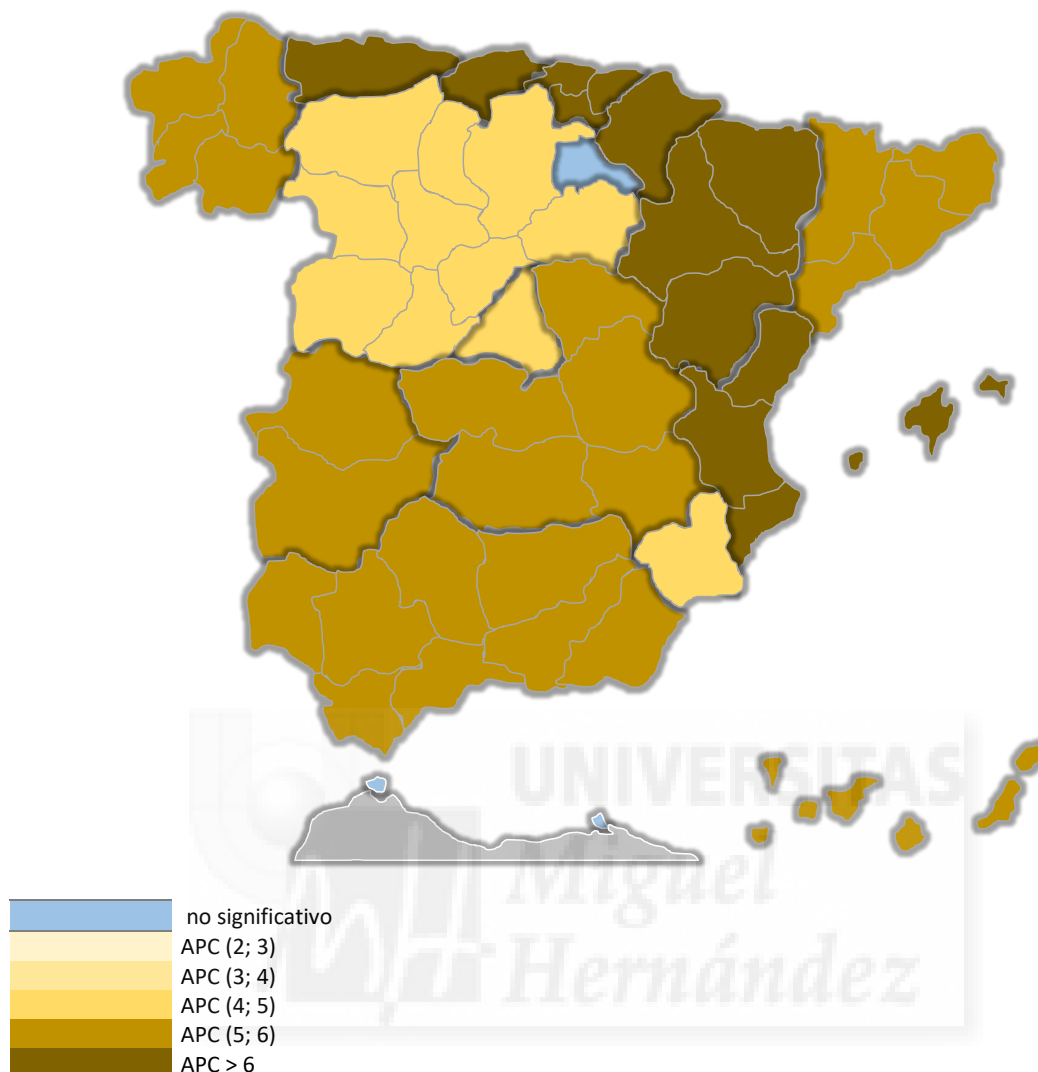


Fig 22 APC del todo el periodo (mujeres).

En la Fig 22 reflejamos la distribución por CCAA del Porcentaje del Cambio Anual en la mujer.

Esta representación nos muestra un escenario radicalmente distinto al del varón, con un incremento significativo de forma casi global.

Este incremento es mayor en Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, Aragón y Comunidad Valenciana y significativo para todas las Comunidades Autónomas, a excepción de La Rioja, Ceuta y Melilla.

6.2.2.3 Análisis año por año

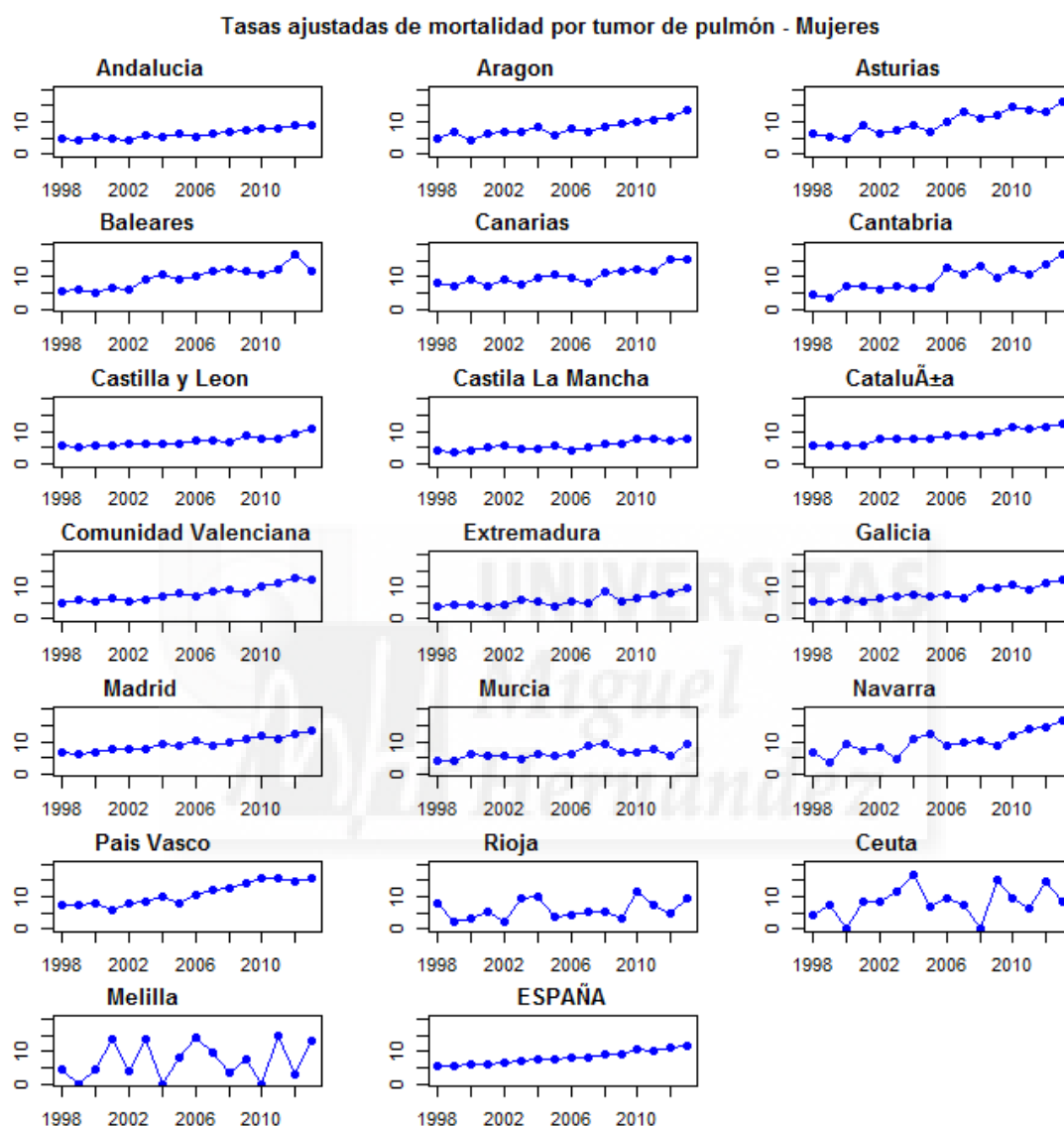


Fig 23

En la Fig 23 observamos la tendencia de mortalidad en el período estudiado por Comunidades Autónomas, en la mujer.

En general podemos observar una tendencia ascendente con una pendiente mayor que la observada en el varón, en la mayoría de comunidades autónomas, así como a nivel nacional.

En el Anexo 2 se muestran las TAEs por CCAA para cada año a estudio en mujeres.

6.3 Resultados por provincias

Para poder extraer unas conclusiones más precisas, e intentando minimizar la extrapolación de resultados a áreas demasiado grandes y a menudo, con características y poblaciones diferentes dentro de las mismas, hemos ampliado el estudio a nivel provincial.

6.3.1 Hombres

Provincia	1998		2013		APC (%)	IC 95%
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%		
NACIONAL	67,0	(65,7-68,2)	55,8	(54,7-56,9)	-0,99	(-1,26: -0,71)
Álava	48,9	(36,1 ; 61,8)	53,8	(42,0 ; 65,6)	0,03	(-1,54 ; 1,61)
Albacete	48,7	(37,6 ; 59,8)	44,8	(34,1 ; 55,4)	-0,17	(-1,40 ; 1,08)
Alicante/Alacant	61,8	(54,9 ; 68,8)	55,2	(49,3 ; 61,1)	-0,77	(-1,34 ; -0,20)
Almería	67,1	(55,0 ; 79,2)	55,9	(45,6 ; 66,2)	-0,44	(-1,40 ; 0,53)
Ávila	58,2	(42,1 ; 74,3)	47,9	(32,9 ; 63,0)	-0,65	(-2,27 ; 0,99)
Badajoz	82,5	(71,7 ; 93,3)	71,8	(61,6 ; 82,0)	-1,20	(-1,92 ; -0,48)
Islas Baleares	71,7	(61,9 ; 81,5)	54,5	(46,9 ; 62,1)	-1,06	(-1,89 ; -0,22)
Barcelona	71,4	(67,6 ; 75,2)	57,4	(54,2 ; 60,7)	-1,31	(-1,68 ; -0,94)
Burgos	43,0	(33,0 ; 53,1)	46,1	(36,0 ; 56,3)	-0,16	(-1,37 ; 1,06)
Cáceres	64,7	(53,1 ; 76,4)	75,4	(62,7 ; 88,2)	0,31	(-0,60 ; 1,22)
Cádiz	93,1	(83,0 ; 103,1)	62,7	(55,4 ; 70,0)	-2,41	(-3,00 ; -1,81)
Castellón/Castelló	56,5	(46,0 ; 67,1)	56,2	(46,3 ; 66,1)	-0,28	(-1,20 ; 0,65)
Ciudad Real	57,8	(47,3 ; 68,3)	61,3	(50,2 ; 72,3)	0,36	(-0,58 ; 1,31)
Córdoba	72,6	(63,0 ; 82,3)	52,2	(44,1 ; 60,3)	-1,37	(-2,14 ; -0,59)
La Coruña	67,8	(60,4 ; 75,3)	58,1	(51,6 ; 64,5)	-0,67	(-1,43 ; 0,09)
Cuenca	44,0	(31,1 ; 57,0)	53,3	(38,0 ; 68,6)	0,92	(-0,66 ; 2,52)
Gerona	61,7	(51,6 ; 71,9)	55,2	(46,1 ; 64,2)	-1,92	(-2,79 ; -1,04)
Granada	66,1	(57,1 ; 75,1)	48,9	(41,3 ; 56,4)	-1,69	(-2,47 ; -0,90)
Guadalajara	45,3	(29,8 ; 60,9)	54,3	(38,3 ; 70,4)	0,08	(-1,63 ; 1,82)
Guipuzkoa	70,0	(60,3 ; 79,7)	53,5	(45,6 ; 61,5)	-0,39	(-1,38 ; 0,62)
Huelva	81,1	(67,4 ; 94,8)	53,7	(43,2 ; 64,1)	-1,57	(-2,47 ; -0,66)
Huesca	43,5	(30,5 ; 56,5)	37,2	(24,8 ; 49,7)	0,29	(-1,32 ; 1,93)
Jaén	63,0	(53,3 ; 72,7)	47,9	(39,2 ; 56,6)	-1,20	(-2,10 ; -0,29)
León	61,2	(51,1 ; 71,2)	59,4	(49,4 ; 69,3)	-0,46	(-1,58 ; 0,67)
Lerida	59,9	(48,2 ; 71,5)	47,1	(36,6 ; 57,7)	-1,26	(-2,38 ; -0,12)
La Rioja	56,1	(42,6 ; 69,5)	37,6	(27,1 ; 48,0)	-1,42	(-2,72 ; -0,11)
Lugo	54,8	(44,2 ; 65,4)	53,6	(42,8 ; 64,4)	0,44	(-0,66 ; 1,55)
Madrid	64,4	(60,8 ; 68,1)	46,9	(44,1 ; 49,8)	-1,71	(-2,16 ; -1,26)
Málaga	76,1	(67,7 ; 84,6)	65,1	(58,2 ; 72,0)	-1,33	(-2,02 ; -0,65)
Murcia	70,7	(62,6 ; 78,8)	59,8	(52,8 ; 66,9)	-0,33	(-0,97 ; 0,32)

Navarra	55,1	(45,6 ; 64,7)	55,6	(46,6 ; 64,6)	-0,73	(-1,62 ; 0,17)
Orense	61,7	(50,0 ; 73,5)	52,4	(41,4 ; 63,4)	-0,54	(-1,65 ; 0,59)
Asturias	80,0	(72,2 ; 87,8)	60,7	(54,0 ; 67,5)	-0,65	(-1,38 ; 0,09)
Palencia	59,5	(42,6 ; 76,5)	49,1	(33,9 ; 64,3)	-0,82	(-2,34 ; 0,73)
Las Palmas	68,5	(58,2 ; 78,8)	53,2	(45,7 ; 60,7)	0,07	(-0,72 ; 0,86)
Pontevedra	61,3	(53,0 ; 69,7)	55,1	(47,9 ; 62,2)	-1,23	(-2,08 ; -0,37)
Salamanca	55,9	(44,4 ; 67,5)	46,7	(36,2 ; 57,2)	-1,42	(-2,56 ; -0,26)
S. C. de Tenerife	61,2	(51,6 ; 70,7)	60,2	(52,0 ; 68,4)	-0,43	(-1,23 ; 0,38)
Cantabria	66,0	(55,4 ; 76,6)	50,9	(42,0 ; 59,8)	-1,31	(-2,16 ; -0,45)
Segovia	47,7	(31,6 ; 63,8)	43,6	(27,4 ; 59,9)	-0,63	(-3,01 ; 1,82)
Sevilla	80,8	(73,5 ; 88,2)	64,5	(58,5 ; 70,5)	-1,71	(-2,19 ; -1,22)
Soria	40,9	(22,1 ; 59,8)	28,8	(13,1 ; 44,5)	-3,29	(-5,61 ; -0,92)
Tarragona	61,1	(51,3 ; 70,8)	52,1	(43,9 ; 60,2)	-0,36	(-1,21 ; 0,49)
Teruel	30,4	(18,0 ; 42,7)	61,5	(41,9 ; 81,1)	2,61	(0,68 ; 4,58)
Toledo	55,5	(45,9 ; 65,0)	58,9	(49,4 ; 68,4)	0,03	(-0,87 ; 0,93)
Valencia	74,1	(68,3 ; 79,9)	62,5	(57,5 ; 67,4)	-1,05	(-1,47 ; -0,64)
Valladolid	65,8	(54,7 ; 77,0)	61,7	(51,8 ; 71,6)	-0,87	(-1,93 ; 0,21)
Vizcaya	69,9	(62,6 ; 77,2)	59,7	(53,0 ; 66,3)	-0,32	(-0,90 ; 0,27)
Zamora	53,0	(39,2 ; 66,8)	43,3	(30,2 ; 56,4)	-0,42	(-1,89 ; 1,07)
Zaragoza	70,5	(62,1 ; 78,9)	60,4	(52,8 ; 68,0)	-0,51	(-1,16 ; 0,15)
Ceuta	93,6	(51,6 ; 135,6)	76,7	(43,2 ; 110,2)	0,47	(-2,09 ; 3,11)
Melilla	65,2	(26,6 ; 103,8)	67,9	(32,8 ; 103,0)	-1,62	(-4,29 ; 1,13)

Tabla 13. Mortalidad por tumor de pulmon en hombres por provincias.

En la tabla 13 se muestran las TAE y su IC95% para el año 1998 y para el 2013, así como el APC y su IC95% de todo el periodo. Se muestran a nivel nacional y para cada provincia, para el varón.

Como ya hemos comentado, observamos una tendencia global descendente. En el análisis por provincias, en 1998 las TAE más altas se registran en Badajoz (TAE 82,5), Asturias (TAE 80), y 3 provincias de Andalucía (Sevilla (TAE 80), Cádiz (TAE 93,1) y Huelva (TAE 81,1)), así como en Ceuta (TAE 93,6). En Andalucía, sin embargo, la mejoría es significativa, con reducción global del porcentaje de cambio anual, especialmente a nivel de Cádiz (-2,41).

Es en la provincia de Soria, donde partiendo de una TAE relativamente baja (40,9), obtenemos la mayor reducción en APC (-3,29)

En el Anexo 3 se muestran las TAEs por provincias para cada año a estudio en varones.

6.3.1.1 Análisis de las TAEs de 1998 con respecto a la media nacional.

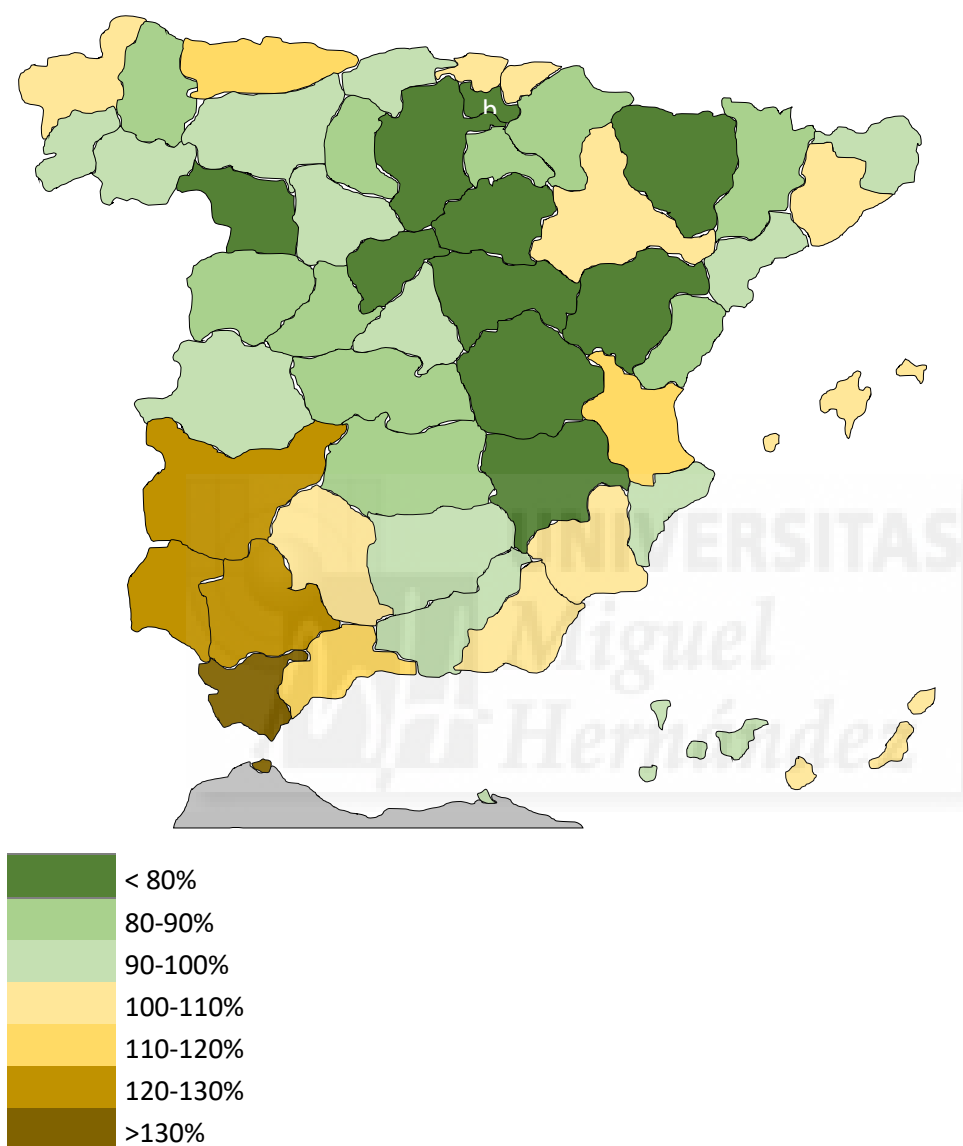


Fig. 24 TAE por provincias respecto a la TAE nacional (1998) en el varón.

En la figura 24 se muestra el porcentaje de TAE del año 1998 de cada provincia respecto a la media nacional, para el varón, según la expresión $(TAE_i / TAE_{nac}) 100\%$, para la provincia i -ésima. De esta manera, obtenemos una imagen visual de la situación de la mortalidad por cáncer de pulmón en 1998, en varones, en las distintas provincias.

Podemos observar, comparativamente con el análisis por comunidades, como no es en toda Andalucía donde existían unas mayores TAE, sino principalmente en las provincias situadas

más al Suroeste. De la misma forma, es en Badajoz (y no toda Extremadura), donde la TAE era significativamente mayor a la TAE nacional.

6.3.1.2 Análisis de los APC.

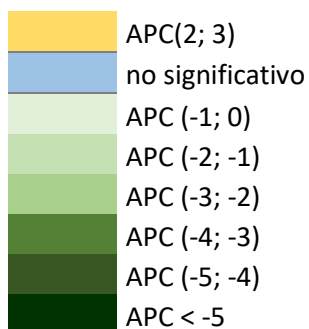
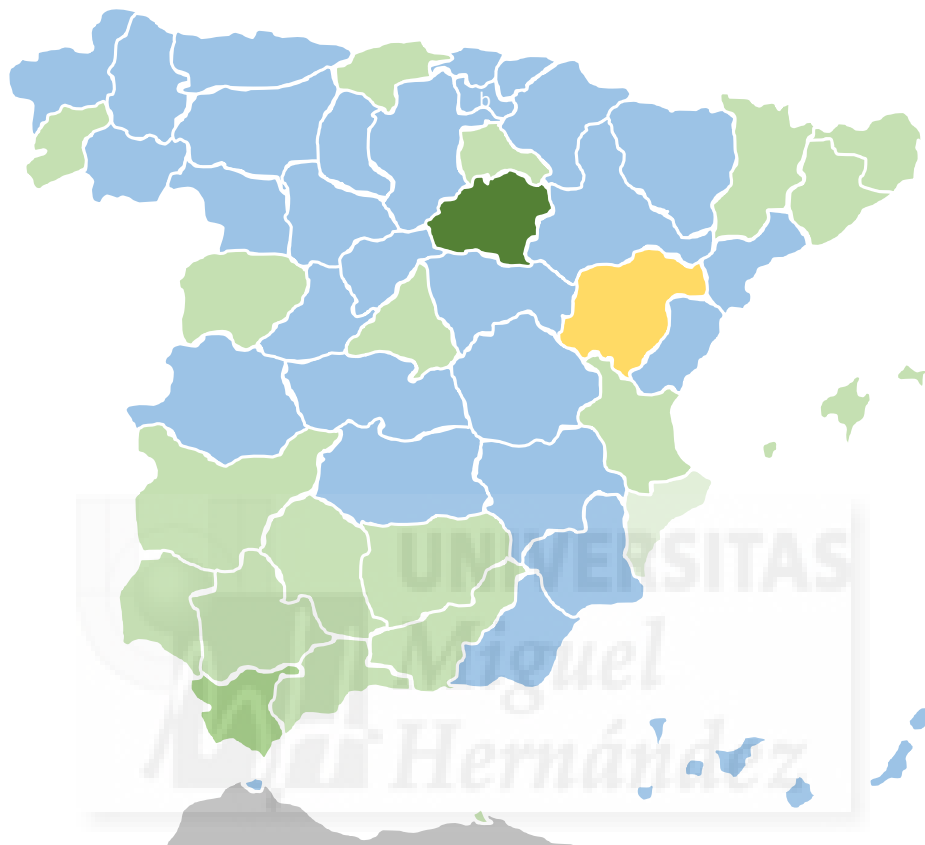


Fig. 25 APC del todo el periodo en el varón.

En la figura 25 se muestran los APC (Porcentaje de Cambio Anual) para cada provincia y sexo. De esta forma, podemos valorar de una manera visual la tendencia de mortalidad y su distribución geográfica.

Resultados

En varones, aunque la tendencia nacional es descendente, podemos observar como el descenso se ha producido principalmente en la mayor parte de Andalucía, algunas provincias del litoral mediterráneo, Madrid, Cantabria, Salamanca, Soria, La rioja y Pontevedra, no detectándose cambios significativos en el resto las provincias españolas

En la única provincia en la que se detecta un aumento significativo de APC en el varón, es en Teruel, resultado que era inapreciable en el análisis por comunidades.

6.3.2 Mujeres

Provincia	1998		2013		APC (%)	IC 95%
	TAE	IC 95%	TAE	IC 95%		
NACIONAL	5,6	(5,2-5,9)	11,9	(11,5-12,4)	5,67	(4,86; 6,49)
Álava	11,5	(5,4 ; 17,5)	13,9	(8,1 ; 19,7)	5,38	(1,39 ; 9,52)
Albacete	3,9	(0,7 ; 7,0)	6,2	(2,4 ; 10,1)	4,55	(0,73 ; 8,52)
Alicante/Alacant	6,0	(4,0 ; 8,1)	12,3	(9,7 ; 14,9)	5,15	(3,55 ; 6,77)
Almería	0,9	(0 ; 2,2)	9,7	(5,8 ; 13,7)	7,60	(4,26 ; 11,05)
Ávila	7,6	(1,2 ; 13,9)	3,8	(0 ; 8,2)	0,89	(-3,81 ; 5,82)
Badajoz	4,0	(1,7 ; 6,3)	7,7	(4,6 ; 10,9)	5,23	(2,54 ; 7,99)
Islas Baleares	5,8	(3,2 ; 8,4)	12,0	(8,6 ; 15,4)	6,36	(4,44 ; 8,32)
Barcelona	5,9	(4,9 ; 6,9)	12,5	(11,1 ; 13,9)	5,71	(4,76 ; 6,67)
Burgos	5,0	(1,7 ; 8,4)	14,7	(8,9 ; 20,5)	4,91	(0,96 ; 9,02)
Cáceres	3,7	(1,1 ; 6,3)	12,0	(7,2 ; 16,8)	6,63	(3,26 ; 10,11)
Cádiz	4,2	(2,3 ; 6,2)	11,5	(8,6 ; 14,3)	4,65	(2,60 ; 6,75)
Castellón/Castelló	4,8	(2,0 ; 7,6)	7,6	(4,1 ; 11,1)	5,20	(2,30 ; 8,19)
Ciudad Real	4,0	(1,3 ; 6,6)	10,2	(6,0 ; 14,3)	4,59	(1,35 ; 7,93)
Córdoba	2,9	(1,1 ; 4,7)	6,4	(3,8 ; 9,1)	5,27	(2,45 ; 8,17)
La Coruña	3,7	(2,1 ; 5,2)	10,4	(7,8 ; 12,9)	5,49	(3,78 ; 7,24)
Cuenca	1,5	(-0,6 ; 3,6)	3,3	(-0,4 ; 7,1)	6,85	(1,13 ; 12,90)
Gerona	5,1	(2,3 ; 7,8)	12,2	(8,1 ; 16,3)	5,21	(2,77 ; 7,70)
Granada	3,9	(1,7 ; 6,0)	6,3	(3,8 ; 8,8)	5,35	(2,42 ; 8,36)
Guadalajara	5,6	(-0,8 ; 12,0)	11,2	(4,5 ; 17,8)	3,76	(-0,56 ; 8,26)
Guipuzkoa	4,6	(2,3 ; 7,0)	17,1	(12,8 ; 21,4)	7,55	(5,33 ; 9,81)
Huelva	6,8	(3,0 ; 10,7)	6,2	(2,9 ; 9,4)	5,55	(2,48 ; 8,71)
Huesca	7,9	(2,0 ; 13,8)	10,0	(3,8 ; 16,2)	0,76	(-4,94 ; 6,81)
Jaén	2,7	(0,8 ; 4,5)	4,8	(2,3 ; 7,4)	6,98	(3,71 ; 10,34)
León	5,5	(2,7 ; 8,4)	12,6	(8,1 ; 17,0)	3,71	(0,73 ; 6,78)
Lerida	4,8	(1,4 ; 8,1)	12,1	(7,1 ; 17,2)	6,57	(3,40 ; 9,84)
La Rioja	7,7	(2,9 ; 12,5)	9,2	(4,2 ; 14,2)	3,27	(-1,73 ; 8,53)
Lugo	4,9	(1,9 ; 7,9)	8,6	(4,3 ; 13,0)	2,99	(-0,03 ; 6,10)
Madrid	6,9	(5,8 ; 7,9)	13,3	(12,0 ; 14,7)	4,88	(3,67 ; 6,10)
Málaga	7,7	(5,2 ; 10,1)	10,7	(8,1 ; 13,3)	5,14	(3,45 ; 6,87)
Murcia	4,1	(2,3 ; 6,0)	9,1	(6,5 ; 11,7)	4,01	(2,06 ; 6,00)
Navarra	6,7	(3,5 ; 10,0)	16,7	(11,9 ; 21,5)	6,64	(3,90 ; 9,45)
Orense	7,3	(3,4 ; 11,2)	13,2	(7,9 ; 18,5)	5,00	(1,60 ; 8,51)
Asturias	6,5	(4,4 ; 8,6)	16,4	(13,1 ; 19,7)	7,40	(5,54 ; 9,29)
Palencia	5,0	(0,0 ; 9,9)	11,1	(3,8 ; 18,4)	5,58	(0,95 ; 10,44)

Las Palmas	9,9	(6,2 ; 13,6)	16,5	(12,6 ; 20,5)	6,26	(3,92 ; 8,66)
Pontevedra	6,6	(4,1 ; 9,1)	14,8	(11,3 ; 18,3)	7,32	(5,47 ; 9,20)
Salamanca	5,6	(2,1 ; 9,2)	8,1	(3,8 ; 12,3)	2,41	(-0,74 ; 5,67)
S. C. de Tenerife	6,5	(3,7 ; 9,4)	13,8	(10,1 ; 17,4)	3,88	(2,06 ; 5,75)
Cantabria	4,5	(2,0 ; 7,1)	16,9	(12,2 ; 21,6)	8,07	(5,72 ; 10,47)
Segovia	13,4	(4,9 ; 21,9)	5,8	(0,1 ; 11,5)	2,74	(-2,10 ; 7,81)
Sevilla	5,1	(3,4 ; 6,7)	9,6	(7,5 ; 11,7)	4,84	(3,31 ; 6,39)
Soria	3,1	(0 ; 9,2)	14,8	(2,9 ; 26,6)	6,78	(0,04 ; 13,98)
Tarragona	5,1	(2,3 ; 7,8)	12,9	(9,0 ; 16,8)	6,48	(4,04 ; 8,98)
Teruel	5,5	(0,7 ; 10,4)	8,3	(1,0 ; 15,5)	5,67	(-0,40 ; 12,11)
Toledo	4,6	(1,7 ; 7,5)	7,3	(4,1 ; 10,6)	5,33	(2,57 ; 8,17)
Valencia	4,4	(3,1 ; 5,6)	13,1	(11,0 ; 15,2)	7,59	(6,02 ; 9,17)
Valladolid	5,1	(2,2 ; 8,0)	12,5	(8,3 ; 16,7)	5,29	(2,75 ; 7,89)
Vizcaya	8,0	(5,6 ; 10,4)	14,8	(11,7 ; 17,8)	6,70	(5,26 ; 8,16)
Zamora	7,9	(2,2 ; 13,7)	8,2	(2,5 ; 13,8)	5,33	(1,25 ; 9,58)
Zaragoza	3,8	(1,9 ; 5,7)	14,9	(11,3 ; 18,5)	6,90	(5,05 ; 8,79)
Ceuta	4,4	(0 ; 12,9)	8,2	(0 ; 17,5)	4,37	(-2,75 ; 12,02)
Melilla	4,6	(0 ; 13,5)	13,4	(0 ; 28,7)	2,80	(-5,47 ; 11,80)

Tabla 14. Mortalidad por tumor de pulmón por provincias en mujeres.

En la tabla 14 se muestran las TAE y su IC95% para el año 1998 y para el 2013, así como el APC y su IC95% de todo el periodo. Se muestran a nivel nacional y para cada provincia, para la mujer.

Las provincias con una mayor TAE en 1998 son Álava (11,5) y Segovia (13,4). En Almería (TAE 0,9) y Cuenca (TAE 1,5) se registraban las tasas más bajas.

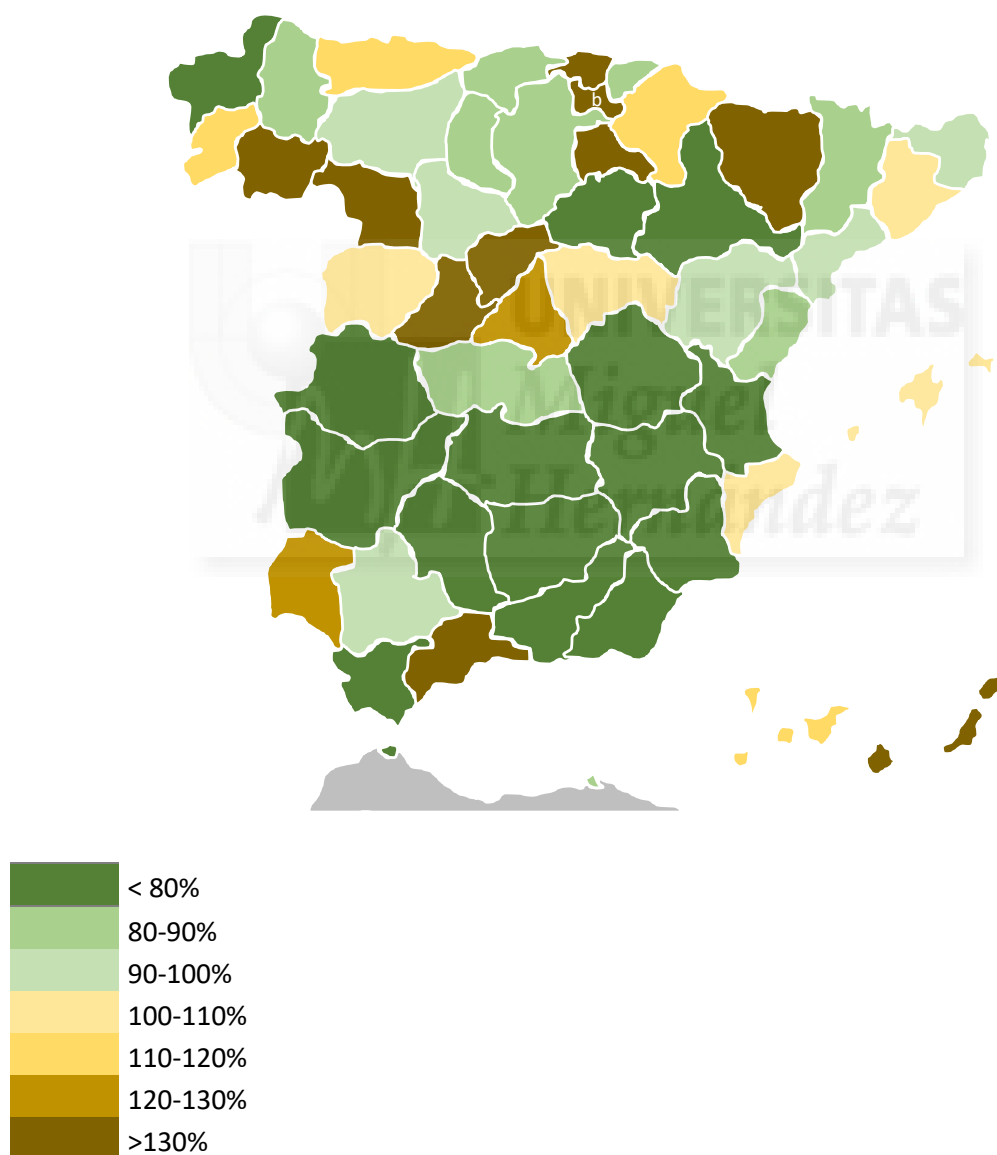
Sin embargo, es también en Almería donde se obtiene el mayor incremento porcentual de cambio anual, del 7,6%.

En el País Vasco se observa un incremento llamativo en porcentaje de APC en 2 de sus provincias: 7,55% en Guipuzcoa y 6,7 % en Vizcaya.

Pero no en todas las provincias existe un incremento significativo de la mortalidad, no encontrando esta tendencia de forma significativa en Ávila, Guadalajara, La Rioja, Lugo, Segovia, Teruel, Ceuta y Melilla.

En el Anexo 4 se muestran las TAEs por provincias para cada año a estudio en mujeres.

6.3.2.1 Análisis de las TAES de 1998 con respecto a la media nacional



En la figura 26 se muestra el porcentaje de TAE del año 1998 de cada provincia respecto a la media nacional, para la mujer, según la expresión $(TAE_i / TAE_{nac})100\%$, para la provincia i -ésima.

En la mujer destacan algunas provincias del sur de Castilla-León, así como Orense y Pontevedra en Galicia, y Málaga y Huelva en Andalucía, donde encontramos TAE superiores a la media nacional, y que eran imperceptibles en el análisis por Comunidades.

6.3.2.2 Análisis de los APC

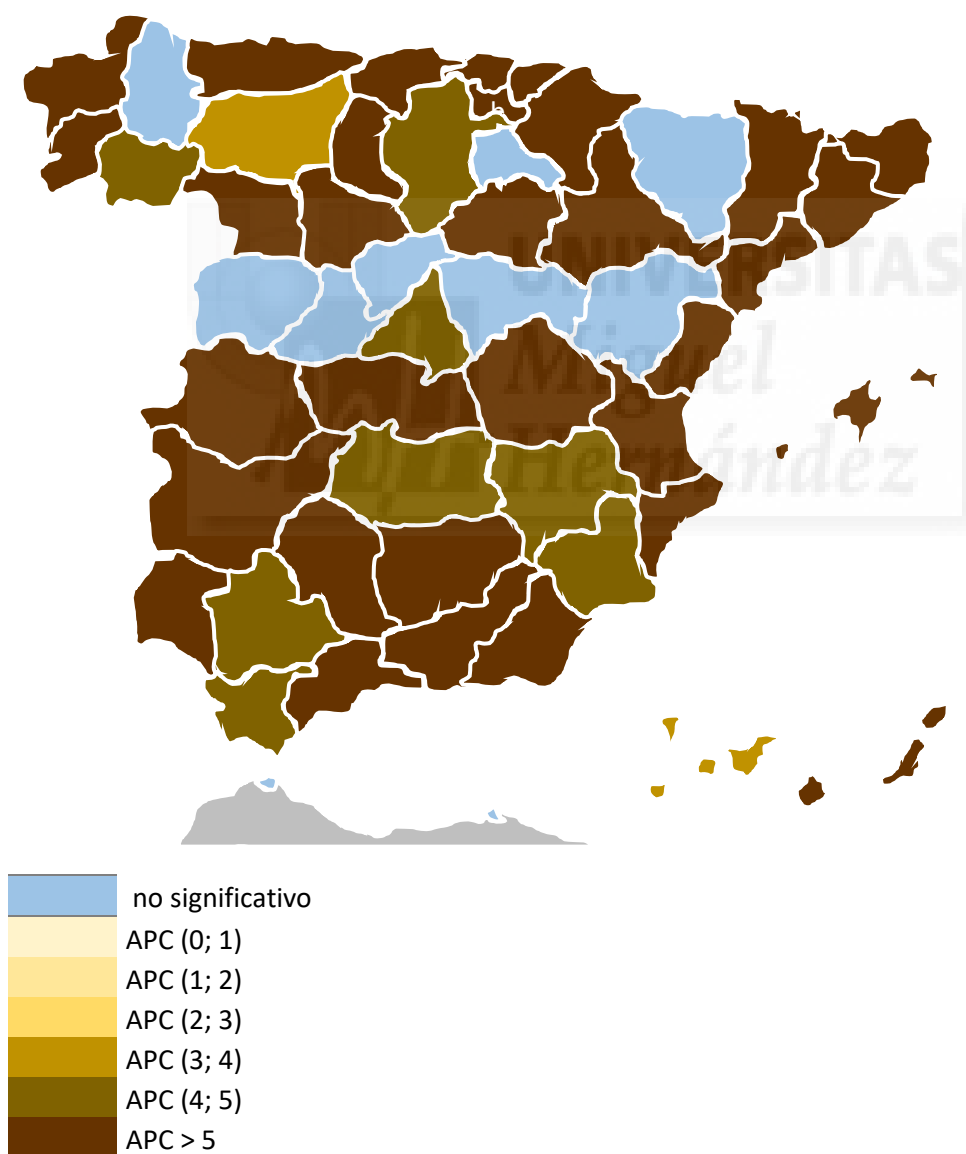


Fig. 27 APC del todo el periodo en la mujer

La fig 27 nos muestra un mapa del porcentaje de cambio anual para todo el período en la mujer. Obtenemos un incremento de APC casi global en la totalidad de España, salvando una franja en el centro peninsular donde no se han detectado cambios significativos, al igual que en Huesca, La Rioja o Lugo. En el resto de las provincias el ascenso es significativo, y en ninguna provincia hemos encontrado una reducción de APC significativa.







7.DISCUSIÓN



7.1 *Discusión metodológica de los resultados:*

Para evitar los dos principales confusores (edad y sexo), los datos están ajustados por edad y valorados de forma independiente por sexo. De la misma forma, incluimos los pacientes con edad inferior a 75 años, para evitar sobreestimación por comorbilidad asociada a edad u otras causas de mortalidad naturalmente asociadas al envejecimiento, permitiendo de esta manera que nuestros datos puedan generar hipótesis por cambios en *mortalidad prematura* asociada a hábitos de vida (tabaquismo), siendo poco relevante en el período estudiado el porcentaje de mortalidad tratable (mortalidad prematura asociada a potenciales mejoras en el sistema sanitario), dada la escasa supervivencia de este tumor, sin significativas variaciones geográficas en este aspecto.

Igualmente, para minimizar el efecto de falacia ecológica, inevitable en un estudio ecológico, se ha ampliado el estudio por Comunidades Autónomas, realizando un análisis por provincias, que nos aporta una valoración más precisa de la distribución geográfica del riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón.

7.2 *Interpretación de nuestros resultados:*

Nuestros resultados demuestran una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de pulmón en el varón, y una tendencia inversa en la mujer con un aumento progresivo y significativo. Pero, ¿existe un gradiente geográfico de mayor o menor mortalidad?

Como hemos comentado, en 1998 en el varón sí existía una agrupación geográfica por riesgo de mortalidad, especialmente en el suroeste de España.

En el mismo año en la mujer, sin embargo, la incidencia era globalmente muy baja, pudiendo observar, no obstante, un gradiente de riesgo en el centro norte peninsular.

En los últimos años, la agrupación geográfica en el varón se ha dispersado, a costa de una reducción de predominio en las áreas de mayor incidencia previa.

En la mujer, sin embargo, el incremento de la mortalidad por cáncer de pulmón ha aumentado de forma global, pudiendo establecer un gradiente de menor riesgo de mortalidad en el centro norte peninsular (donde previamente era mayor), gradiente que sólo podemos apreciar en el análisis por provincias.

Conviene destacar como riesgos elevados en determinadas provincias pueden simular un riesgo en toda la comunidad, especialmente en las comunidades de mayor tamaño.

Así ocurre para las mujeres en Castilla-León a costa de un alto riesgo en sus provincias del sur (Zamora, Salamanca, Ávila y Segovia) (Fig 21 y 26), o en el varón en Andalucía, a costa de las provincias del Suroeste de la comunidad (Huelva, Sevilla y Cádiz) (Fig 18 y 24).

De la misma manera, pueden pasar desapercibidos incrementos de riesgo en una provincia, como es el caso de Teruel en el varón, ante ausencia de aumento de riesgo en el resto de las provincias de la comunidad de Aragón (Fig 19 y 25).

	Varones	Mujeres
Provincias de > riesgo 1998	Asturias (TAE 80) Sevilla (TAE 80) Huelva (TAE 81,1) Badajoz (TAE 82,5) Cádiz (TAE 93,1) Ceuta (TAE 93,6)	Álava (11,5) Segovia (13,4)
Provincias de < riesgo 1998	Teruel (TAE 30,4) Soria (TAE 40,9) Burgos (TAE 43) Huesca (TAE 43,5)	Almería (TAE 0,9) Cuenca (TAE 1,5)
Provincias con mayor incremento APC	Teruel (2,61)	Almería (7,6) Valencia (7,59) Guipuzkua (7,55) Asturias (7,4)
Provincias con mayor reducción APC	Soria (-3,29) Cádiz (-2,41) Gerona (-1,92)	Ávila (0,89) Huesca (0,76)

7.3 Análisis de la distribución geográfica de las tendencias de mortalidad en España:

Si correlacionamos nuestros resultados con el Atlas de mortalidad más completo publicado hasta la fecha, que analiza la mortalidad entre 1989 y 2004, nos muestra unos patrones similares a nuestros resultados correspondientes a 1998 (fig 23 y 24), con una concentración más evidente en el varón en el suroeste de la península, y una mayor dispersión en la mujer.

En el varón (fig 28), las zonas de alto riesgo se situaban principalmente en el suroeste de la península (Extremadura, Cádiz, Huelva y Sevilla) y en algunas zonas de Asturias. Las zonas de bajo riesgo se sitúan en las provincias de la mitad norte (Cuenca, Teruel, Burgos, Huesca y Lérida), así como la confluencia de Castilla y León y Galicia.

Podemos observar como existe una tendencia ascendente en los primeros años, que se interrumpe a partir de 1996, siguiendo una fase de estabilización, con un ligero descenso en los últimos trienios.

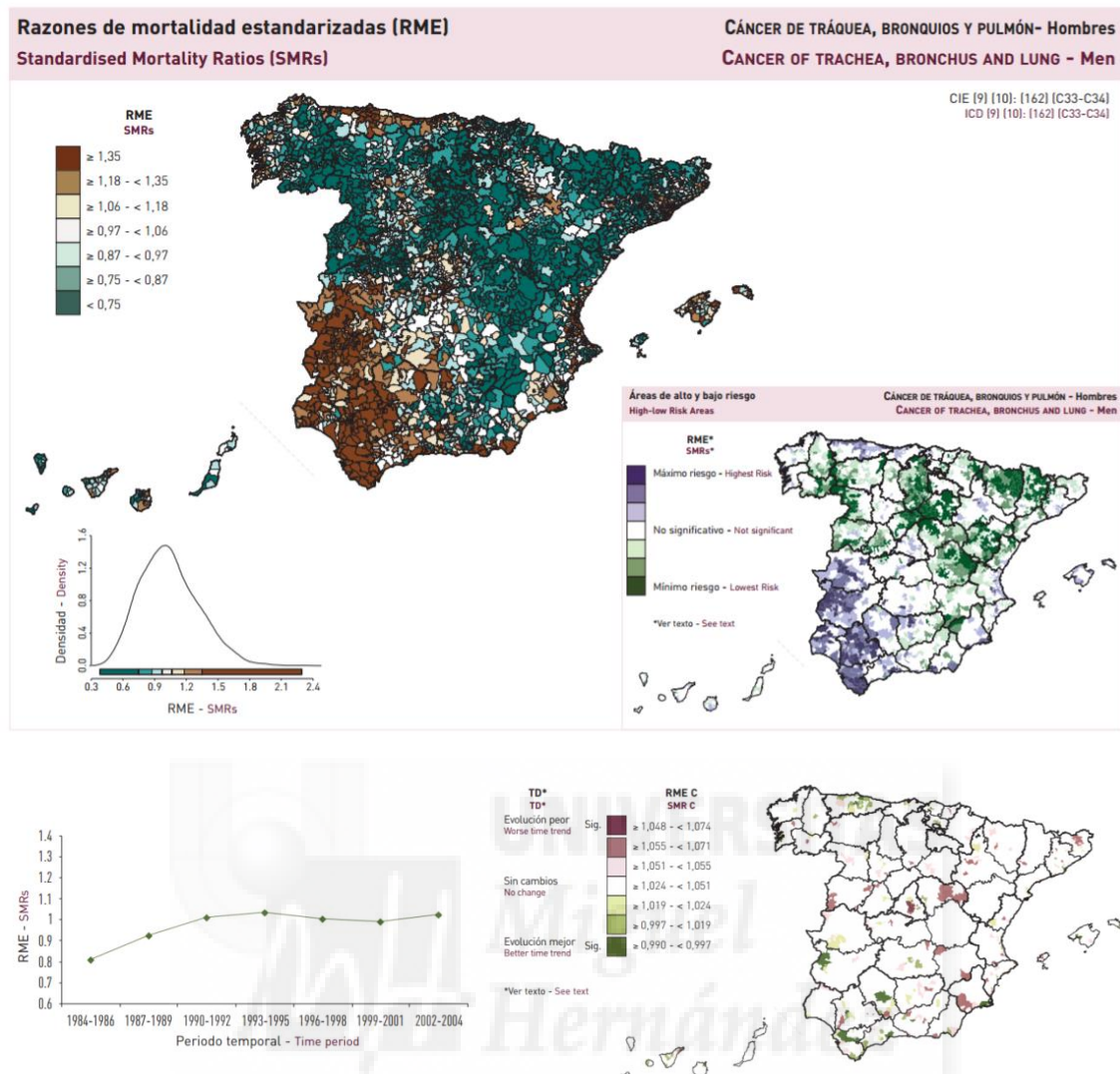


Fig. 28 (142).

En la mujer (fig 29), la dispersión es mayor. Las zonas con mayor mortalidad se concentraban en Galicia, Asturias e Islas Canarias. Aparecen muy pocas áreas de alto/bajo riesgo y no presentan ningún patrón específico.

Como podemos observar en la gráfica de tendencias, ya se observa esa tendencia ascendente que se mantiene en nuestro estudio en los años sucesivos.

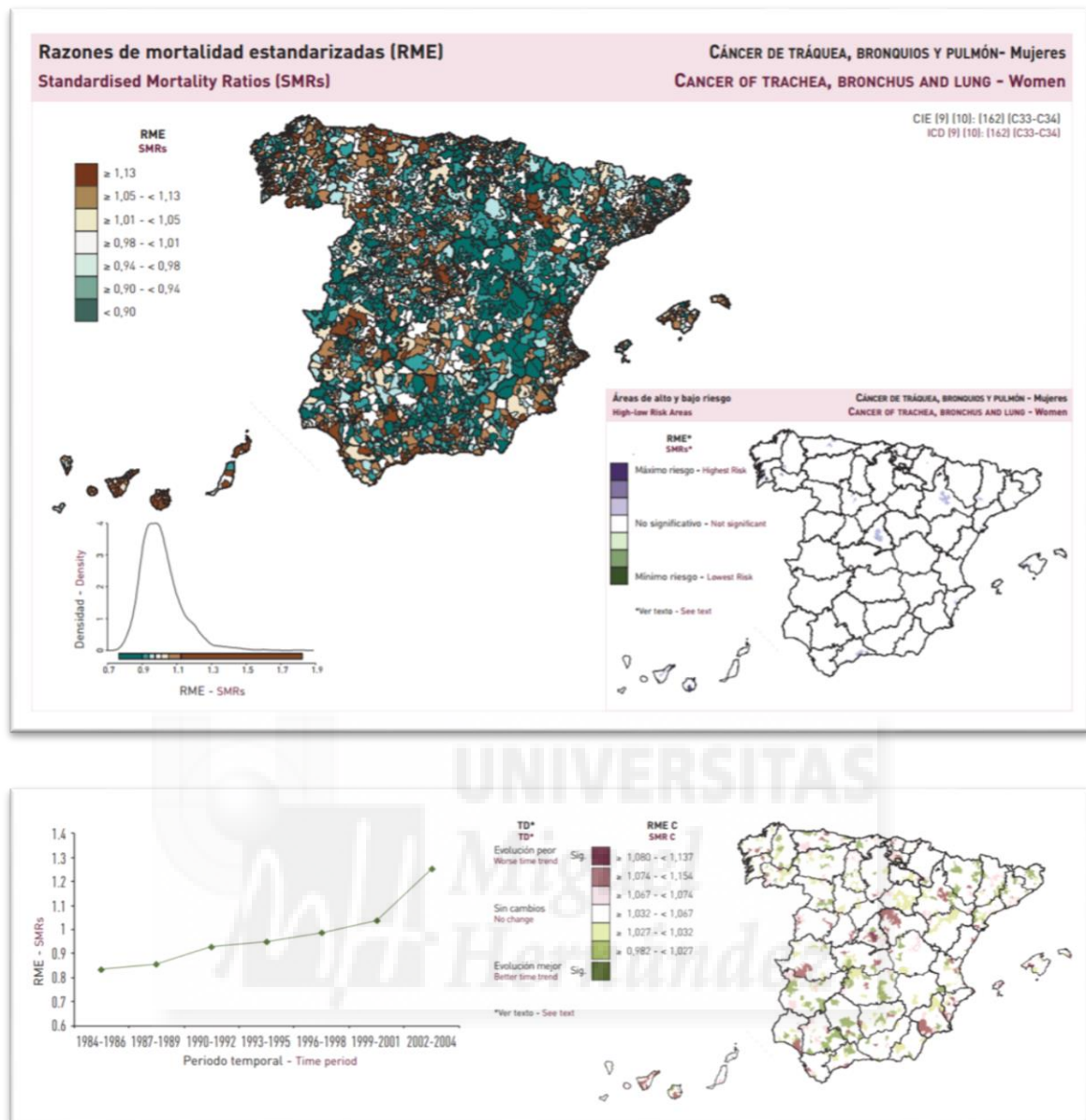


Fig. 29 (142).

Los atlas de mortalidad que utilizan áreas geográficas de pequeño tamaño han mostrado ser de gran utilidad para la salud pública, al poder identificar patrones geográficos del estado de salud en un territorio, identificar áreas con elevado riesgo de mortalidad y descubrir o hipotizar sobre posibles factores de riesgo, y por tanto poder establecer y priorizar decisiones políticas y redistribución de recursos socio-sanitarios de la forma más equitativa y eficiente.

En general, a nivel europeo, la parte de cada país que se encuentra más alejada del centro geográfico, político, económico y social muestra los mayores riesgos de mortalidad. En España, ese efecto está descrito en el Sur (142).

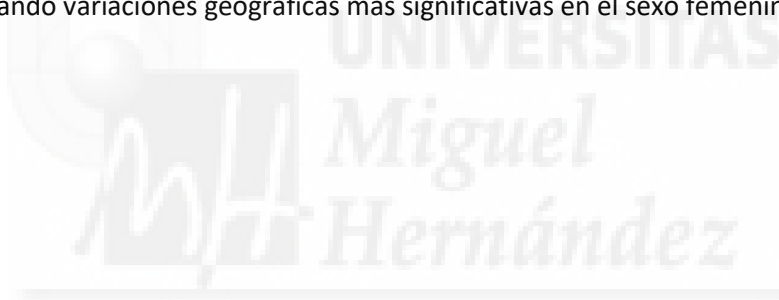
Conviene destacar por tanto la evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en el varón, en Andalucía. Pese a presentar las tasas de mortalidad más elevadas en 1998, se ha objetivado un cambio de tendencias de mortalidad significativo a partir de entonces, con una reducción

llamativa de las tasas de mortalidad en 2013. Este efecto ha sido descrito en estudios publicados, como el de Cayuela et al en 2006 (143). Según refieren los autores, la causa principal ha sido una reducción significativa del porcentaje de fumadores a expensas de un mayor número de abandonos en edades tempranas (entre 25 y 64 años).

Efectivamente, según datos extraídos del INE, el porcentaje de varones fumadores en Andalucía ha reducido de un 60% en 1987 a un 30% en 2013 (144). Es necesario recalcar como el gobierno de la Junta de Andalucía ha realizado un firme posicionamiento ante el tabaquismo. Esto quedó patente en 2001, con la demanda a las compañías tabacaleras, la primera interpuesta por una Administración Pública en la Unión Europea. Igualmente, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía fue pionera al publicar la Orden de 21 de diciembre de 2001, por la que se estableció la prohibición de fumar en todas las dependencias administrativas de esta Consejería. Y todo ello ha ido unido a la promoción de programdas de prevención en centros escolares, así como a la potenciación de unidades de deshabituación en centros de salud y centros especializados (145).

7.4 Análisis de las tendencias de mortalidad del cáncer de pulmón a nivel mundial:

Si comparamos los resultados en España con los datos disponibles correspondientes a distintas regiones a nivel mundial, encontramos curvas de tendencias de mortalidad similares en el varón, detectando variaciones geográficas más significativas en el sexo femenino.



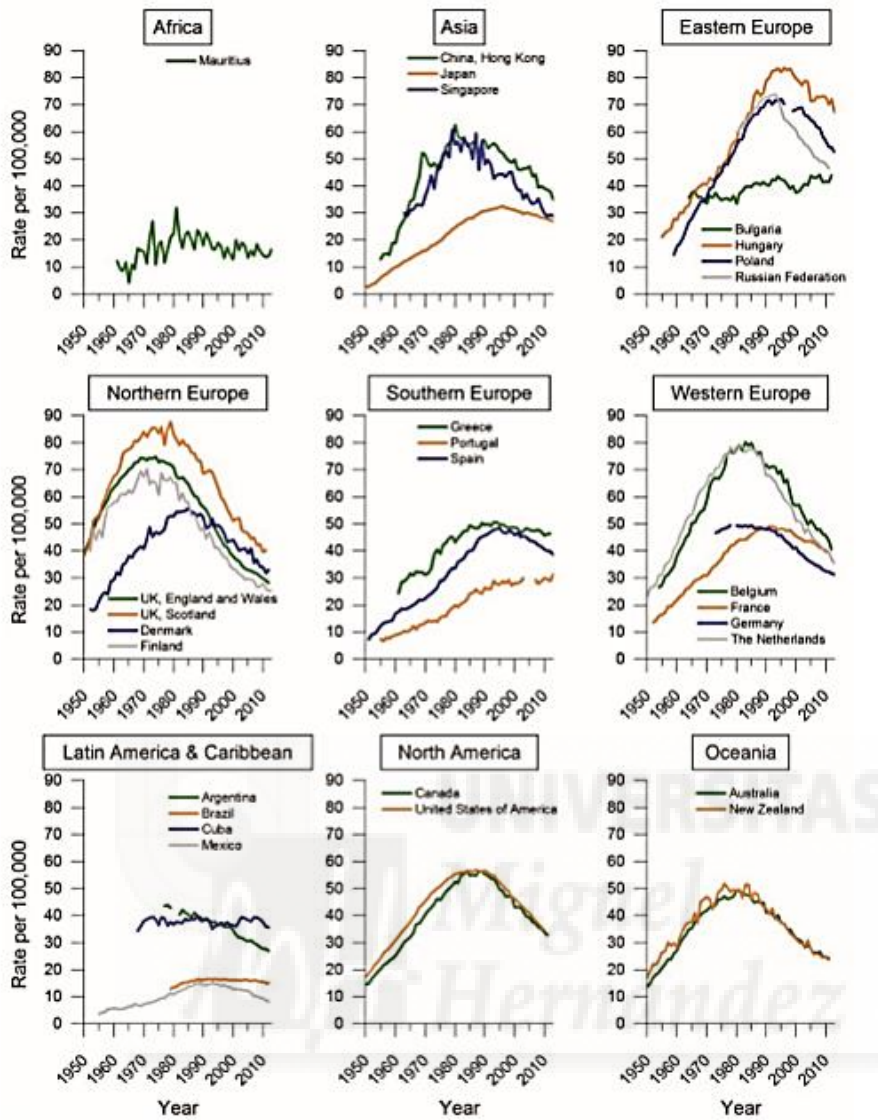


Fig.30 Tendencias de mortalidad ajustadas por edad en el varón (1950-2013) (146).

Como podemos observar, en la mayoría de poblaciones las curvas son similares a las de España, con un descenso común en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en las últimas décadas.

Las tasas de mortalidad más altas a nivel mundial se registran en países del este de Europa, como Hungría, del Norte de Europa, como Reino Unido, y del Oeste de Europa, Holanda y Bélgica. Las más bajas se encuentran en el Norte de África, América central y Asia central.

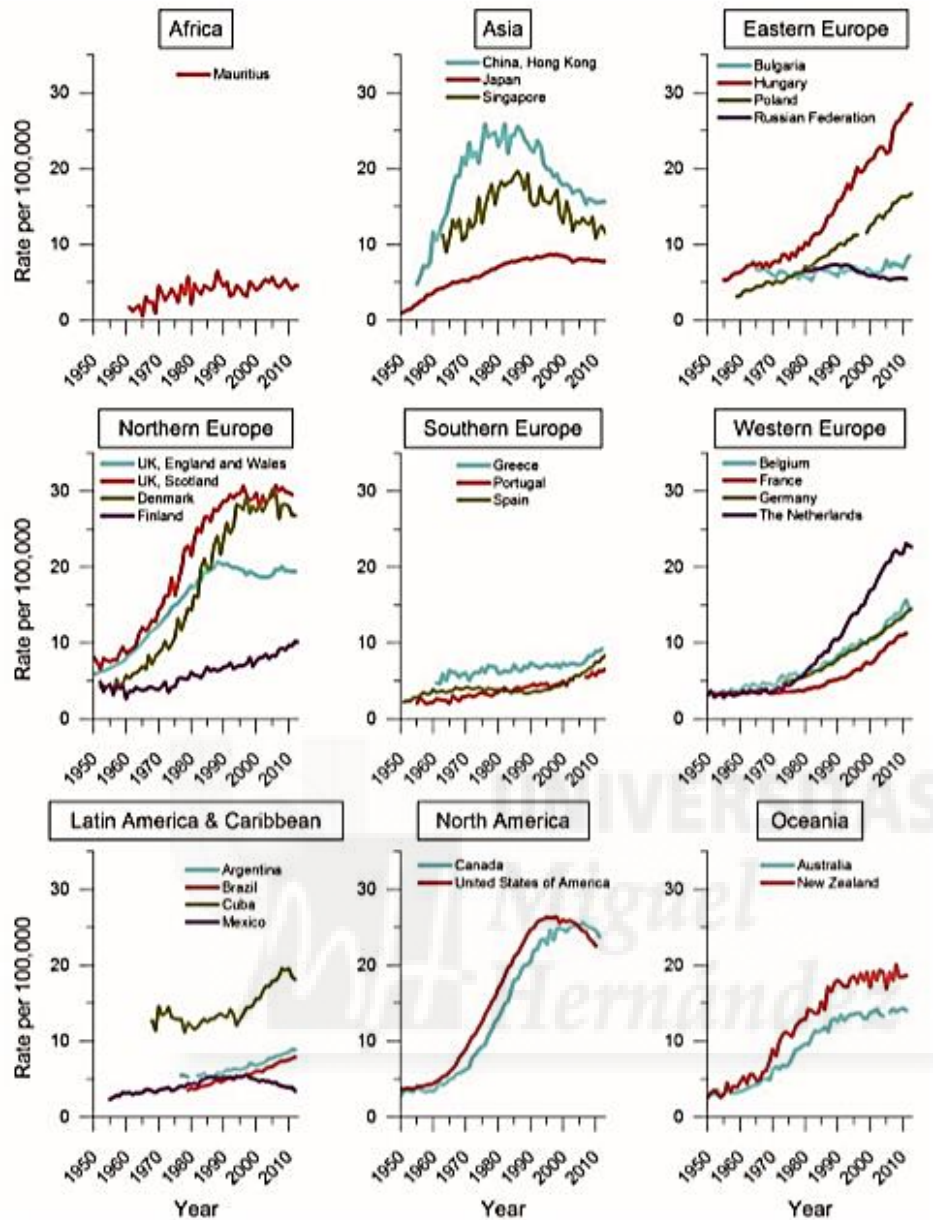


Fig. 31 Tendencias de mortalidad ajustadas por edad en la mujer (1950-2013) (146).

En la mujer, sin embargo, esta tendencia de mortalidad descendente sólo la observamos en Norte América, en algunos países de norte de Europa y en Asia, regiones en las que por otra parte, se han registrado las tasas más altas de mortalidad (146-147).

7.5 Comparación con otros estudios:

La comparación es difícil porque la metodología empleada entre los diferentes estudios no es exactamente igual.

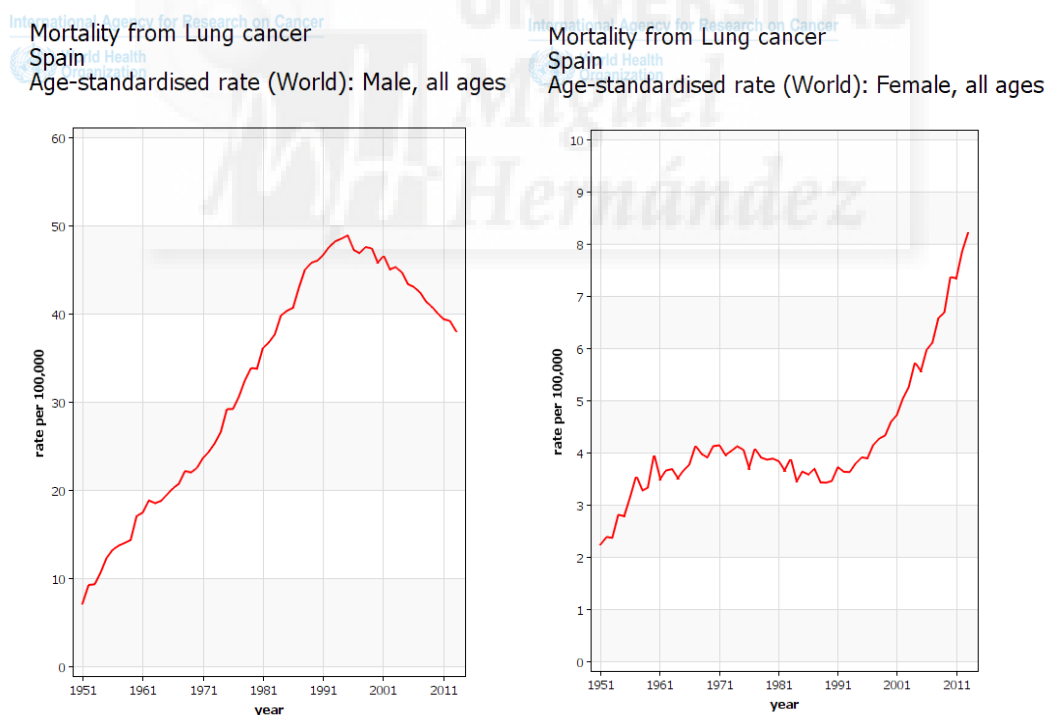
No obstante, nuestros resultados coinciden con recientes publicaciones de tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón.

Conclusiones

Galcerán et al, en su análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer hasta el año 2015, publica un porcentaje de cambio anual en cáncer de pulmón para el varón de -1%, y +5% en la mujer, resultados equiparables a los nuestros. Aún no pudiendo olvidar otros factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón, los autores proponen como factor etiológico determinante los cambios en el hábito tabáquico como causante principal de estas variaciones de tendencias (148).

Nuestros datos concuerdan asimismo con las últimas publicaciones epidemiológicas a nivel europeo, donde en España continuamos observando un incremento en la incidencia de mortalidad por cáncer de pulmón en la mujer, y un descenso progresivo en el varón (149-150).

Analizando los datos disponibles de la Organización Mundial de la Salud, a través de su base de datos, "WHO Cancer mortality Database", hemos obtenido dos curvas de tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón, muy diferentes en ambos sexos, que muestran, analizando nuestro periodo a estudio, unos resultados similares en lo que a tendencias se refiere, con unareducción en el varón y ascenso en la población femenina. No obstante, los resultados no son directamente comparables, al haber realizado en cálculo ajustado por edad en base a poblaciones diferentes (población estándar europea de 2013 en nuestro estudio, y población mundial de 1960 para los datos obtenidos de "WHO Cancer mortality Database") (151).



Mortality from Lung cancer
Spain
Age-standardised rate (World), all ages

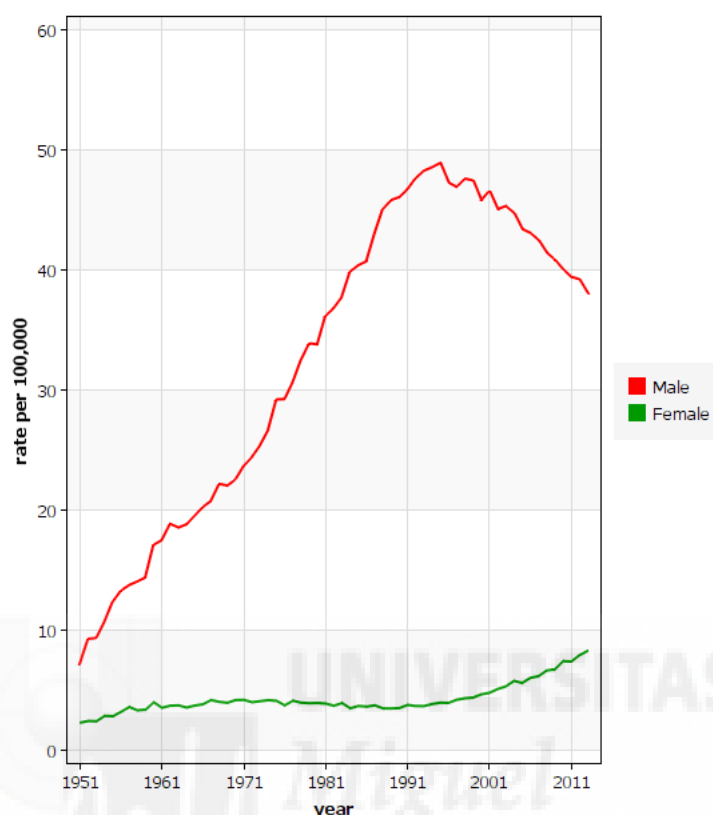


Fig. 32 Gráficos construidos a través de <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> (151).

7.6 Explicación de las tendencias encontradas según análisis de los factores de riesgo:

7.6.1 Tabaco:

Como ya hemos comentado, el factor de riesgo más importante es el tabaco, considerándose factor etiológico determinante en más del 80% de los casos de cáncer de pulmón, por lo que analizaremos su evolución en España, la influencia de las distintas medidas legislativas por parte de la administración sanitaria, y la situación actual, atendiendo a las posibles diferencias en varones y mujeres que puedan explicar la distinta evolución de las tendencias de mortalidad.

En el varón, el consumo de tabaco fue en ascenso progresivamente desde 1930, con un máximo alrededor de 1975, un periodo de estabilización posterior, y un llamativo descenso tras la publicación de sus efectos deletéreos y las campañas antitabaco a partir de la década de los 80. Teniendo en cuenta un decalaje entre 20-30 años para el desarrollo del cáncer de pulmón, la curva de mortalidad fue en ascenso desde los años 50, alcanzando un pico a mediados de los años 90, momento en el que inicia un descenso progresivo reflejo de la cuarta fase del tabaquismo (9).

Conclusiones

En la mujer, sin embargo, el inicio del hábito tabáquico comenzó de forma más tardía, a partir de los años 70, con la incorporación al mundo laboral y otros cambios sociales como los movimientos políticos por la igualdad de derechos. Como consecuencia, a partir de los años 90 estamos viviendo un ascenso progresivo de la mortalidad por cáncer de pulmón, que aunque con cifras todavía inferiores a las alcanzadas en el varón, está provocando lo que muchos autores denominan “epidemia del cáncer de pulmón en la mujer” (12). En España, aunque tiene una de las tasas de mortalidad más bajas de Europa, aún no se ha iniciado el descenso que hemos observado en el varón y que ya se describe en otros países del norte de Europa o en algunos estados de América. Nos encontramos todavía en la tercera fase del tabaquismo (7).

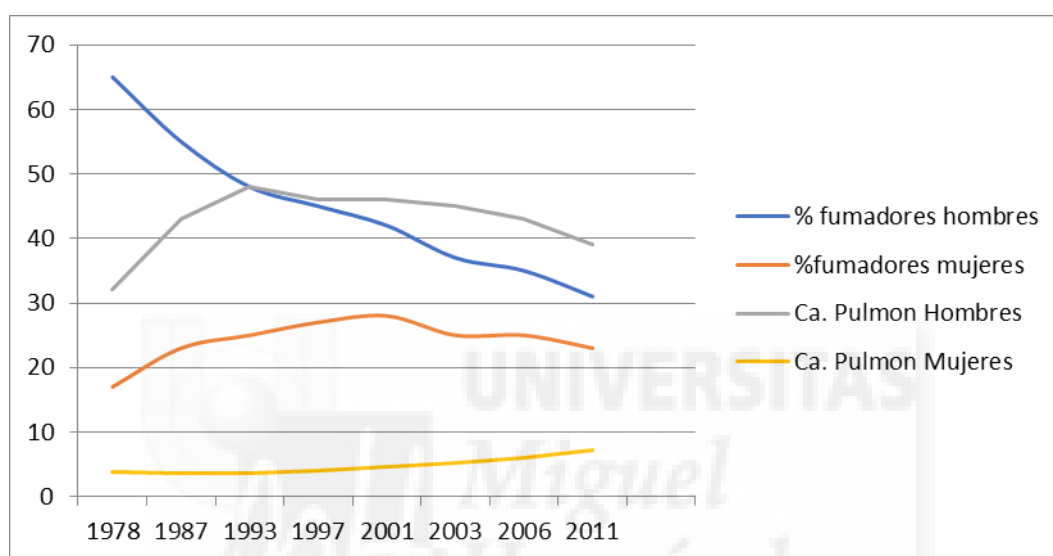


Fig. 33 Fuente: elaboración propia a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística (145) y Organización Mundial de la Salud (152), que muestra las tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón por sexo (tasa por 100000) y su correlación con el tabaquismo (%).

Actualmente, y según datos del Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT), obtenidos a partir de dos encuestas nacionales, Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) y Encuesta sobre uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), el hábito tabáquico en ambos sexos muestra tendencia a igualarse, por desgracia todavía a costa de un ascenso progresivo en las mujeres, característicamente a costa del grupo de mayor edad.

Evolución de la prevalencia de consumo diario de tabaco en la población de 15-64 años, según grupo de edad y sexo (porcentajes), España, 1997-2013.



Fig. 34 (152).

La educación sanitaria y las leyes antitabaco son de gran importancia en la percepción del riesgo del consumo tabáquico y en la reducción secundaria de su consumo.

Evolución de la prevalencia de consumo de un paquete de tabaco diario en los últimos 30 días y riesgo percibido ante el consumo diario de tabaco (porcentaje de población de 15-64 años que piensa que cada conducta de consumo puede producir muchos o bastantes problemas), España, 1997-2013.

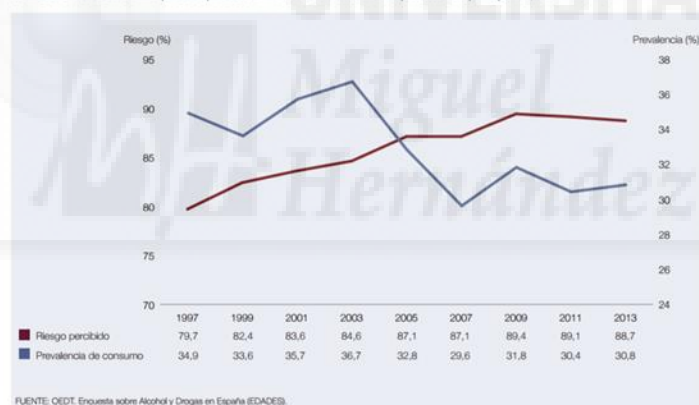


Fig. 35 (152).

En 2003, promovido por la Organización Mundial de la Salud, se publicó el “Convenio marco para el control del tabaco”, surgiendo como respuesta a la globalización de la epidemia de tabaco, y con el objetivo de reafirmar el derecho de todas las personas al máximo nivel de salud posible (153).

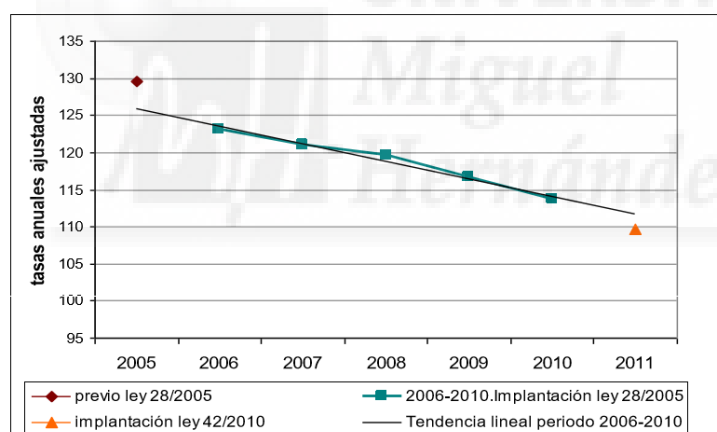
En este tratado se incluyen distintas medidas y puntos de actuación, con la finalidad de reducir la demanda de tabaco y la exposición al mismo:

- Precio y medidas fiscales
- Protección contra la exposición al humo del tabaco
- Reglamentación del contenido de los productos de tabaco
- Reglamentación de la información divulgada por los productos de tabaco

- Empaquetado y etiquetado de los productos de tabaco
- Educación, comunicación, formación y sensibilización pública
- Medidas de reducción de la demanda concernientes a la dependencia y cese del tabaco
- Control del suministro

El Convenio entró en vigor el 27 de febrero de 2005, con 168 signatarios, incluida la Comunidad Europea, lo que lo convierte en el tratado más ampliamente aceptado en la historia de las Naciones Unidas.

En España, siguiendo con esta política, la ley antitabaco más restrictiva, que prohíbe fumar en cualquier espacio cerrado de uso público, establecimientos sanitarios y espacios con público infantil, así como no permitir la aparición de personas fumando en los medios de comunicación, data de 2011, y surge como ampliación a la primera ley antitabaco de España, publicada en 2006. Todavía es pronto para poder cuantificar su efecto en la reducción de la incidencia del cáncer de pulmón, aunque sí se ha podido cuantificar ya una reducción del número de ingresos por otras enfermedades asociadas, como Infarto agudo de miocardio (fig 36) o asma infantil (este último con reducción >15%), patologías con una latencia mucha más corta, como consecuencia no sólo de la reducción del porcentaje de fumadores sino también de la exposición pasiva al tabaco (fig 37).



*Tasas por 100.000 habitantes, ajustadas por sexo y edad por el método directo, con el programa Epidat 4.0, con la población de 2011 como estándar

Fig. 36 Tasas de hospitalización por infarto agudo de miocardio en mayores de 24 años (154).

	ENSE2011/12 (población de 0 y más años)			ESEE2009 (población de 16 y más años)			Reducción exposición 1 hora o más al día en el trabajo (%)
	Nunca o casi nunca	Menos de una hora al día	1 hora o más al día	Nunca o casi nunca	Menos de una hora al día	1 hora o más al día	
En espacios y transportes públicos cerrados							
TOTAL	97,6	1,5	0,9	60,0	28,5	11,5	
HOMBRES	97,4	1,8	0,8	52,7	32,9	14,4	
MUJERES	97,9	1,2	0,9	67,1	24,2	8,8	
En las áreas cerradas del lugar de trabajo*							
TOTAL	96,8	1,3	1,2	84,4	4,7	6,7	-81,7%
HOMBRES	95,7	1,5	1,8	80,3	5,7	7,8	-77,4%
MUJERES	98,2	1,1	0,6	89,7	3,5	5,3	-89,0%
En casa							
TOTAL	82,2	6,8	11,0	75,5	11,0	13,5	
HOMBRES	82,0	6,8	11,2	75,7	11,3	13,0	
MUJERES	82,4	6,8	10,9	75,2	10,7	14,1	
0 -14 años	88,5	6,8	4,7	-	-	-	

*ENSE2011: Población de 15 y más años que trabaja actualmente.

Fig. 37 Exposición al humo de tabaco en lugares cerrados, comparativa Encuesta Nacional de Salud España 2011 – Encuesta Europea de Salud de España 2009 (154).

Se calcula que en los primeros 2 años tras la ley antitabaco del 2011 habían dejado de fumar alrededor de un millón de personas, y que el porcentaje de personas que manifestaban su deseo de dejar de fumar también iba en ascenso, estimándose que en el 2012, aproximadamente un 40% de la población fumadora había realizado algún intento por dejar de fumar. Otro dato esclarecedor es la venta de tabaco, que en los últimos años registra un descenso continuado. Se ha pasado de 4514 millones de cajetillas de tabaco en 2008 a 2671 millones en 2012. No obstante, también se cuantificó un aumento de las ventas de tabaco de liar, más económico.

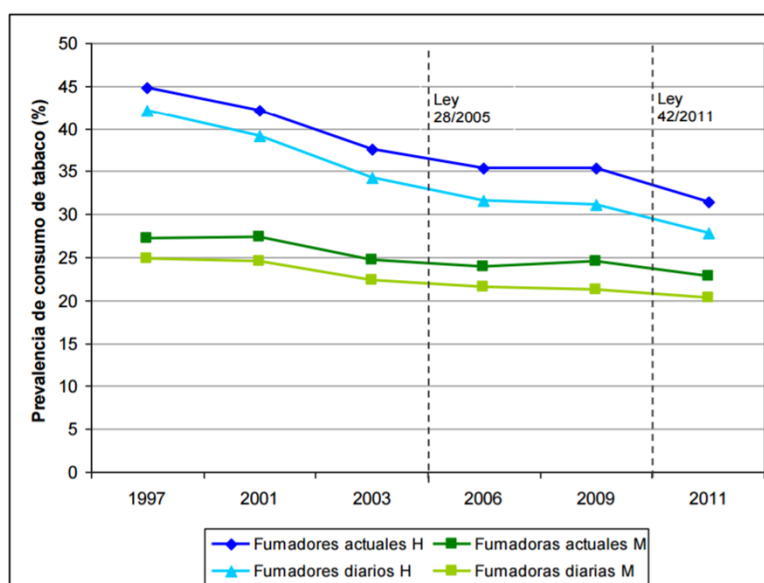


Fig. 38 (154).

Conclusiones

Globalmente, podemos concluir que se fuma menos; pero todavía se fuma mucho: los españoles son los quintos del mundo en número de cigarrillos por persona y año, sólo por detrás de Grecia, Eslovenia, Bulgaria y Japón.

Como ya hemos comentado, la tendencia descendente que observamos en el porcentaje de fumadores en el varón, no se objetiva todavía en la mujer. Algunos autores postulan aspectos sociales que puedan estar influyendo en este hecho, como la asociación del cese del hábito tabáquico con el aumento de peso, algo ya utilizado en los primeros anuncios publicitarios dirigidos a la mujer, y que probablemente siga influyendo en los tiempos actuales: la deshabituación tabáquica habitualmente supone un aumento de peso, y esto es algo que globalmente podría ser considerado como más importante para el sexo femenino (155).



Otro factor a tener en cuenta es la motivación que conlleva o perpetúa el hábito tabáquico. En general, el hombre fuma por la sensación placentera que le produce, sin embargo, muchas mujeres fuman para controlar situaciones de ansiedad. Puede ser por ello que pese a una mayor concienciación del riesgo percibido (fig 38), el hábito tabáquico siga aumentando en la población del sexo femenino de mayor edad.



Fig. 39 (152).

7.6.2 Valoración de otros factores de riesgo:

Sabemos que existe un componente genético que puede predisponer el desarrollo de cáncer de pulmón. Este factor parece especialmente relevante en el sexo femenino (155). Se ha descrito, por ejemplo, una mayor vulnerabilidad en la mujer a los carcinógenos del tabaco y una mayor susceptibilidad a las aberraciones moleculares que produce (156).

En esta línea, se ha visto que el carcinoma de pulmón en la mujer presenta más mutaciones asociadas al tabaco, pese a que las mujeres son diagnosticadas generalmente a edad más precoces y con menos historia tabáquica.

Otros factores de riesgo que debemos considerar son una mayor exposición al radón en las regiones del Norte de España y el Oeste español de la península (fig 8), o una mayor polución en áreas urbanas o industrializadas (17, 24). Estos factores pueden estar produciendo un sinergismo con el tabaco en estas regiones, aunque no justifican las diferentes tendencias encontradas por sexo.

7.7 Limitaciones del estudio y cómo se controlan:

Su principal limitación radica en la fuente de los datos, dependiente de la correcta cumplimentación de los certificados de defunción.

Afortunadamente, los certificados de defunción en España pueden considerarse válidos y útiles para estimar el impacto del cáncer en España (141) y además, la selección de una población < a 75 años permite que el diagnóstico de la causa del fallecimiento sea más preciso en una población con menor comorbilidad.

Existe limitación por potencia muestral en ciertas comunidades con pequeña población, como Ceuta y Melilla, obteniendo una fluctuación de las TAE mucho mayor que en el resto de las CCAA (el error aleatorio disminuye al aumentar el tamaño de la población).

Debemos evaluar con precaución los datos de tabaquismo. Los datos derivan de muestreos aleatorios a través de encuestas de salud, y otros factores influyentes como el número de paq/año en la población fumadora no está recogida.

Destacar como, debido a la escasa supervivencia de este tumor, la tasa de mortalidad se considera actualmente un indicador válido para analizar su tendencia temporal, considerándose superponible al de incidencia (9). Es cierto que el mejor conocimiento de la enfermedad, sus mutaciones o incluso su correlación con la inmunidad, están dando

resultados esperanzadores y puntualmente traducidos en largas supervivencias, pero aún es pronto para valorar su reflejo en términos epidemiológicos, dada su reciente implantación.

Por las características del estudio, debemos también tener en cuenta la posibilidad de incurrir en “falacia ecológica”, teniendo que en cuenta que no podemos extrapolar los datos grupales a la población individual, y por tanto, las diferencias geográficas encontradas deben tomarse con precaución. En esas poblaciones sería necesario realizar estudios en unidades más pequeñas como municipios, distritos, barrios,... pero estos estudios generan hipótesis para una mejor planificación sanitaria

Por último, todas las hipótesis que presente el estudio ecológico se deberán demostrar con diseños de investigación en donde se seleccione la población a nivel individual como son Ensayos Clínicos, estudios de cohortes, casos y controles...

7.8 Líneas de investigación:

Será interesante valorar los resultados en años sucesivos, donde los distintos tratamientos dirigidos y la inmunoterapia ya podrían ofrecer una terapéutica muy superior a la quimioterapia en aproximadamente el 50% de la población con cáncer de pulmón, y esto traducirse en cambios de tendencias de mortalidad e incluso mostrar desigualdades geográficas dependientes de su disponibilidad, dado el alto precio de estas terapias actualmente.

De la misma manera, parece que el cribado en Europa podría estar cerca de su implantación, como hemos comentado en la introducción, seleccionando a la población por edad y hábito tabáquico, y por supuesto a partir de entonces será imprescindible analizar si gracias al cribado obtenemos una reducción significativa en la tendencia de mortalidad.

8.CONCLUSIONES





- En España, la mortalidad por cáncer de pulmón sigue siendo elevada. Pese a unas cifras más altas en el varón, en este grupo se mantiene una tendencia descendente progresiva iniciada en la década de los 90. En la mujer, por el contrario, aunque las cifras son mucho más bajas que en el varón, es preocupante su tendencia ascendente.
- La causa principal de las diferentes tendencias de mortalidad entre ambos sexos se justifica por la diferente historia de hábito tabáquico de varones y mujeres.
- La historia del cáncer de pulmón puede correlacionarse con la historia del tabaquismo a nivel mundial, y aunque no es el único factor etiológico conocido en su desarrollo, sí es el más importante y en el que cambios significativos en su consumo se han traducido y siguen traducéndose en cambios epidemiológicos significativos.
- Sin embargo, pese a distintas medidas estatales y mundiales, el tabaquismo se perpetúa como un problema de salud global, todavía lejos de erradicarse, y sus consecuencias siguen siendo un problema social de actualidad.





9. BIBLIOGRAFÍA



1. John Slade (1989) The Tobacco Epidemic: Lessons from History, *Journal of Psychoactive Drugs*, 21:3, 281-291, DOI: 10.1080/02791072.1989.10472169
2. Report of the advisory committee to the surgeon general of the public health service, U.S. Department of health education and welfare [internet]. Public Health Service [citado: 15 de Abril 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>
3. Portal estadístico del SNS [internet] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado: 5 de mayo 2017] Recuperado a partir de: <https://www.msssi.gob.es> Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos, JL. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):70-4
4. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villabi JR, Borrás JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)* 2003;120(1):14-16
5. Waldron I. Patterns and causes of gender differences in smoking. *Soc Sci Med* 1991; 32: 989-1005.
6. Pierce JP. Progress and problems in international public health efforts to reduce tobacco usage. *Ann Rev Public Health* 1991; 12: 383-400
7. López ADm Hollinshaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in development countries. *Tob control* 1994;3:242-247.
8. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>
9. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004;40:268-274
10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(6):1374-403.
12. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 2012 Sep 3;12:385. doi: 10.1186/1471-2407-12-385.
13. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4:116.
14. Hackshaw AK, Law M, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315: 980-8.
15. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Br. Med. J.* 2005;330: 223-7.
16. Darby SS, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer-detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand. J. Work Environ. Health* 2006;32(Suppl. 1):1-84.
17. Banks DE, Shi R, McLarty J, Cowl CT, Smith D, Tarlo SM, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study. *Chest* 2009; 135:1619.
18. Warnock ML, Isenberg W. Asbestos burden and the pathology of lung cancer. *Chest* 1986; 89:20.

19. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:90.
20. Van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, van den Brandt PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997; 54:817.
21. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 95 Household use of solid fuels and high-temperature frying. Lyon, World Health Organization/IARC, 2006.
22. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 326–333.
23. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14:813.
24. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:941.
25. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:773.
26. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:392.
27. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:573.
28. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5
29. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich D. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:1065-9.
30. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825.
31. Naff JL, Coté ML, Wenzlaff AS, Schwartz AG. Racial differences in cancer risk among relatives of patients with early onset lung cancer. *Chest* 2007; 131:1289.
32. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q2325. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-74.
33. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 2008; 40: 1404–1406.
34. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865---73.
35. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355: 1763-71.
36. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365: 395-409

37. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180: 445-453.
38. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al., ITALUNG Study Research Group. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer*. 2009;64:34-40.
39. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:308-315.
40. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007;58:50-58.
41. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease: the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012;67:296-301.
42. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361: 2221-2229.
43. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax*. 2011;66:308-313.
44. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54:177-184
45. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):1020-9. doi: 10.1007/s12094-015-1455-z. Epub 2015 Dec 21.
46. Ramón Rami-Porta, MD, FETCS. The IASLC Lung Cancer Staging Project Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2005;10(7)
47. IASLC Staging Project: Stage Grouping Proposal. Goldstraw et al. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 1: 39-51, January 2016
48. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
49. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354(9173):99-105
50. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. II. Application. *Radiology* 1993;186(2):415-422.
51. Good CA. Management of patient with solitary mass in lung. *Chic Med Soc Bull* 1953;55:893-896.
52. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014;34:1658-1679.

53. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE and Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914-24
54. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
55. Zhao M, Ma Y, Yang B, Wang Y. A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules. *J Cancer Res Ther*. 2016 Dec;12(Supplement):C304-C308. doi: 10.4103/0973-1482.200742.
56. Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Miller WE. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980;55:475-81
57. Wang YX, Gong J, Suzuki K, Morcos S. Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule. *J Thorac Dis* 2014;6(7):872-887
58. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400.
59. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266(1):304–317.
60. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e211S-250S.
61. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:178S-201S.
62. Mateos Caballero FL, Márquez Pérez MJ, Antona Rodríguez F [internet]. Manejo del paciente con patología mediastínica. [Citado 03 Mayo 2017]. Disponible en: www.neumosur.net/files/EB03-20%20patologia%20mediastinica.pdf
63. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:375-382
64. Ventura E, Islam T, Gee MS, Mahmood U, Braschi M, Harisinghani MG. Detection of nodal metastatic disease in patients with nonsmall cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-TC. *Clinical Imaging* 2010;34:20-28.
65. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM , et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 2015 Jun;47(6):545-59.
66. Hegde P, Liberman M. Mediastinal staging. Endosonographic ultrasound lymph node biopsy or mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin* 2016;26:243-249.
67. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2014;146(2):389- 97.

68. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:787-798
69. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y and WHO panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-60
70. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M and Ciardiello F. Mechanisms of resistance to EGFRtargeted drugs: lung cáncer. *ESMO Open*. 2016 May 11;1(3):e000060
71. Kobayashi S, Boggon T.J, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M. EGFR mutation and resistance of non-smallcell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352 (2005), pp. 786–792.
72. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR; IASLC Pathology Committee. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol*. 2015 Jul;10(7):985-9. 15.
73. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K,et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):208-222.
74. Gainor JF and Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865-75
75. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA and Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Oct;10(10):1396-403
76. Koutsoukos K and Mountzios G. Novel therapies for advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*. 2016 Mar;12(5):659-67.
77. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014;271:6-27
78. Goodwin S, McPherson JD, and McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016 May 17;17(6):333-51.
79. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Awragal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 19;6(224):224ra24.
80. Sholl LM, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL. Liquid Biopsy in Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Aug;140(8): 825-9.
81. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapyspecific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:737-745.
82. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-214.
83. Therasse P. Measuring the clinical response. What does it mean?. *Eur J Cancer* 2002;38: 1817-1823.
84. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006;42:1031-1039.
85. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013;33:1323-1341.

86. Chalian H, Töre HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai H. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics* 2011;31:2093-2105.
87. Choi HC, Kim JH, Kim HS, et al. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Cytotoxic Chemotherapy. *J Cancer* 2015;6:652-657.
88. Kang H, Lee HY, Lee KS, Kim JH. Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts? *Korean J Radiol* 2012;13:371-390.
89. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:404-410
90. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):325-32
91. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
92. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl III):iii1eiii27. doi:10.1136/thx.2010.145938
93. McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600764
94. Vannucci F, Gonzalez-Rivas D. Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 100 (2016) 114–119
95. Yang HX, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg* 2017;265:431–437
96. Aristu R, Ciérvide J, Guridi, Moreno M, Arbea L, Azcona JD, Ramos LI, Zubieta JL. Stereotactic radiation therapy J.J. An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 2): 61-71
97. Cassidy RJ, Patel PR, Zhang X. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-stage Non-small-cell Lung Cancer in Patients 80 Years and Older: A Multi-center Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017 Mar 16. pii: S1525-7304(17)30083-9. doi: 10.1016/j.clc.2017.03.006.
98. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative radiation therapy is associated with improved overall survival in incompletely resected stage II and III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2727–34.
99. Feng W, Zhang Q, Fu XL. The emerging outcome of postoperative radiotherapy for stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer patients: based on the three-dimensional conformal radiotherapy technique and institutional standard clinical target volume. *BMC Cancer.* 2015 May 2;15:348. doi: 10.1186/s12885-015-1326-6.
100. Guerrero E, Ahmed M. The role of stereotactic ablative radiotherapy (SBRT) in the management of oligometastatic non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 92 (2016) 22–28
101. Pignon J P, Tribodet H, Scagliotti G V, Douillard J Y, Shepherd, F A, Stephens R J, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3552-3559

102. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010 Apr 10; 375(9722): 1267–1277.
103. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006157.
104. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Thorac Oncol. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. 2010 Apr;5(4):510-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181cd3345.
105. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus Chemotherapy with or without Surgical Resection for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Lancet*. 2009 August 1; 374(9687): 379–386
106. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(13): 2181-2190
107. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:847–857
108. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543–3551.
109. Gervais R, Robinet G, Clément-Duchêne C, Denis F, El Kouri C, Martin P, et al. Pemetrexed and carboplatin, an active option in first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Lung Cancer*. 2013;80(2):185–190.
110. Soria JC, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:20–30.
111. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432–1440.
112. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2895–2902
113. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11:521–529.
114. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095–2103.
115. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (Lume-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143–155. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2

116. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384 (9944):655–673.
117. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589–1597.
118. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
119. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
120. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327–3334. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
121. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141–151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
122. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, et al; BELIEF collaborative group. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Apr 10.
123. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6.
124. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167–2177.
125. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385–2394
126. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):452-63. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2. Epub 2016 Mar 11.
127. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24.
128. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27.

129. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):992-9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3302. Epub 2015 Feb 9.
130. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
131. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced nonsquamous cell (nonSQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract LBA109]. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl).
132. Socinski M, Creelan B, Horn L, et al. CheckMate 026: a phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC [abstract LBA7PR]. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 6):vi552-587.
133. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al; KEYNOTE-21 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.
134. Barlesi F, Park K, Ciardello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract LBA44PR]. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 6):vi552-vi587.
135. Nolte E, McKee M. Variation in amenable mortality-Trend in 16 high-income nations. *Health Policy* 103, 2011: 47-52.
136. Nolte E, Mc Kee M. Does healthcare save lives? Avoidable mortality revisited. London: The Nuffield Trust;2004.
137. Argimón JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª Edición. Editorial elsevier. 2013
138. CIE 9 MC, Clasificación internacional de enfermedades, 9ª Revisión modificación clínica, 9ª 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
139. CIE 10 ES, Clasificación internacional de enfermedades, Volumen 1 Diagnóstico, 10ª Revisión modificación clínica, 10ª 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
140. INE, Instituto Nacional de Estadística, [citado 20 Mayo 2017]. Disponible en: www.ine.es
141. Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, et al. Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information. *Gac sanit* 2006;20(supl 3):42-51
142. Joan Benach de Rovira, José Miguel Martínez Martínez [internet]. Atlas de mortalidad en municipios y unidades censales de España (1984-2004). Editorial: Fundación BBVA. Abril 2013. [Citado 20 de mayo 2017]. Disponible online: http://www.fbbva.es/TLFU/microsites/atlasmortalidad/js/archivos/atles_protegit.pdf

Bibliografía

143. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Otero R. Evolución de las tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón en las provincias de Andalucía (1975-2002). Arch Bronconeumol, 2006;42(12):633-677.
144. Ministerio de Sanidad, Servicio sociales e Igualdad [internet]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/06_Habitos_y_Estilo_de_Vida_Relacionados_con_la_Salud.pdf
145. Plan Integral del tabaquismo de Andalucía 2005-2010. Disponible online: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_tabaquismo/Plan_Integral_Tabaco.pdf
146. Farhad Islami, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. Transl Lung Cancer Res 2015;4(4):327-338
147. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2016. Ca cancer j clin 2016;66:7–30
148. Galceran J, Aimejide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s12094-016-1607-9. [Epub ahead of print]
149. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Fernandez E, Soriano JB. Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. Eur J Cancer Prev. 2017 Apr 4. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000354. [Epub ahead of print]
150. Fabio Levi¹, Cristina Bosetti², Esteve Fernandez^{3,4}, et al. Trends in lung cancer among young European women: The rising epidemic in France and Spain. Int. J. Cancer 2007: 121, 462–465
151. World Health Organization. WHO Mortality Database. Available online: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html, update 22 sept 2016, cited may 2017.
152. Portal estadístico del SNS [internet] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 21 mayo 2017] Recuperado a partir de: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf
153. El Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco [internet]. 2003. ISBN: 9243591010. [Citado 25 mayo 2017]. Disponible online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42813/1/9243591010.pdf>
154. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010 [internet]. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad [citado 28 de mayo 2017]. Disponible online: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_Impacto_Salud_Ley_Tabaco.pdf
155. IslaD, Majem M, Viñolas N. A consensus statement on the gender perspective in lung cancer. Clin Transl Oncol 2017 May;19(5):527-535
156. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9:649–56



10.ANEXOS



Anexo 1. TAEs por CCAA de cada año a estudio

HOMBRES

CCAA	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucia	76,26	(72,88 ; 79,64)	70,51	(67,30 ; 73,73)	70,89	(67,68 ; 74,10)
Aragon	59,81	(53,42 ; 66,19)	60,91	(54,45 ; 67,36)	58,07	(51,74 ; 64,41)
Asturias	80,02	(72,23 ; 87,82)	73,66	(66,23 ; 81,08)	66,33	(59,20 ; 73,46)
Baleares	71,71	(61,88 ; 81,55)	64,66	(55,50 ; 73,82)	77,44	(67,39 ; 87,48)
Canarias	64,69	(57,70 ; 71,69)	58,11	(51,64 ; 64,58)	58,06	(51,59 ; 64,52)
Cantabria	66,02	(55,42 ; 76,62)	62,19	(51,97 ; 72,40)	73,92	(62,75 ; 85,09)
Castilla y León	55,81	(51,51 ; 60,11)	55,71	(51,44 ; 59,98)	50,06	(46,02 ; 54,10)
Castilla-La Mancha	52,15	(47,02 ; 57,27)	54,75	(49,48 ; 60,03)	53,36	(48,09 ; 58,63)
Cataluña	68,88	(65,67 ; 72,10)	71,31	(68,07 ; 74,55)	66,79	(63,65 ; 69,93)
C. Valenciana	67,89	(63,79 ; 71,99)	69,85	(65,75 ; 73,96)	70,58	(66,47 ; 74,70)
Extremadura	75,45	(67,47 ; 83,44)	72,83	(65,03 ; 80,64)	85,92	(77,41 ; 94,43)
Galicia	62,49	(58,00 ; 66,99)	65,31	(60,76 ; 69,86)	58,13	(53,85 ; 62,40)
Madrid	64,44	(60,77 ; 68,10)	63,60	(60,01 ; 67,18)	64,03	(60,44 ; 67,63)
Murcia	70,70	(62,57 ; 78,83)	56,77	(49,55 ; 63,99)	58,75	(51,37 ; 66,12)
Navarra	55,14	(45,60 ; 64,68)	62,14	(52,00 ; 72,27)	57,29	(47,60 ; 66,98)
Pais Vasco	67,10	(61,77 ; 72,43)	57,16	(52,28 ; 62,04)	59,63	(54,66 ; 64,61)
Rioja	56,06	(42,57 ; 69,54)	60,82	(46,82 ; 74,82)	57,85	(44,34 ; 71,35)
Ceuta	93,65	(51,65 ; 135,65)	66,72	(31,45 ; 102,00)	60,97	(28,36 ; 93,57)
Melilla	65,21	(26,58 ; 103,84)	100,83	(52,83 ; 148,83)	62,58	(26,37 ; 98,79)

CCAA	TAE	2001		2002		2003	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Andalucía	70,41	(67,23 ; 73,58)	69,75	(66,60 ; 72,91)	68,05	(64,96 ; 71,14)	
Aragón	60,73	(54,29 ; 67,17)	56,31	(50,09 ; 62,53)	59,54	(53,13 ; 65,95)	
Asturias	67,70	(60,49 ; 74,91)	70,01	(62,69 ; 77,32)	74,97	(67,43 ; 82,51)	
Baleares	69,52	(60,07 ; 78,96)	69,34	(60,01 ; 78,67)	67,12	(57,98 ; 76,26)	
Canarias	58,75	(52,42 ; 65,08)	56,61	(50,41 ; 62,81)	52,79	(46,95 ; 58,62)	
Cantabria	79,86	(68,24 ; 91,47)	69,57	(58,77 ; 80,36)	61,60	(51,50 ; 71,70)	
Castilla y León	51,68	(47,55 ; 55,81)	55,22	(50,94 ; 59,50)	53,96	(49,74 ; 58,17)	
Castilla-La Mancha	54,06	(48,83 ; 59,29)	55,57	(50,24 ; 60,90)	54,18	(48,92 ; 59,45)	
Cataluña	66,57	(63,45 ; 69,70)	63,94	(60,90 ; 66,99)	67,32	(64,21 ; 70,43)	
C. Valenciana	68,89	(64,87 ; 72,92)	62,25	(58,45 ; 66,06)	67,92	(63,96 ; 71,88)	
Extremadura	87,85	(79,24 ; 96,45)	77,42	(69,38 ; 85,47)	79,48	(71,29 ; 87,67)	
Galicia	60,17	(55,86 ; 64,48)	60,84	(56,51 ; 65,18)	59,45	(55,18 ; 63,72)	
Madrid	64,21	(60,66 ; 67,76)	58,40	(55,04 ; 61,77)	59,31	(55,94 ; 62,67)	
Murcia	58,53	(51,28 ; 65,78)	69,91	(61,96 ; 77,86)	61,74	(54,32 ; 69,16)	
Navarra	59,78	(49,94 ; 69,62)	59,38	(49,58 ; 69,18)	55,70	(46,20 ; 65,19)	
País Vasco	60,81	(55,84 ; 65,79)	59,88	(54,92 ; 64,85)	62,17	(57,14 ; 67,19)	
Rioja	57,41	(43,80 ; 71,03)	51,08	(38,39 ; 63,77)	53,46	(40,60 ; 66,31)	
Ceuta	50,78	(20,06 ; 81,50)	52,30	(23,25 ; 81,36)	63,30	(29,94 ; 96,66)	
Melilla	89,24	(45,95 ; 132,53)	107,66	(59,85 ; 155,47)	61,31	(24,60 ; 98,02)	



CCAA	TAE	2004		2005		2006
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	70,21	(67,08 ; 73,33)	64,92	(61,92 ; 67,92)	65,64	(62,65 ; 68,62)
Aragón	66,26	(59,49 ; 73,03)	55,05	(48,88 ; 61,22)	53,23	(47,15 ; 59,31)
Asturias	71,38	(63,97 ; 78,80)	65,92	(58,81 ; 73,03)	71,85	(64,45 ; 79,26)
Baleares	70,53	(61,28 ; 79,78)	63,24	(54,45 ; 72,03)	81,98	(72,06 ; 91,90)
Canarias	58,00	(51,96 ; 64,04)	52,28	(46,58 ; 57,98)	54,45	(48,76 ; 60,15)
Cantabria	61,20	(51,13 ; 71,27)	60,05	(50,15 ; 69,96)	59,45	(49,70 ; 69,19)
Castilla y León	58,04	(53,67 ; 62,41)	54,11	(49,88 ; 58,34)	47,69	(43,71 ; 51,67)
Castilla-La Mancha	59,08	(53,56 ; 64,59)	54,58	(49,28 ; 59,88)	53,76	(48,52 ; 59,00)
Cataluña	63,43	(60,42 ; 66,44)	63,88	(60,86 ; 66,90)	65,14	(62,11 ; 68,17)
C. Valenciana	67,31	(63,40 ; 71,22)	67,94	(64,02 ; 71,87)	66,03	(62,19 ; 69,88)
Extremadura	75,86	(67,85 ; 83,88)	75,84	(67,87 ; 83,81)	72,03	(64,23 ; 79,83)
Galicia	59,79	(55,53 ; 64,05)	57,70	(53,53 ; 61,87)	55,15	(51,08 ; 59,22)
Madrid	55,84	(52,60 ; 59,09)	58,74	(55,40 ; 62,07)	60,98	(57,62 ; 64,34)
Murcia	62,14	(54,69 ; 69,58)	60,30	(53,03 ; 67,57)	62,03	(54,66 ; 69,41)
Navarra	55,96	(46,49 ; 65,42)	55,51	(46,07 ; 64,94)	55,94	(46,57 ; 65,31)
País Vasco	56,93	(52,13 ; 61,73)	58,85	(53,98 ; 63,72)	59,10	(54,24 ; 63,97)
Rioja	50,39	(37,91 ; 62,88)	47,27	(35,36 ; 59,19)	51,79	(39,04 ; 64,54)
Ceuta	86,15	(47,81 ; 124,48)	72,73	(37,78 ; 107,67)	75,10	(40,41 ; 109,79)
Melilla	80,86	(39,29 ; 122,42)	65,05	(26,53 ; 103,57)	97,43	(53,07 ; 141,79)



CCAA	TAE	2007		2008		2009	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Andalucía	60,75	(57,88 ; 63,63)	60,79	(57,92 ; 63,67)	61,90	(59,01 ; 64,80)	
Aragón	58,24	(51,86 ; 64,61)	60,64	(54,12 ; 67,16)	60,06	(53,57 ; 66,54)	
Asturias	71,19	(63,76 ; 78,62)	72,23	(64,81 ; 79,65)	61,21	(54,33 ; 68,08)	
Baleares	71,25	(62,03 ; 80,47)	63,06	(54,54 ; 71,57)	70,33	(61,40 ; 79,27)	
Canarias	53,71	(48,09 ; 59,32)	56,41	(50,66 ; 62,15)	51,78	(46,29 ; 57,26)	
Cantabria	56,32	(46,80 ; 65,85)	67,47	(57,03 ; 77,90)	62,99	(52,96 ; 73,03)	
Castilla y León	50,64	(46,55 ; 54,74)	51,07	(46,96 ; 55,18)	51,52	(47,40 ; 55,64)	
Castilla-La Mancha	55,75	(50,39 ; 61,10)	57,78	(52,34 ; 63,21)	51,26	(46,13 ; 56,38)	
Cataluña	66,68	(63,62 ; 69,75)	61,13	(58,20 ; 64,06)	62,46	(59,51 ; 65,42)	
C. Valenciana	64,14	(60,36 ; 67,91)	65,23	(61,44 ; 69,02)	64,39	(60,63 ; 68,15)	
Extremadura	80,31	(72,05 ; 88,57)	68,33	(60,68 ; 75,98)	82,38	(73,97 ; 90,78)	
Galicia	61,08	(56,80 ; 65,36)	55,51	(51,43 ; 59,58)	54,96	(50,91 ; 59,02)	
Madrid	54,25	(51,08 ; 57,41)	55,47	(52,28 ; 58,66)	54,64	(51,50 ; 57,78)	
Murcia	56,63	(49,59 ; 63,67)	55,35	(48,44 ; 62,25)	58,27	(51,16 ; 65,39)	
Navarra	58,15	(48,62 ; 67,68)	53,45	(44,38 ; 62,52)	55,00	(45,71 ; 64,28)	
País Vasco	61,61	(56,63 ; 66,60)	65,80	(60,65 ; 70,95)	59,87	(54,97 ; 64,78)	
Rioja	41,54	(30,51 ; 52,57)	49,55	(37,26 ; 61,84)	50,62	(38,18 ; 63,05)	
Ceuta	59,60	(29,65 ; 89,56)	65,58	(33,59 ; 97,58)	75,49	(41,69 ; 109,28)	
Melilla	86,71	(45,31 ; 128,12)	84,18	(42,60 ; 125,76)	23,11	(2,14 ; 44,09)	



CCAA	TAE	2010		2011		2012		2013
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	59,65	(56,82 ; 62,48)	61,03	(58,19 ; 63,87)	60,52	(57,70 ; 63,34)	58,66	(55,89 ; 61,43)
Aragón	61,77	(55,18 ; 68,37)	57,35	(51,00 ; 63,69)	62,19	(55,60 ; 68,79)	56,39	(50,15 ; 62,63)
Asturias	72,98	(65,46 ; 80,49)	68,56	(61,34 ; 75,79)	66,85	(59,71 ; 73,99)	60,74	(53,95 ; 67,52)
Baleares	66,18	(57,48 ; 74,87)	58,45	(50,43 ; 66,47)	63,55	(55,30 ; 71,80)	54,49	(46,89 ; 62,09)
Canarias	61,82	(55,87 ; 67,77)	55,03	(49,51 ; 60,56)	56,26	(50,61 ; 61,90)	56,76	(51,22 ; 62,29)
Cantabria	62,92	(52,94 ; 72,90)	62,69	(52,65 ; 72,73)	59,31	(49,58 ; 69,04)	50,93	(42,03 ; 59,83)
Castilla y León	48,22	(44,22 ; 52,22)	49,12	(45,12 ; 53,12)	48,11	(44,13 ; 52,09)	51,28	(47,19 ; 55,37)
Castilla-La Mancha	55,47	(50,17 ; 60,77)	56,84	(51,51 ; 62,17)	56,80	(51,46 ; 62,13)	55,58	(50,30 ; 60,85)
Cataluña	57,05	(54,23 ; 59,87)	56,40	(53,61 ; 59,18)	58,30	(55,47 ; 61,13)	56,02	(53,26 ; 58,77)
C. Valenciana	62,13	(58,45 ; 65,81)	62,31	(58,66 ; 65,96)	59,59	(56,03 ; 63,15)	59,19	(55,67 ; 62,72)
Extremadura	75,22	(67,18 ; 83,26)	70,58	(62,80 ; 78,37)	73,53	(65,56 ; 81,50)	73,23	(65,27 ; 81,18)
Galicia	57,08	(52,95 ; 61,21)	55,46	(51,40 ; 59,51)	57,73	(53,57 ; 61,89)	55,61	(51,54 ; 59,67)
Madrid	53,56	(50,43 ; 56,69)	50,82	(47,82 ; 53,82)	51,62	(48,63 ; 54,62)	46,94	(44,10 ; 49,78)
Murcia	69,14	(61,41 ; 76,87)	62,20	(54,92 ; 69,48)	58,80	(51,78 ; 65,83)	59,83	(52,76 ; 66,89)
Navarra	49,48	(40,79 ; 58,17)	54,98	(45,80 ; 64,15)	51,42	(42,64 ; 60,21)	55,62	(46,62 ; 64,62)
Pais Vasco	54,78	(50,12 ; 59,45)	57,56	(52,78 ; 62,34)	56,37	(51,66 ; 61,07)	56,74	(52,06 ; 61,42)
Rioja	45,53	(33,74 ; 57,32)	46,11	(34,47 ; 57,75)	62,20	(48,64 ; 75,76)	37,56	(27,09 ; 48,04)
Ceuta	82,77	(46,74 ; 118,80)	57,24	(28,50 ; 85,99)	66,26	(34,77 ; 97,76)	76,71	(43,24 ; 110,17)
Melilla	62,87	(28,63 ; 97,10)	61,67	(26,86 ; 96,48)	93,28	(49,19 ; 137,38)	67,93	(32,84 ; 103,02)

Anexo 2: TAEs por CCAA de todos los años a estudio en mujeres

MUJERES

CCAA	1998		1999		2000	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	4,60	(3,82 ; 5,38)	4,28	(3,54 ; 5,02)	5,38	(4,56 ; 6,21)
Aragón	4,70	(2,94 ; 6,47)	6,84	(4,72 ; 8,96)	4,15	(2,50 ; 5,79)
Asturias	6,52	(4,43 ; 8,61)	5,12	(3,30 ; 6,94)	4,84	(3,06 ; 6,62)
Baleares	5,79	(3,18 ; 8,40)	6,14	(3,49 ; 8,79)	5,24	(2,73 ; 7,74)
Canarias	8,15	(5,86 ; 10,45)	7,24	(5,11 ; 9,37)	8,99	(6,65 ; 11,32)
Cantabria	4,55	(1,96 ; 7,14)	3,71	(1,38 ; 6,03)	7,23	(3,86 ; 10,61)
Castilla y León	5,99	(4,61 ; 7,37)	5,28	(4,00 ; 6,56)	5,96	(4,60 ; 7,32)
Castilla-La Mancha	3,94	(2,50 ; 5,38)	3,88	(2,51 ; 5,24)	4,00	(2,59 ; 5,40)
Cataluña	5,70	(4,83 ; 6,57)	5,79	(4,91 ; 6,66)	5,49	(4,65 ; 6,34)
C. Valenciana	4,94	(3,90 ; 5,97)	6,03	(4,90 ; 7,16)	5,38	(4,31 ; 6,45)
Extremadura	3,90	(2,16 ; 5,64)	4,17	(2,40 ; 5,95)	4,19	(2,37 ; 6,01)
Galicia	5,25	(4,04 ; 6,46)	5,51	(4,29 ; 6,74)	5,72	(4,46 ; 6,98)
Madrid	6,85	(5,78 ; 7,93)	6,31	(5,30 ; 7,33)	6,69	(5,64 ; 7,73)
Murcia	4,15	(2,27 ; 6,02)	4,22	(2,37 ; 6,08)	6,17	(3,91 ; 8,43)
Navarra	6,74	(3,52 ; 9,95)	3,72	(1,28 ; 6,16)	9,46	(5,58 ; 13,33)
Pais Vasco	7,36	(5,67 ; 9,04)	7,43	(5,78 ; 9,08)	7,87	(6,16 ; 9,59)
Rioja	7,68	(2,89 ; 12,47)	2,45	(0,00 ; 5,23)	2,97	(0,05 ; 5,90)
Ceuta	4,35	(0,00 ; 12,89)	7,25	(0,00 ; 17,45)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	4,57	(0,00 ; 13,53)	0,00	(0,00 ; 0,00)	4,34	(0,00 ; 12,86)

CCAA	TAE	2001		2002		2003	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Andalucía	4,68	(3,91 ; 5,45)	4,52	(3,77 ; 5,27)	5,67	(4,83 ; 6,51)	
Aragón	6,44	(4,37 ; 8,51)	7,11	(4,93 ; 9,28)	6,97	(4,79 ; 9,16)	
Asturias	8,88	(6,44 ; 11,32)	6,46	(4,35 ; 8,56)	7,49	(5,24 ; 9,75)	
Baleares	6,48	(3,75 ; 9,20)	6,10	(3,53 ; 8,67)	9,41	(6,18 ; 12,64)	
Canarias	7,11	(5,08 ; 9,14)	9,09	(6,80 ; 11,38)	7,81	(5,74 ; 9,89)	
Cantabria	7,34	(4,01 ; 10,67)	6,15	(3,11 ; 9,19)	7,07	(3,87 ; 10,28)	
Castilla y León	5,81	(4,45 ; 7,18)	6,46	(5,02 ; 7,91)	6,07	(4,67 ; 7,46)	
Castilla-La Mancha	5,15	(3,54 ; 6,76)	5,85	(4,15 ; 7,55)	4,96	(3,40 ; 6,52)	
Cataluña	5,92	(5,04 ; 6,79)	7,73	(6,73 ; 8,73)	7,64	(6,65 ; 8,63)	
C. Valenciana	6,22	(5,08 ; 7,35)	5,52	(4,45 ; 6,59)	6,08	(4,97 ; 7,19)	
Extremadura	3,82	(2,11 ; 5,52)	4,40	(2,57 ; 6,23)	6,17	(3,95 ; 8,38)	
Galicia	5,41	(4,18 ; 6,65)	6,27	(4,95 ; 7,58)	7,10	(5,72 ; 8,49)	
Madrid	7,84	(6,72 ; 8,96)	7,52	(6,43 ; 8,62)	7,91	(6,79 ; 9,03)	
Murcia	5,66	(3,51 ; 7,82)	5,51	(3,41 ; 7,61)	4,68	(2,76 ; 6,61)	
Navarra	7,01	(3,67 ; 10,36)	8,26	(4,72 ; 11,81)	4,41	(1,79 ; 7,04)	
Pais Vasco	5,99	(4,51 ; 7,48)	7,87	(6,17 ; 9,57)	8,28	(6,56 ; 10,01)	
Rioja	5,11	(1,30 ; 8,92)	2,16	(0,00 ; 4,61)	9,55	(4,32 ; 14,78)	
Ceuta	8,31	(0,00 ; 19,84)	8,23	(0,00 ; 19,64)	11,40	(0,00 ; 24,36)	
Melilla	14,00	(0,00 ; 29,85)	4,10	(0,00 ; 12,15)	13,70	(0,00 ; 29,20)	



CCAA	TAE	2004		2005		2006	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Andalucía	5,34	(4,54 ; 6,15)	6,15	(5,29 ; 7,01)	5,58	(4,76 ; 6,39)	
Aragón	8,71	(6,31 ; 11,12)	5,64	(3,68 ; 7,60)	8,11	(5,80 ; 10,42)	
Asturias	8,74	(6,32 ; 11,16)	7,11	(4,94 ; 9,28)	9,91	(7,32 ; 12,49)	
Baleares	10,74	(7,25 ; 14,22)	8,94	(5,88 ; 12,01)	10,17	(6,87 ; 13,47)	
Canarias	9,46	(7,19 ; 11,74)	10,95	(8,52 ; 13,37)	9,57	(7,32 ; 11,81)	
Cantabria	6,54	(3,40 ; 9,68)	6,57	(3,43 ; 9,71)	12,70	(8,40 ; 17,00)	
Castilla y León	6,31	(4,88 ; 7,73)	6,27	(4,86 ; 7,69)	7,54	(5,98 ; 9,10)	
Castilla-La Mancha	4,64	(3,12 ; 6,15)	5,83	(4,16 ; 7,49)	4,40	(2,95 ; 5,86)	
Cataluña	7,84	(6,84 ; 8,84)	7,80	(6,80 ; 8,79)	8,70	(7,65 ; 9,74)	
C. Valenciana	6,81	(5,64 ; 7,98)	8,11	(6,83 ; 9,38)	7,11	(5,92 ; 8,30)	
Extremadura	5,55	(3,46 ; 7,63)	3,67	(1,96 ; 5,39)	5,41	(3,31 ; 7,51)	
Galicia	7,53	(6,10 ; 8,97)	6,86	(5,50 ; 8,21)	7,75	(6,29 ; 9,21)	
Madrid	9,04	(7,85 ; 10,22)	8,70	(7,54 ; 9,85)	10,13	(8,89 ; 11,38)	
Murcia	5,91	(3,75 ; 8,07)	5,66	(3,55 ; 7,77)	6,35	(4,14 ; 8,56)	
Navarra	11,04	(6,93 ; 15,15)	12,21	(7,96 ; 16,46)	8,57	(4,97 ; 12,17)	
País Vasco	10,20	(8,27 ; 12,13)	8,05	(6,34 ; 9,76)	10,53	(8,57 ; 12,49)	
Rioja	10,16	(4,60 ; 15,72)	3,60	(0,43 ; 6,76)	4,41	(0,86 ; 7,95)	
Ceuta	16,60	(0,33 ; 32,87)	6,80	(0,00 ; 16,30)	9,34	(0,00 ; 20,23)	
Melilla	0,00	(0,00 ; 0,00)	8,09	(0,00 ; 19,44)	14,11	(0,00 ; 30,08)	



CCAA	TAE	2007		2008		2009
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Andalucía	6,56	(5,68 ; 7,44)	6,96	(6,05 ; 7,87)	7,19	(6,28 ; 8,11)
Aragón	7,03	(4,91 ; 9,14)	8,24	(5,92 ; 10,55)	9,42	(6,90 ; 11,94)
Asturias	12,95	(9,96 ; 15,94)	10,82	(8,11 ; 13,53)	12,09	(9,26 ; 14,93)
Baleares	11,71	(8,19 ; 15,23)	12,04	(8,45 ; 15,62)	11,79	(8,32 ; 15,26)
Canarias	8,38	(6,30 ; 10,47)	11,44	(9,04 ; 13,85)	11,85	(9,40 ; 14,30)
Cantabria	10,99	(7,03 ; 14,95)	13,48	(9,10 ; 17,85)	9,86	(6,12 ; 13,59)
Castilla y León	7,10	(5,58 ; 8,62)	6,75	(5,27 ; 8,23)	8,97	(7,28 ; 10,66)
Castilla-La Mancha	5,44	(3,84 ; 7,05)	6,04	(4,35 ; 7,73)	6,30	(4,60 ; 8,01)
Cataluña	9,10	(8,04 ; 10,17)	8,91	(7,85 ; 9,96)	10,12	(8,99 ; 11,24)
C. Valenciana	8,61	(7,31 ; 9,91)	8,91	(7,59 ; 10,22)	8,08	(6,83 ; 9,33)
Extremadura	5,08	(3,10 ; 7,07)	8,51	(5,88 ; 11,14)	5,18	(3,14 ; 7,22)
Galicia	6,71	(5,37 ; 8,05)	9,74	(8,09 ; 11,38)	9,57	(7,95 ; 11,19)
Madrid	8,91	(7,74 ; 10,08)	9,59	(8,39 ; 10,79)	10,72	(9,46 ; 11,98)
Murcia	8,53	(6,00 ; 11,07)	9,28	(6,62 ; 11,95)	6,52	(4,29 ; 8,75)
Navarra	9,54	(5,79 ; 13,29)	10,19	(6,33 ; 14,06)	8,77	(5,26 ; 12,28)
Pais Vasco	12,24	(10,14 ; 14,33)	12,57	(10,45 ; 14,69)	13,99	(11,75 ; 16,23)
Rioja	5,23	(1,32 ; 9,15)	5,16	(1,32 ; 9,00)	3,02	(0,05 ; 5,99)
Ceuta	7,26	(0,00 ; 17,31)	0,00	(0,00 ; 0,00)	15,25	(0,22 ; 30,28)
Melilla	9,54	(0,00 ; 22,80)	3,18	(0,00 ; 9,40)	7,77	(0,00 ; 18,72)



CCAA	TAE	2010		2011		2012		2013	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Andalucía	8,19	(7,22 ; 9,16)	8,06	(7,11 ; 9,02)	8,93	(7,93 ; 9,94)	8,77	(7,78 ; 9,76)	
Aragón	9,83	(7,30 ; 12,36)	10,44	(7,84 ; 13,04)	11,52	(8,79 ; 14,24)	13,44	(10,51 ; 16,37)	
Asturias	14,65	(11,53 ; 17,77)	13,58	(10,58 ; 16,58)	13,28	(10,30 ; 16,25)	16,36	(13,06 ; 19,67)	
Baleares	10,66	(7,41 ; 13,91)	12,40	(8,91 ; 15,90)	16,80	(12,75 ; 20,85)	12,00	(8,57 ; 15,43)	
Canarias	12,19	(9,70 ; 14,68)	11,80	(9,38 ; 14,23)	15,47	(12,72 ; 18,22)	15,18	(12,49 ; 17,87)	
Cantabria	12,42	(8,29 ; 16,54)	10,83	(6,93 ; 14,72)	14,03	(9,67 ; 18,40)	16,90	(12,20 ; 21,61)	
Castilla y León	7,88	(6,29 ; 9,48)	7,93	(6,35 ; 9,51)	9,41	(7,68 ; 11,14)	10,95	(9,10 ; 12,81)	
Castilla-La Mancha	7,92	(5,97 ; 9,86)	8,06	(6,12 ; 10,00)	7,53	(5,68 ; 9,38)	7,97	(6,05 ; 9,89)	
Cataluña	11,42	(10,23 ; 12,61)	11,07	(9,91 ; 12,23)	11,64	(10,46 ; 12,83)	12,47	(11,24 ; 13,69)	
C. Valenciana	10,02	(8,64 ; 11,39)	10,98	(9,54 ; 12,42)	12,69	(11,16 ; 14,23)	12,21	(10,71 ; 13,70)	
Extremadura	6,54	(4,30 ; 8,78)	7,71	(5,25 ; 10,17)	8,05	(5,54 ; 10,55)	9,39	(6,72 ; 12,06)	
Galicia	10,77	(9,06 ; 12,48)	9,10	(7,53 ; 10,67)	10,92	(9,19 ; 12,64)	12,02	(10,23 ; 13,82)	
Madrid	11,82	(10,50 ; 13,14)	11,06	(9,81 ; 12,32)	12,32	(11,00 ; 13,65)	13,32	(11,95 ; 14,68)	
Murcia	6,81	(4,59 ; 9,02)	7,83	(5,43 ; 10,24)	5,78	(3,73 ; 7,82)	9,11	(6,54 ; 11,68)	
Navarra	11,63	(7,59 ; 15,66)	14,13	(9,69 ; 18,58)	14,63	(10,14 ; 19,13)	16,74	(11,94 ; 21,54)	
Pais Vasco	15,86	(13,49 ; 18,23)	15,43	(13,11 ; 17,76)	14,85	(12,57 ; 17,12)	15,42	(13,12 ; 17,72)	
Rioja	11,29	(5,57 ; 17,01)	7,19	(2,72 ; 11,65)	4,96	(1,28 ; 8,65)	9,22	(4,19 ; 14,25)	
Ceuta	9,63	(0,00 ; 20,74)	6,34	(0,00 ; 15,18)	14,59	(0,07 ; 29,11)	8,20	(0,00 ; 17,53)	
Melilla	0,00	(0,00 ; 0,00)	14,80	(0,00 ; 31,55)	3,13	(0,00 ; 9,27)	13,39	(0,00 ; 28,74)	

Anexo 3: TAEs por provincias de todos los años a estudio en varones

HOMBRES

Provincia	TAE	1998		1999		2000	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Álava	48,92	(36,06 ; 61,77)	55,79	(42,32 ; 69,26)	57,93	(44,32 ; 71,55)	
Albacete	48,73	(37,63 ; 59,84)	45,02	(34,41 ; 55,62)	44,46	(33,75 ; 55,17)	
Alicante/Alacant	61,84	(54,92 ; 68,76)	63,10	(56,20 ; 70,01)	64,90	(57,94 ; 71,86)	
Almería	67,10	(54,98 ; 79,23)	72,91	(60,36 ; 85,46)	50,94	(40,40 ; 61,48)	
Ávila	58,22	(42,09 ; 74,34)	54,79	(38,48 ; 71,11)	43,92	(29,76 ; 58,08)	
Badajoz	82,52	(71,70 ; 93,35)	77,85	(67,38 ; 88,33)	92,99	(81,54 ; 104,44)	
Islas Baleares	71,71	(61,88 ; 81,55)	64,66	(55,50 ; 73,82)	77,44	(67,39 ; 87,48)	
Barcelona	71,42	(67,64 ; 75,20)	75,41	(71,56 ; 79,25)	68,57	(64,89 ; 72,24)	
Burgos	43,02	(32,98 ; 53,07)	52,71	(41,65 ; 63,77)	39,43	(29,80 ; 49,06)	
Cáceres	64,75	(53,13 ; 76,37)	65,23	(53,67 ; 76,79)	75,48	(62,89 ; 88,07)	
Cádiz	93,06	(83,03 ; 103,10)	85,30	(75,84 ; 94,77)	80,87	(71,71 ; 90,04)	
Castellón	56,51	(45,96 ; 67,07)	67,04	(55,74 ; 78,34)	62,62	(51,62 ; 73,63)	

Provincia	TAE	1998		1999		2000	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Ciudad Real	57,78	(47,29 ; 68,26)	65,92	(54,73 ; 77,11)	57,52	(46,97 ; 68,08)	
Córdoba	72,62	(62,97 ; 82,27)	54,46	(46,14 ; 62,79)	62,82	(53,87 ; 71,77)	
La Coruña	67,84	(60,41 ; 75,26)	67,17	(59,87 ; 74,47)	67,24	(59,97 ; 74,52)	
Cuenca	44,03	(31,09 ; 56,96)	50,94	(37,40 ; 64,48)	42,96	(29,97 ; 55,94)	
Gerona	61,74	(51,56 ; 71,93)	70,89	(59,96 ; 81,82)	64,26	(53,87 ; 74,66)	
Granada	66,11	(57,09 ; 75,12)	62,10	(53,40 ; 70,79)	57,14	(48,85 ; 65,44)	
Guadalajara	45,32	(29,76 ; 60,87)	39,54	(24,93 ; 54,16)	52,02	(35,01 ; 69,04)	
Guipuzkoa	70,01	(60,32 ; 79,70)	54,73	(46,31 ; 63,15)	55,56	(47,07 ; 64,06)	
Huelva	81,13	(67,44 ; 94,83)	76,06	(62,88 ; 89,24)	93,11	(78,53 ; 107,69)	
Huesca	43,54	(30,53 ; 56,55)	36,31	(24,92 ; 47,70)	37,04	(24,96 ; 49,12)	
Jaén	63,01	(53,33 ; 72,68)	46,89	(38,61 ; 55,17)	54,78	(45,72 ; 63,83)	
León	61,16	(51,13 ; 71,19)	48,09	(39,47 ; 56,72)	57,10	(47,65 ; 66,55)	
Lerida	59,88	(48,20 ; 71,55)	58,45	(46,49 ; 70,42)	60,00	(47,93 ; 72,08)	
La Rioja	56,06	(42,57 ; 69,54)	60,82	(46,82 ; 74,82)	57,85	(44,34 ; 71,35)	
Lugo	54,80	(44,21 ; 65,40)	60,93	(49,42 ; 72,45)	42,57	(33,06 ; 52,08)	
Madrid	64,44	(60,77 ; 68,10)	63,60	(60,01 ; 67,18)	64,03	(60,44 ; 67,63)	
Málaga	76,12	(67,68 ; 84,55)	65,73	(58,01 ; 73,45)	74,38	(66,25 ; 82,51)	
Murcia	70,70	(62,57 ; 78,83)	56,77	(49,55 ; 63,99)	58,75	(51,37 ; 66,12)	
Navarra	55,14	(45,60 ; 64,68)	62,14	(52,00 ; 72,27)	57,29	(47,60 ; 66,98)	
Orense	61,75	(49,99 ; 73,51)	58,58	(47,34 ; 69,82)	44,55	(34,73 ; 54,37)	
Asturias	80,02	(72,23 ; 87,82)	73,66	(66,23 ; 81,08)	66,33	(59,20 ; 73,46)	
Palencia	59,55	(42,62 ; 76,48)	73,81	(55,39 ; 92,24)	45,76	(31,25 ; 60,26)	
Las Palmas	68,46	(58,16 ; 78,76)	56,95	(47,86 ; 66,05)	60,26	(50,92 ; 69,60)	
Pontevedra	61,34	(53,00 ; 69,68)	70,13	(61,40 ; 78,85)	62,15	(53,97 ; 70,33)	
Salamanca	55,95	(44,36 ; 67,54)	58,99	(47,15 ; 70,82)	55,16	(43,80 ; 66,51)	
S. C. de Tenerife	61,16	(51,63 ; 70,68)	59,23	(50,02 ; 68,43)	55,80	(46,86 ; 64,75)	
Cantabria	66,02	(55,42 ; 76,62)	62,19	(51,97 ; 72,40)	73,92	(62,75 ; 85,09)	
Segovia	47,73	(31,64 ; 63,82)	36,32	(22,51 ; 50,14)	44,13	(28,15 ; 60,11)	
Sevilla	80,82	(73,46 ; 88,18)	85,71	(78,25 ; 93,16)	81,28	(74,02 ; 88,54)	
Soria	40,94	(22,10 ; 59,79)	45,02	(25,93 ; 64,10)	48,78	(28,90 ; 68,65)	
Tarragona	61,06	(51,28 ; 70,85)	49,72	(41,01 ; 58,43)	60,59	(51,02 ; 70,16)	
Teruel	30,37	(18,01 ; 42,72)	47,33	(30,83 ; 63,83)	49,76	(33,27 ; 66,24)	
Toledo	55,47	(45,90 ; 65,04)	57,39	(47,46 ; 67,32)	60,56	(50,34 ; 70,78)	
Valencia	74,10	(68,35 ; 79,85)	74,26	(68,57 ; 79,94)	75,71	(69,98 ; 81,44)	
Valladolid	65,85	(54,70 ; 77,00)	66,98	(55,81 ; 78,14)	57,23	(46,99 ; 67,46)	
Vizcaya	69,87	(62,57 ; 77,18)	58,90	(52,21 ; 65,59)	62,55	(55,67 ; 69,42)	
Zamora	52,98	(39,20 ; 66,76)	56,80	(42,00 ; 71,59)	39,11	(27,48 ; 50,75)	
Zaragoza	70,50	(62,10 ; 78,91)	70,27	(61,90 ; 78,65)	65,45	(57,36 ; 73,54)	
Ceuta	93,65	(51,65 ; 135,65)	66,72	(31,45 ; 102,00)	60,97	(28,36 ; 93,57)	
Melilla	65,21	(26,58 ; 103,84)	100,83	(52,83 ; 148,83)	62,58	(26,37 ; 98,79)	

Provincia	TAE	2001		2002		2003	
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	
Álava	54,49	(41,52 ; 67,45)	42,74	(31,26 ; 54,22)	53,02	(40,27 ; 65,76)	
Albacete	47,05	(36,25 ; 57,85)	44,07	(33,36 ; 54,78)	56,96	(44,91 ; 69,01)	
Alicante/Alacant	67,30	(60,37 ; 74,23)	55,01	(48,76 ; 61,26)	61,99	(55,41 ; 68,57)	
Almería	63,47	(51,94 ; 75,00)	65,57	(53,74 ; 77,41)	67,14	(55,24 ; 79,03)	
Ávila	42,90	(28,66 ; 57,15)	57,22	(40,77 ; 73,67)	52,89	(37,20 ; 68,58)	
Badajoz	90,23	(78,95 ; 101,51)	78,04	(67,54 ; 88,54)	80,48	(69,85 ; 91,10)	
Islas Baleares	69,52	(60,07 ; 78,96)	69,34	(60,01 ; 78,67)	67,12	(57,98 ; 76,26)	
Barcelona	69,84	(66,14 ; 73,53)	67,64	(64,02 ; 71,25)	69,57	(65,92 ; 73,22)	
Burgos	44,13	(33,88 ; 54,37)	46,16	(35,78 ; 56,54)	48,47	(37,87 ; 59,08)	
Cáceres	84,35	(71,05 ; 97,66)	76,34	(63,84 ; 88,84)	77,77	(64,94 ; 90,59)	
Cádiz	81,26	(72,21 ; 90,32)	84,63	(75,43 ; 93,82)	80,37	(71,54 ; 89,19)	
Castellón	65,38	(54,21 ; 76,56)	54,68	(44,48 ; 64,87)	70,45	(58,95 ; 81,95)	
Ciudad Real	59,07	(48,44 ; 69,70)	69,79	(58,28 ; 81,29)	51,00	(41,02 ; 60,98)	
Córdoba	67,07	(57,84 ; 76,29)	65,99	(56,82 ; 75,16)	56,30	(47,84 ; 64,77)	
La Coruña	59,52	(52,76 ; 66,29)	59,47	(52,74 ; 66,20)	66,35	(59,27 ; 73,42)	
Cuenca	43,23	(29,77 ; 56,68)	50,17	(35,73 ; 64,61)	39,79	(26,92 ; 52,66)	
Gerona	65,50	(55,08 ; 75,92)	55,38	(45,92 ; 64,84)	64,05	(53,96 ; 74,15)	
Granada	57,42	(49,17 ; 65,66)	56,98	(48,74 ; 65,21)	51,09	(43,32 ; 58,85)	
Guadalajara	66,95	(48,49 ; 85,40)	35,68	(22,02 ; 49,35)	48,86	(33,20 ; 64,51)	
Guipuzkoa	51,31	(43,23 ; 59,38)	58,60	(49,96 ; 67,25)	56,27	(47,80 ; 64,74)	
Huelva	70,92	(58,39 ; 83,44)	75,98	(63,01 ; 88,96)	78,12	(64,94 ; 91,29)	
Huesca	44,27	(31,28 ; 57,26)	32,08	(21,13 ; 43,02)	51,67	(37,39 ; 65,95)	
Jaén	56,78	(47,72 ; 65,84)	60,97	(51,53 ; 70,42)	49,02	(40,40 ; 57,63)	
León	53,92	(44,51 ; 63,32)	63,25	(53,00 ; 73,49)	58,09	(48,40 ; 67,77)	
Lerida	53,39	(42,12 ; 64,66)	43,84	(33,53 ; 54,14)	58,26	(46,33 ; 70,19)	
La Rioja	57,41	(43,80 ; 71,03)	51,08	(38,39 ; 63,77)	53,46	(40,60 ; 66,31)	
Lugo	47,72	(37,77 ; 57,66)	51,70	(41,30 ; 62,10)	46,97	(36,89 ; 57,04)	
Madrid	64,21	(60,66 ; 67,76)	58,40	(55,04 ; 61,77)	59,31	(55,94 ; 62,67)	
Málaga	77,47	(69,25 ; 85,69)	61,57	(54,32 ; 68,82)	75,21	(67,27 ; 83,15)	
Murcia	58,53	(51,28 ; 65,78)	69,91	(61,96 ; 77,86)	61,74	(54,32 ; 69,16)	
Navarra	59,78	(49,94 ; 69,62)	59,38	(49,58 ; 69,18)	55,70	(46,20 ; 65,19)	
Orense	55,58	(44,38 ; 66,77)	47,04	(36,93 ; 57,15)	49,74	(39,25 ; 60,23)	
Asturias	67,70	(60,49 ; 74,91)	70,01	(62,69 ; 77,32)	74,97	(67,43 ; 82,51)	
Palencia	56,86	(40,23 ; 73,49)	49,26	(33,79 ; 64,73)	68,29	(50,41 ; 86,17)	
Las Palmas	60,65	(51,55 ; 69,74)	54,68	(46,02 ; 63,35)	50,69	(42,59 ; 58,79)	
Pontevedra	71,66	(63,00 ; 80,32)	73,67	(64,99 ; 82,36)	61,26	(53,39 ; 69,12)	
Salamanca	55,91	(44,33 ; 67,50)	56,53	(44,68 ; 68,37)	51,63	(40,56 ; 62,69)	
S. C. de Tenerife	56,73	(47,93 ; 65,52)	58,56	(49,69 ; 67,44)	54,82	(46,42 ; 63,22)	
Cantabria	79,86	(68,24 ; 91,47)	69,57	(58,77 ; 80,36)	61,60	(51,50 ; 71,70)	
Segovia	39,75	(24,78 ; 54,71)	68,82	(48,65 ; 88,99)	48,66	(31,32 ; 66,00)	
Sevilla	74,89	(67,96 ; 81,82)	77,35	(70,40 ; 84,30)	75,88	(69,04 ; 82,71)	
Soria	46,77	(26,82 ; 66,72)	60,77	(37,73 ; 83,82)	53,86	(31,88 ; 75,84)	
Tarragona	51,68	(42,84 ; 60,51)	56,44	(47,35 ; 65,54)	59,12	(49,86 ; 68,38)	
Teruel	32,82	(19,22 ; 46,43)	36,44	(22,53 ; 50,35)	33,47	(19,32 ; 47,62)	
Toledo	55,39	(45,81 ; 64,97)	59,91	(49,90 ; 69,91)	63,25	(52,98 ; 73,51)	
Valencia	70,65	(65,14 ; 76,15)	68,32	(62,93 ; 73,71)	70,95	(65,47 ; 76,42)	
Valladolid	62,94	(52,25 ; 73,63)	49,22	(39,85 ; 58,59)	55,69	(45,81 ; 65,58)	
Vizcaya	67,92	(60,80 ; 75,04)	64,84	(57,83 ; 71,84)	68,27	(61,13 ; 75,41)	
Zamora	47,02	(33,98 ; 60,06)	60,10	(44,93 ; 75,27)	48,86	(35,18 ; 62,53)	
Zaragoza	70,92	(62,52 ; 79,31)	66,08	(57,97 ; 74,19)	66,61	(58,49 ; 74,72)	
Ceuta	50,78	(20,06 ; 81,50)	52,30	(23,25 ; 81,36)	63,30	(29,94 ; 96,66)	
Melilla	89,24	(45,95 ; 132,53)	107,66	(59,85 ; 155,47)	61,31	(24,60 ; 98,02)	

Provincia	2004		2005		2006	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	52,54	(40,09 ; 64,99)	52,67	(40,26 ; 65,08)	37,64	(27,26 ; 48,01)
Albacete	50,34	(38,88 ; 61,80)	49,61	(38,33 ; 60,88)	47,81	(36,72 ; 58,90)
Alicante/Alacant	61,88	(55,35 ; 68,41)	63,34	(56,75 ; 69,93)	55,13	(49,05 ; 61,21)
Almería	73,06	(60,81 ; 85,32)	51,98	(41,60 ; 62,36)	64,42	(53,14 ; 75,70)
Ávila	53,76	(38,00 ; 69,52)	45,49	(30,71 ; 60,26)	64,83	(47,09 ; 82,57)
Badajoz	78,40	(67,84 ; 88,97)	77,24	(66,85 ; 87,63)	69,63	(59,78 ; 79,49)
Islas Baleares	70,53	(61,28 ; 79,78)	63,24	(54,45 ; 72,03)	81,98	(72,06 ; 91,90)
Barcelona	65,52	(61,98 ; 69,05)	66,04	(62,49 ; 69,59)	67,54	(63,97 ; 71,11)
Burgos	45,42	(35,10 ; 55,75)	53,36	(42,17 ; 64,55)	40,17	(30,44 ; 49,90)
Cáceres	72,19	(59,90 ; 84,48)	73,76	(61,34 ; 86,18)	75,99	(63,21 ; 88,78)
Cádiz	80,15	(71,42 ; 88,88)	76,60	(68,13 ; 85,07)	66,69	(58,87 ; 74,51)
Castellón	56,19	(46,03 ; 66,35)	64,30	(53,38 ; 75,21)	64,34	(53,51 ; 75,18)
Ciudad Real	72,99	(61,10 ; 84,87)	58,08	(47,39 ; 68,77)	68,22	(56,63 ; 79,81)
Córdoba	61,16	(52,38 ; 69,95)	59,18	(50,47 ; 67,89)	61,83	(52,98 ; 70,67)
La Coruña	68,63	(61,49 ; 75,77)	64,67	(57,75 ; 71,58)	55,73	(49,32 ; 62,15)
Cuenca	54,24	(39,28 ; 69,19)	45,74	(31,95 ; 59,54)	41,85	(28,99 ; 54,70)
Gerona	56,73	(47,22 ; 66,23)	57,40	(47,83 ; 66,98)	59,32	(49,75 ; 68,90)
Granada	52,06	(44,16 ; 59,96)	50,76	(43,03 ; 58,50)	55,17	(47,17 ; 63,16)
Guadalajara	39,39	(25,15 ; 53,64)	45,66	(30,76 ; 60,56)	56,91	(40,14 ; 73,67)
Guipuzkoa	50,95	(42,97 ; 58,93)	54,93	(46,69 ; 63,18)	61,15	(52,42 ; 69,88)
Huelva	86,69	(73,03 ; 100,35)	80,20	(66,96 ; 93,44)	72,70	(60,25 ; 85,14)
Huesca	55,12	(40,41 ; 69,82)	38,85	(26,72 ; 50,98)	48,28	(34,50 ; 62,05)
Jaén	56,55	(47,39 ; 65,70)	55,80	(46,65 ; 64,94)	48,50	(39,97 ; 57,02)
León	63,21	(53,08 ; 73,34)	59,60	(49,73 ; 69,46)	47,30	(38,49 ; 56,11)
Lerida	59,84	(47,76 ; 71,92)	51,93	(40,82 ; 63,05)	61,33	(49,17 ; 73,49)
La Rioja	50,39	(37,91 ; 62,88)	47,27	(35,36 ; 59,19)	51,79	(39,04 ; 64,54)
Lugo	56,28	(45,35 ; 67,22)	44,92	(35,28 ; 54,57)	47,19	(37,18 ; 57,21)
Madrid	55,84	(52,60 ; 59,09)	58,74	(55,40 ; 62,07)	60,98	(57,62 ; 64,34)
Málaga	68,47	(60,94 ; 76,00)	67,14	(59,73 ; 74,54)	73,14	(65,46 ; 80,81)
Murcia	62,14	(54,69 ; 69,58)	60,30	(53,03 ; 67,57)	62,03	(54,66 ; 69,41)
Navarra	55,96	(46,49 ; 65,42)	55,51	(46,07 ; 64,94)	55,94	(46,57 ; 65,31)
Orense	45,93	(35,74 ; 56,11)	49,22	(38,81 ; 59,62)	55,05	(43,93 ; 66,17)
Asturias	71,38	(63,97 ; 78,80)	65,92	(58,81 ; 73,03)	71,85	(64,45 ; 79,26)
Palencia	79,44	(60,02 ; 98,85)	55,53	(39,19 ; 71,87)	44,85	(29,90 ; 59,80)
Las Palmas	61,67	(52,86 ; 70,47)	50,21	(42,27 ; 58,15)	50,17	(42,40 ; 57,94)
Pontevedra	56,67	(49,15 ; 64,19)	57,48	(49,99 ; 64,97)	58,29	(50,82 ; 65,77)
Salamanca	57,33	(45,67 ; 68,99)	45,63	(35,25 ; 56,02)	35,10	(26,02 ; 44,18)
S. C. de Tenerife	54,26	(45,99 ; 62,52)	54,37	(46,17 ; 62,56)	58,72	(50,41 ; 67,04)
Cantabria	61,20	(51,13 ; 71,27)	60,05	(50,15 ; 69,96)	59,45	(49,70 ; 69,19)
Segovia	41,39	(25,88 ; 56,91)	49,97	(33,01 ; 66,93)	37,99	(23,02 ; 52,96)
Sevilla	79,33	(72,39 ; 86,27)	69,54	(63,07 ; 76,01)	72,07	(65,55 ; 78,60)
Soria	62,32	(38,90 ; 85,75)	52,40	(31,17 ; 73,64)	43,38	(24,11 ; 62,65)
Tarragona	57,03	(48,03 ; 66,04)	61,14	(51,83 ; 70,46)	55,16	(46,45 ; 63,86)
Teruel	62,25	(43,27 ; 81,24)	48,42	(31,60 ; 65,24)	40,42	(25,21 ; 55,64)
Toledo	61,09	(51,00 ; 71,19)	61,75	(51,53 ; 71,97)	48,85	(39,91 ; 57,79)
Valencia	73,20	(67,69 ; 78,72)	71,57	(66,12 ; 77,03)	73,15	(67,66 ; 78,65)
Valladolid	64,32	(53,74 ; 74,90)	59,30	(49,13 ; 69,46)	60,38	(50,22 ; 70,54)
Vizcaya	61,78	(54,96 ; 68,61)	62,79	(55,91 ; 69,66)	63,58	(56,70 ; 70,47)
Zamora	50,04	(36,23 ; 63,85)	55,06	(40,49 ; 69,63)	49,00	(35,25 ; 62,76)
Zaragoza	69,92	(61,61 ; 78,23)	60,22	(52,50 ; 67,94)	56,54	(49,06 ; 64,01)
Ceuta	86,15	(47,81 ; 124,48)	72,73	(37,78 ; 107,67)	75,10	(40,41 ; 109,79)
Melilla	80,86	(39,29 ; 122,42)	65,05	(26,53 ; 103,57)	97,43	(53,07 ; 141,79)

Provincia	2007		2008		2009	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	51,40	(39,20 ; 63,61)	57,64	(44,85 ; 70,43)	57,88	(45,12 ; 70,65)
Albacete	49,42	(38,10 ; 60,75)	56,94	(44,85 ; 69,04)	49,09	(37,80 ; 60,39)
Alicante/Alacant	57,90	(51,67 ; 64,13)	63,49	(57,02 ; 69,95)	58,67	(52,46 ; 64,89)
Almería	56,09	(45,49 ; 66,69)	56,25	(45,74 ; 66,77)	62,57	(51,43 ; 73,70)
Ávila	50,29	(34,79 ; 65,78)	44,73	(30,22 ; 59,23)	51,51	(35,90 ; 67,13)
Badajoz	79,95	(69,30 ; 90,60)	64,80	(55,15 ; 74,46)	87,30	(76,15 ; 98,45)
Islas Baleares	71,25	(62,03 ; 80,47)	63,06	(54,54 ; 71,57)	70,33	(61,40 ; 79,27)
Barcelona	69,32	(65,70 ; 72,93)	64,80	(61,31 ; 68,30)	65,77	(62,25 ; 69,29)
Burgos	46,54	(36,14 ; 56,93)	45,70	(35,37 ; 56,03)	47,06	(36,70 ; 57,42)
Cáceres	81,21	(68,05 ; 94,37)	73,62	(61,12 ; 86,12)	74,64	(61,97 ; 87,32)
Cádiz	58,94	(51,55 ; 66,32)	67,24	(59,41 ; 75,07)	62,87	(55,36 ; 70,38)
Castellón	71,80	(60,35 ; 83,25)	69,25	(58,08 ; 80,42)	69,06	(57,97 ; 80,14)
Ciudad Real	58,24	(47,44 ; 69,04)	68,54	(56,90 ; 80,18)	66,25	(54,77 ; 77,72)
Córdoba	63,65	(54,64 ; 72,66)	47,14	(39,46 ; 54,82)	59,21	(50,52 ; 67,91)
La Coruña	66,51	(59,52 ; 73,50)	57,09	(50,65 ; 63,54)	62,19	(55,47 ; 68,90)
Cuenca	49,42	(35,04 ; 63,79)	50,87	(36,02 ; 65,73)	33,26	(21,45 ; 45,07)
Gerona	63,82	(53,90 ; 73,74)	53,31	(44,24 ; 62,38)	46,51	(38,06 ; 54,96)
Granada	55,37	(47,34 ; 63,41)	58,16	(49,87 ; 66,44)	51,81	(43,97 ; 59,65)
Guadalajara	54,19	(37,95 ; 70,43)	50,80	(34,92 ; 66,67)	37,23	(24,00 ; 50,46)
Guipuzkoa	60,66	(52,06 ; 69,27)	65,66	(56,68 ; 74,63)	54,53	(46,33 ; 62,72)
Huelva	68,80	(56,70 ; 80,90)	65,20	(53,45 ; 76,96)	66,65	(54,76 ; 78,53)
Huesca	46,71	(33,10 ; 60,31)	47,83	(34,03 ; 61,64)	40,42	(27,66 ; 53,18)
Jaén	48,16	(39,64 ; 56,69)	48,46	(39,90 ; 57,01)	49,08	(40,38 ; 57,78)
León	57,08	(47,29 ; 66,86)	55,09	(45,53 ; 64,65)	55,92	(46,28 ; 65,56)
Lerida	44,05	(33,79 ; 54,31)	42,83	(32,86 ; 52,79)	55,26	(43,72 ; 66,80)
La Rioja	41,54	(30,51 ; 52,57)	49,55	(37,26 ; 61,84)	50,62	(38,18 ; 63,05)
Lugo	45,75	(35,87 ; 55,63)	55,55	(44,53 ; 66,56)	50,56	(40,03 ; 61,09)
Madrid	54,25	(51,08 ; 57,41)	55,47	(52,28 ; 58,66)	54,64	(51,50 ; 57,78)
Málaga	61,25	(54,30 ; 68,19)	58,10	(51,33 ; 64,88)	63,71	(56,66 ; 70,77)
Murcia	56,63	(49,59 ; 63,67)	55,35	(48,44 ; 62,25)	58,27	(51,16 ; 65,39)
Navarra	58,15	(48,62 ; 67,68)	53,45	(44,38 ; 62,52)	55,00	(45,71 ; 64,28)
Orense	53,87	(42,80 ; 64,94)	47,38	(37,03 ; 57,73)	39,72	(30,30 ; 49,14)
Asturias	71,19	(63,76 ; 78,62)	72,23	(64,81 ; 79,65)	61,21	(54,33 ; 68,08)
Palencia	49,45	(34,19 ; 64,71)	47,79	(32,90 ; 62,69)	52,66	(36,83 ; 68,50)
Las Palmas	55,90	(47,81 ; 63,99)	61,18	(52,73 ; 69,63)	54,33	(46,41 ; 62,25)
Pontevedra	65,10	(57,17 ; 73,03)	57,45	(50,01 ; 64,88)	53,85	(46,72 ; 60,98)
Salamanca	49,10	(38,35 ; 59,85)	54,90	(43,40 ; 66,40)	55,33	(43,82 ; 66,84)
S. C. de Tenerife	51,43	(43,65 ; 59,21)	51,44	(43,68 ; 59,20)	49,01	(41,44 ; 56,59)
Cantabria	56,32	(46,80 ; 65,85)	67,47	(57,03 ; 77,90)	62,99	(52,96 ; 73,03)
Segovia	66,25	(46,75 ; 85,75)	38,44	(23,22 ; 53,65)	32,28	(18,73 ; 45,83)
Sevilla	67,12	(60,81 ; 73,42)	71,54	(65,03 ; 78,06)	69,81	(63,43 ; 76,20)
Soria	29,77	(13,96 ; 45,59)	46,79	(26,66 ; 66,93)	37,57	(19,13 ; 56,02)
Tarragona	62,97	(53,71 ; 72,23)	51,98	(43,67 ; 60,29)	57,40	(48,65 ; 66,14)
Teruel	47,31	(30,20 ; 64,41)	47,94	(31,10 ; 64,79)	57,77	(39,08 ; 76,47)
Toledo	60,29	(50,38 ; 70,21)	54,59	(45,24 ; 63,93)	51,35	(42,24 ; 60,46)
Valencia	66,30	(61,11 ; 71,49)	65,44	(60,29 ; 70,60)	66,90	(61,71 ; 72,10)
Valladolid	50,59	(41,33 ; 59,85)	58,32	(48,39 ; 68,25)	56,82	(47,11 ; 66,53)
Vizcaya	64,88	(57,85 ; 71,91)	68,04	(60,85 ; 75,23)	63,61	(56,67 ; 70,55)
Zamora	43,39	(30,53 ; 56,25)	48,41	(34,59 ; 62,22)	47,43	(33,95 ; 60,91)
Zaragoza	63,28	(55,37 ; 71,19)	65,84	(57,75 ; 73,92)	65,43	(57,38 ; 73,49)
Ceuta	59,60	(29,65 ; 89,56)	65,58	(33,59 ; 97,58)	75,49	(41,69 ; 109,28)
Melilla	86,71	(45,31 ; 128,12)	84,18	(42,60 ; 125,76)	23,11	(2,14 ; 44,09)

Provincia	2010		2011		2012		2013	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	33,12	(23,60 ; 42,64)	61,61	(48,33 ; 74,88)	45,27	(34,26 ; 56,28)	53,81	(42,03 ; 65,59)
Albacete	39,23	(29,19 ; 49,28)	49,34	(38,18 ; 60,51)	45,47	(34,73 ; 56,21)	44,76	(34,11 ; 55,41)
Alicante	58,08	(51,98 ; 64,19)	59,81	(53,65 ; 65,98)	55,05	(49,16 ; 60,95)	55,20	(49,33 ; 61,07)
Almería	60,24	(49,59 ; 70,90)	77,29	(65,00 ; 89,57)	58,86	(48,23 ; 69,50)	55,92	(45,64 ; 66,20)
Ávila	58,42	(41,70 ; 75,13)	50,82	(35,25 ; 66,38)	36,02	(22,89 ; 49,16)	47,95	(32,85 ; 63,04)
Badajoz	70,76	(60,72 ; 80,80)	79,42	(68,75 ; 90,10)	66,79	(57,00 ; 76,59)	71,80	(61,60 ; 82,00)
Islas Baleares	66,18	(57,48 ; 74,87)	58,45	(50,43 ; 66,47)	63,55	(55,30 ; 71,80)	54,49	(46,89 ; 62,09)
Barcelona	58,87	(55,55 ; 62,20)	60,14	(56,80 ; 63,48)	58,60	(55,31 ; 61,89)	57,43	(54,20 ; 60,67)
Burgos	49,94	(39,07 ; 60,80)	41,38	(31,69 ; 51,06)	41,15	(31,50 ; 50,79)	46,15	(35,95 ; 56,35)
Cáceres	81,79	(68,50 ; 95,09)	57,26	(46,20 ; 68,32)	83,54	(70,08 ; 97,00)	75,45	(62,72 ; 88,18)
Cádiz	64,17	(56,63 ; 71,71)	63,09	(55,72 ; 70,46)	69,66	(61,92 ; 77,40)	62,70	(55,43 ; 69,97)
Castellón	63,00	(52,39 ; 73,61)	53,24	(43,56 ; 62,92)	55,62	(45,69 ; 65,54)	56,23	(46,34 ; 66,12)
Ciudad Real	69,62	(57,92 ; 81,31)	63,83	(52,68 ; 74,98)	61,15	(50,22 ; 72,07)	61,27	(50,24 ; 72,29)
Córdoba	54,26	(45,95 ; 62,56)	51,40	(43,32 ; 59,49)	58,38	(49,83 ; 66,92)	52,20	(44,15 ; 60,26)
La Coruña	58,49	(52,00 ; 64,99)	60,17	(53,59 ; 66,75)	60,09	(53,50 ; 66,67)	58,07	(51,59 ; 64,54)
Cuenca	41,04	(27,95 ; 54,13)	54,99	(39,68 ; 70,29)	62,86	(46,21 ; 79,52)	53,33	(38,03 ; 68,63)
Gerona	49,53	(40,97 ; 58,08)	39,80	(32,04 ; 47,55)	60,41	(50,87 ; 69,95)	55,16	(46,11 ; 64,20)
Granada	48,20	(40,70 ; 55,70)	49,11	(41,54 ; 56,68)	44,93	(37,72 ; 52,14)	48,85	(41,28 ; 56,42)
Guadalajara	54,09	(37,96 ; 70,23)	51,14	(35,47 ; 66,82)	40,75	(26,76 ; 54,75)	54,32	(38,27 ; 70,37)
Guipuzkoa	51,67	(43,77 ; 59,57)	54,20	(46,17 ; 62,24)	51,45	(43,64 ; 59,27)	53,55	(45,62 ; 61,48)
Huelva	65,99	(54,21 ; 77,77)	73,23	(60,91 ; 85,56)	77,84	(65,03 ; 90,66)	53,65	(43,19 ; 64,11)
Huesca	43,93	(30,61 ; 57,25)	35,25	(23,36 ; 47,14)	48,50	(34,72 ; 62,28)	37,22	(24,76 ; 49,68)
Jaén	49,56	(40,87 ; 58,25)	52,08	(43,09 ; 61,06)	48,28	(39,63 ; 56,93)	47,91	(39,20 ; 56,62)
León	42,90	(34,39 ; 51,40)	56,27	(46,65 ; 65,90)	51,68	(42,41 ; 60,96)	59,37	(49,42 ; 69,32)
Lerida	46,35	(35,78 ; 56,92)	47,24	(36,76 ; 57,73)	55,77	(44,32 ; 67,23)	47,15	(36,56 ; 57,74)
La Rioja	45,53	(33,74 ; 57,32)	46,11	(34,47 ; 57,75)	62,20	(48,64 ; 75,76)	37,56	(27,09 ; 48,04)
Lugo	55,69	(44,71 ; 66,66)	45,91	(35,91 ; 55,91)	61,79	(50,13 ; 73,45)	53,60	(42,75 ; 64,44)
Madrid	53,56	(50,43 ; 56,69)	50,82	(47,82 ; 53,82)	51,62	(48,63 ; 54,62)	46,94	(44,10 ; 49,78)
Málaga	58,51	(51,77 ; 65,24)	60,15	(53,46 ; 66,85)	61,37	(54,65 ; 68,08)	65,10	(58,21 ; 72,00)
Murcia	69,14	(61,41 ; 76,87)	62,20	(54,92 ; 69,48)	58,80	(51,78 ; 65,83)	59,83	(52,76 ; 66,89)
Navarra	49,48	(40,79 ; 58,17)	54,98	(45,80 ; 64,15)	51,42	(42,64 ; 60,21)	55,62	(46,62 ; 64,62)
Orense	51,12	(40,34 ; 61,89)	54,87	(43,69 ; 66,05)	48,52	(37,99 ; 59,06)	52,43	(41,44 ; 63,41)
Asturias	72,98	(65,46 ; 80,49)	68,56	(61,34 ; 75,79)	66,85	(59,71 ; 73,99)	60,74	(53,95 ; 67,52)
Palencia	61,65	(44,58 ; 78,72)	51,31	(35,66 ; 66,95)	64,76	(47,14 ; 82,38)	49,09	(33,90 ; 64,28)
Las Palmas	63,23	(54,73 ; 71,72)	57,63	(49,68 ; 65,57)	61,78	(53,47 ; 70,09)	53,20	(45,74 ; 60,65)
Pontevedra	58,60	(51,11 ; 66,08)	53,98	(46,88 ; 61,09)	57,03	(49,65 ; 64,41)	55,06	(47,88 ; 62,23)
Salamanca	39,76	(30,01 ; 49,51)	45,18	(34,80 ; 55,55)	52,57	(41,31 ; 63,84)	46,68	(36,17 ; 57,20)
S. C. de Tenerife	60,29	(51,98 ; 68,61)	52,28	(44,62 ; 59,94)	50,47	(42,84 ; 58,10)	60,20	(52,03 ; 68,37)
Cantabria	62,92	(52,94 ; 72,90)	62,69	(52,65 ; 72,73)	59,31	(49,58 ; 69,04)	50,93	(42,03 ; 59,83)
Segovia	43,66	(27,74 ; 59,58)	48,49	(31,88 ; 65,11)	43,16	(27,36 ; 58,97)	43,62	(27,36 ; 59,88)
Sevilla	67,06	(60,84 ; 73,28)	65,69	(59,59 ; 71,79)	62,51	(56,57 ; 68,45)	64,53	(58,53 ; 70,52)
Soria	41,12	(22,08 ; 60,16)	27,22	(11,79 ; 42,64)	22,70	(8,56 ; 36,84)	28,81	(13,12 ; 44,49)
Tarragona	56,43	(47,84 ; 65,03)	49,86	(41,81 ; 57,91)	56,02	(47,45 ; 64,59)	52,08	(43,95 ; 60,22)
Teruel	52,59	(34,62 ; 70,57)	43,51	(27,05 ; 59,97)	51,99	(33,89 ; 70,10)	61,49	(41,87 ; 81,10)
Toledo	59,52	(49,81 ; 69,24)	58,74	(49,15 ; 68,32)	63,80	(53,85 ; 73,75)	58,92	(49,44 ; 68,39)
Valencia	64,45	(59,35 ; 69,55)	65,88	(60,78 ; 70,98)	63,32	(58,34 ; 68,29)	62,46	(57,54 ; 67,38)
Valladolid	50,18	(40,97 ; 59,39)	50,49	(41,44 ; 59,53)	53,15	(43,90 ; 62,40)	61,70	(51,83 ; 71,57)
Vizcaya	62,55	(55,69 ; 69,41)	58,57	(51,93 ; 65,21)	62,61	(55,75 ; 69,47)	59,65	(53,01 ; 66,30)
Zamora	56,77	(41,89 ; 71,66)	58,24	(43,11 ; 73,37)	42,22	(29,28 ; 55,16)	43,31	(30,19 ; 56,42)
Zaragoza	67,77	(59,56 ; 75,98)	65,28	(57,23 ; 73,33)	66,98	(58,87 ; 75,09)	60,42	(52,80 ; 68,03)
Ceuta	82,77	(46,74 ; 118,80)	57,24	(28,50 ; 85,99)	66,26	(34,77 ; 97,76)	76,71	(43,24 ; 110,17)
Melilla	62,87	(28,63 ; 97,10)	61,67	(26,86 ; 96,48)	93,28	(49,19 ; 137,38)	67,93	(32,84 ; 103,02)

Anexo 4: TAEs por provincias de todos los años a estudio en mujeres

MUJERES						
Provincia	TAE	1998		1999		2000
		IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	11,49	(5,43 ; 17,55)	9,89	(4,48 ; 15,30)	8,67	(3,53 ; 13,81)
Albacete	3,86	(0,73 ; 6,99)	4,62	(1,39 ; 7,85)	4,65	(1,18 ; 8,13)
Alicante/Alacant	6,03	(3,96 ; 8,10)	6,59	(4,49 ; 8,69)	6,22	(4,18 ; 8,26)
Almería	0,92	(0,00 ; 2,20)	4,53	(1,55 ; 7,51)	4,16	(1,27 ; 7,05)
Ávila	7,57	(1,23 ; 13,91)	3,55	(0,00 ; 7,65)	6,77	(0,63 ; 12,90)
Badajoz	4,00	(1,70 ; 6,31)	4,79	(2,33 ; 7,25)	3,53	(1,42 ; 5,64)
Islas Baleares	5,79	(3,18 ; 8,40)	6,14	(3,49 ; 8,79)	5,24	(2,73 ; 7,74)
Barcelona	5,93	(4,92 ; 6,95)	5,88	(4,87 ; 6,88)	5,71	(4,72 ; 6,69)
Burgos	5,03	(1,67 ; 8,38)	7,09	(3,05 ; 11,12)	7,07	(2,85 ; 11,29)
Cáceres	3,72	(1,10 ; 6,34)	3,21	(0,79 ; 5,64)	5,26	(1,93 ; 8,59)
Cádiz	4,23	(2,25 ; 6,20)	5,18	(3,00 ; 7,37)	6,31	(3,92 ; 8,71)
Castellón	4,80	(1,96 ; 7,65)	5,43	(2,34 ; 8,52)	5,08	(2,07 ; 8,10)
Ciudad Real	3,98	(1,33 ; 6,64)	3,81	(1,27 ; 6,34)	4,11	(1,37 ; 6,85)
Córdoba	2,86	(1,07 ; 4,66)	3,55	(1,52 ; 5,57)	3,36	(1,44 ; 5,28)
La Coruña	3,67	(2,09 ; 5,24)	5,25	(3,36 ; 7,14)	7,07	(4,87 ; 9,28)
Cuenca	1,52	(0,00 ; 3,62)	1,22	(0,00 ; 3,62)	2,25	(0,00 ; 5,38)
Gerona	5,08	(2,32 ; 7,85)	8,05	(4,51 ; 11,59)	4,43	(1,79 ; 7,07)
Granada	3,87	(1,75 ; 5,99)	2,65	(1,07 ; 4,23)	5,71	(3,25 ; 8,17)
Guadalajara	5,60	(0,00 ; 11,96)	8,40	(1,56 ; 15,25)	2,76	(0,00 ; 6,64)
Guipuzkoa	4,62	(2,27 ; 6,96)	7,98	(4,96 ; 10,99)	7,56	(4,59 ; 10,53)
Huelva	6,83	(2,95 ; 10,70)	4,44	(1,53 ; 7,35)	5,40	(2,18 ; 8,63)
Huesca	7,89	(1,98 ; 13,80)	9,55	(3,77 ; 15,33)	3,29	(0,00 ; 7,08)
Jaén	2,68	(0,82 ; 4,54)	2,27	(0,57 ; 3,97)	3,79	(1,52 ; 6,07)
León	5,51	(2,66 ; 8,37)	6,09	(3,12 ; 9,07)	6,64	(3,51 ; 9,76)
Lerida	4,76	(1,41 ; 8,12)	3,26	(0,64 ; 5,89)	6,68	(2,85 ; 10,51)
La Rioja	7,68	(2,89 ; 12,47)	2,45	(0,00 ; 5,23)	2,97	(0,05 ; 5,90)
Lugo	4,89	(1,93 ; 7,85)	7,76	(4,09 ; 11,42)	2,59	(0,50 ; 4,69)
Madrid	6,85	(5,78 ; 7,93)	6,31	(5,30 ; 7,33)	6,69	(5,64 ; 7,73)
Málaga	7,66	(5,17 ; 10,15)	4,14	(2,36 ; 5,92)	5,98	(3,84 ; 8,13)
Murcia	4,15	(2,27 ; 6,02)	4,22	(2,37 ; 6,08)	6,17	(3,91 ; 8,43)
Navarra	6,74	(3,52 ; 9,95)	3,72	(1,28 ; 6,16)	9,46	(5,58 ; 13,33)
Orense	7,31	(3,37 ; 11,25)	6,63	(3,06 ; 10,20)	4,53	(1,66 ; 7,41)
Asturias	6,52	(4,43 ; 8,61)	5,12	(3,30 ; 6,94)	4,84	(3,06 ; 6,62)
Palencia	4,96	(0,01 ; 9,90)	3,45	(0,00 ; 7,40)	5,05	(0,50 ; 9,60)
Las Palmas	9,91	(6,23 ; 13,58)	6,22	(3,32 ; 9,11)	7,05	(4,11 ; 9,99)
Pontevedra	6,56	(4,07 ; 9,05)	3,96	(2,07 ; 5,84)	5,58	(3,34 ; 7,83)
Salamanca	5,64	(2,08 ; 9,19)	6,14	(2,45 ; 9,83)	6,57	(2,79 ; 10,35)
S. C. de Tenerife	6,54	(3,71 ; 9,37)	8,35	(5,18 ; 11,53)	10,90	(7,29 ; 14,51)
Cantabria	4,55	(1,96 ; 7,14)	3,71	(1,38 ; 6,03)	7,23	(3,86 ; 10,61)
Segovia	13,37	(4,85 ; 21,88)	3,58	(0,00 ; 7,66)	6,27	(0,61 ; 11,92)
Sevilla	5,08	(3,41 ; 6,75)	5,66	(3,90 ; 7,42)	6,20	(4,36 ; 8,03)
Soria	3,12	(0,00 ; 9,23)	5,10	(0,00 ; 12,23)	6,29	(0,00 ; 13,76)
Tarragona	5,05	(2,28 ; 7,82)	4,44	(1,91 ; 6,96)	3,83	(1,56 ; 6,11)
Teruel	5,52	(0,66 ; 10,37)	3,61	(0,00 ; 7,77)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Toledo	4,59	(1,69 ; 7,49)	3,15	(0,93 ; 5,36)	4,67	(2,00 ; 7,34)
Valencia	4,35	(3,06 ; 5,64)	5,84	(4,36 ; 7,33)	4,96	(3,59 ; 6,33)
Valladolid	5,12	(2,21 ; 8,03)	5,32	(2,30 ; 8,33)	5,39	(2,45 ; 8,33)
Vizcaya	8,00	(5,65 ; 10,35)	6,60	(4,50 ; 8,71)	7,92	(5,62 ; 10,22)
Zamora	7,94	(2,18 ; 13,70)	2,87	(0,04 ; 5,70)	3,31	(0,00 ; 6,76)
Zaragoza	3,81	(1,92 ; 5,69)	6,56	(4,07 ; 9,05)	5,05	(2,93 ; 7,17)
Ceuta	4,35	(0,00 ; 12,89)	7,25	(0,00 ; 17,45)	0,00	(0,00 ; 0,00)
Melilla	4,57	(0,00 ; 13,53)	0,00	(0,00 ; 0,00)	4,34	(0,00 ; 12,86)

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

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

Provincia	2007		2008		2009	
	TAE	IC95%	TAE	IC95%	TAE	IC95%
Álava	14,56	(8,45 ; 20,68)	7,52	(3,06 ; 11,99)	12,99	(7,12 ; 18,86)
Albacete	4,68	(1,40 ; 7,97)	5,62	(1,92 ; 9,33)	4,71	(1,42 ; 7,99)
Alicante/Alacant	8,12	(5,91 ; 10,33)	7,83	(5,72 ; 9,95)	7,49	(5,39 ; 9,60)
Almería	6,18	(2,90 ; 9,45)	4,85	(1,93 ; 7,78)	6,42	(3,04 ; 9,80)
Ávila	10,56	(3,24 ; 17,87)	6,73	(0,81 ; 12,65)	4,60	(0,07 ; 9,13)
Badajoz	5,32	(2,68 ; 7,96)	7,75	(4,55 ; 10,94)	7,20	(4,10 ; 10,29)
Islas Baleares	11,71	(8,19 ; 15,23)	12,04	(8,45 ; 15,62)	11,79	(8,32 ; 15,26)
Barcelona	8,79	(7,58 ; 10,00)	9,49	(8,24 ; 10,74)	10,63	(9,31 ; 11,95)
Burgos	6,02	(2,26 ; 9,78)	4,56	(1,39 ; 7,73)	7,62	(3,47 ; 11,78)
Cáceres	4,79	(1,76 ; 7,82)	9,65	(5,15 ; 14,15)	1,99	(0,03 ; 3,96)
Cádiz	6,02	(3,81 ; 8,22)	5,62	(3,48 ; 7,76)	6,53	(4,29 ; 8,77)
Castellón	10,91	(6,62 ; 15,20)	8,18	(4,49 ; 11,86)	6,65	(3,38 ; 9,91)
Ciudad Real	4,11	(1,40 ; 6,83)	4,54	(1,70 ; 7,37)	6,59	(3,23 ; 9,94)
Córdoba	4,31	(2,11 ; 6,50)	3,88	(1,84 ; 5,92)	5,04	(2,63 ; 7,45)
La Coruña	6,77	(4,66 ; 8,88)	8,94	(6,52 ; 11,36)	11,96	(9,15 ; 14,76)
Cuenca	3,22	(0,00 ; 6,88)	3,45	(0,00 ; 7,47)	3,94	(0,00 ; 7,88)
Gerona	10,53	(6,68 ; 14,38)	7,28	(4,08 ; 10,48)	6,46	(3,46 ; 9,46)
Granada	8,69	(5,70 ; 11,68)	7,42	(4,61 ; 10,23)	6,04	(3,51 ; 8,58)
Guadalajara	9,53	(2,86 ; 16,20)	7,45	(1,44 ; 13,47)	10,71	(3,66 ; 17,76)
Guipuzkoa	10,73	(7,31 ; 14,14)	13,03	(9,21 ; 16,85)	16,11	(11,88 ; 20,33)
Huelva	5,52	(2,24 ; 8,80)	7,23	(3,55 ; 10,91)	10,07	(5,73 ; 14,41)
Huesca	1,77	(0,00 ; 4,24)	1,06	(0,00 ; 3,14)	4,41	(0,08 ; 8,73)
Jaén	4,87	(2,38 ; 7,36)	5,07	(2,48 ; 7,66)	6,70	(3,74 ; 9,67)
León	7,35	(3,90 ; 10,79)	6,56	(3,33 ; 9,80)	7,21	(3,85 ; 10,57)
Lerida	11,10	(6,20 ; 16,00)	7,13	(3,08 ; 11,18)	12,78	(7,42 ; 18,14)
La Rioja	5,23	(1,32 ; 9,15)	5,16	(1,32 ; 9,00)	3,02	(0,05 ; 5,99)
Lugo	5,76	(2,29 ; 9,23)	5,39	(2,01 ; 8,78)	9,09	(4,70 ; 13,48)
Madrid	8,91	(7,74 ; 10,08)	9,59	(8,39 ; 10,79)	10,72	(9,46 ; 11,98)
Málaga	7,92	(5,59 ; 10,25)	9,58	(7,05 ; 12,10)	7,69	(5,43 ; 9,95)
Murcia	8,53	(6,00 ; 11,07)	9,28	(6,62 ; 11,95)	6,52	(4,29 ; 8,75)
Navarra	9,54	(5,79 ; 13,29)	10,19	(6,33 ; 14,06)	8,77	(5,26 ; 12,28)
Orense	4,99	(1,67 ; 8,31)	9,47	(4,76 ; 14,18)	4,84	(1,65 ; 8,03)
Asturias	12,95	(9,96 ; 15,94)	10,82	(8,11 ; 13,53)	12,09	(9,26 ; 14,93)
Palencia	10,78	(3,29 ; 18,27)	7,24	(1,40 ; 13,07)	7,27	(1,43 ; 13,10)
Las Palmas	8,45	(5,48 ; 11,41)	9,96	(6,82 ; 13,09)	11,98	(8,50 ; 15,47)
Pontevedra	7,87	(5,36 ; 10,39)	12,58	(9,30 ; 15,85)	8,36	(5,73 ; 10,99)
Salamanca	5,68	(2,12 ; 9,23)	3,52	(0,69 ; 6,34)	12,27	(7,00 ; 17,54)
S. C. de Tenerife	8,23	(5,32 ; 11,14)	12,90	(9,26 ; 16,54)	11,70	(8,26 ; 15,14)
Cantabria	10,99	(7,03 ; 14,95)	13,48	(9,10 ; 17,85)	9,86	(6,12 ; 13,59)
Segovia	1,35	(0,00 ; 4,00)	9,81	(2,47 ; 17,15)	10,72	(2,72 ; 18,72)
Sevilla	6,82	(4,99 ; 8,65)	8,24	(6,19 ; 10,29)	8,42	(6,39 ; 10,44)
Soria	7,14	(0,00 ; 15,23)	5,59	(0,00 ; 13,34)	9,51	(0,12 ; 18,91)
Tarragona	8,86	(5,51 ; 12,22)	6,94	(4,04 ; 9,85)	7,80	(4,68 ; 10,93)
Teruel	3,27	(0,00 ; 7,82)	5,47	(0,00 ; 11,67)	5,89	(0,05 ; 11,73)
Toledo	6,56	(3,42 ; 9,70)	8,33	(4,82 ; 11,85)	6,50	(3,40 ; 9,61)
Valencia	8,45	(6,72 ; 10,19)	9,72	(7,86 ; 11,58)	8,77	(7,02 ; 10,52)
Valladolid	8,74	(5,07 ; 12,41)	9,39	(5,62 ; 13,17)	9,53	(5,71 ; 13,36)
Vizcaya	12,50	(9,60 ; 15,40)	13,63	(10,64 ; 16,62)	13,00	(10,07 ; 15,93)
Zamora	5,03	(0,45 ; 9,61)	6,99	(1,76 ; 12,23)	11,98	(5,08 ; 18,88)
Zaragoza	8,83	(6,04 ; 11,61)	10,34	(7,31 ; 13,38)	10,95	(7,79 ; 14,12)
Ceuta	7,26	(0,00 ; 17,31)	0,00	(0,00 ; 0,00)	15,25	(0,22 ; 30,28)
Melilla	9,54	(0,00 ; 22,80)	3,18	(0,00 ; 9,40)	7,77	(0,00 ; 18,72)

