



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER Y
SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO**

Diana E. Castilla Perera

Directora: Paloma Burgos Díez

Tutor: Rogelio González Sarmiento

**PROGRAMA DE DOCTORADO BIOCENCIAS:
BIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER Y MEDICINA TRASLACIONAL
2020**



DÑA. PALOMA BURGOS DÍEZ, Doctora en Medicina por la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado por Dña. Diana E. Castilla Perera, “Asociación entre Cáncer y Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, todos los requisitos exigidos para ser presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Valladolid, 20 de mayo de 2020.

Fdo.: Dña. Paloma Burgos Díez.



D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado por Dña. Diana E. Castilla Perera, “Asociación entre Cáncer y Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, todos los requisitos exigidos para ser presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca, 20 de mayo de 2020.

Fdo.: D. Rogelio González Sarmiento.



La valía del ser humano no reside en la verdad que uno posee o cree poseer, sino en el sincero esfuerzo que realiza para alcanzarla. Porque las fuerzas que incrementan su perfección sólo se amplían mediante la búsqueda de la verdad, no mediante su posesión. La posesión aquieta, vuelve perezoso y soberbio.

Gotthold Ephraim Lessing



A Guillermo, mi faro, principal responsable de la culminación de este trabajo, porque hace unos años, cuando apenas contaba con nueve, me dio la respuesta a tantos momentos de desaliento: “tú nunca abandonarías”.

A todas las luces que iluminan mi senda y a las sombras, que me enseñan.



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Asociación entre Cáncer y Síndrome
de Apneas-Hipopneas del Sueño

Agradecimientos

Agradecimientos



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Asociación entre Cáncer y Síndrome
de Apneas-Hipopneas del Sueño

Agradecimientos



Lo acontecido durante la realización de este trabajo me ha enseñado infinidad de cosas, muchas de ellas alejadas de contenido puramente científico. Entre otras, que es imposible enfrentarse y acometer un proyecto de investigación de esta envergadura de forma individual. Son numerosos los actores implicados, algunos se han ido cruzando en el camino, aportando su granito de arena, y otros se han erigido en parte indispensable. A todos ellos les estoy enormemente agradecida por su tiempo, su dedicación, su colaboración, sus conocimientos, su ayuda desinteresada y su apoyo; habéis sido el engranaje y elemento esencial. Gracias a Paloma Burgos, mi directora de tesis y sobre todo mi amiga, por embarcarme en esta locura, por confiar en mí y por aguantar tantos sinsabores, sin duda este trabajo es tuyo. Gracias a Félix del Campo, culpable en gran medida del proyecto, siempre ahí, sin condiciones, a pesar de sus mil quehaceres y responsabilidades. A Tomás Ruíz, esa cabeza privilegiada, eminentemente práctica, fría en determinación y tan cercana a la vez, que ha dado un empujón en los momentos precisos. A Rogelio González, un tutor excepcional que me sorprendió desde el principio, resolviendo con diligencia y cercanía cuestiones variopintas de numerosos alumnos que entraban continuamente a su despacho, tal y como ha hecho con este trabajo. A esos amigos, profesionales excepcionales y doctorandos referentes, Federico y Miguel Ángel, aliento necesario en tantas ocasiones. Gracias a Agustín Mayo, un doctor en matemáticas extraordinario en lo profesional y en lo humano, de generosidad pasmosa. A mi querido Alberto, siempre ahí, su capacidad, integridad y personalidad merecería un capítulo aparte, pero no necesita verlo por escrito. Gracias Adela y Feli, por vuestra disponibilidad absoluta y cierta para lo que fuera, que os voy a decir que no sepáis. Trasladar también mi agradecimiento a los informáticos del HURH, Fernando y Daniel, por hacer las cosas posibles. A Rosa Conde, siempre prestando su ayuda, siempre regalando una sonrisa. A los aludidos y a tantos otros que no menciono, os estaré eternamente agradecida.



En el ámbito personal, la vida sigue discurriendo durante los años dedicados a la elaboración de la tesis, entremezclándose en el recorrido y en ocasiones enfrentándose por el tiempo robado. Vayan por delante mis disculpas por no haber podido estar en tantos momentos. Gracias de todo corazón a mi familia, a todas las personas a las que quiero infinitamente y que forman parte de mi vida, a los que están y a los que ya no están, por vuestra confianza y vuestro apoyo incondicional. Me siento una persona afortunada en el sentido más amplio de la palabra, poder disfrutaros es el mejor premio al final de este camino. Nada de esto tendría sentido sin vosotros, sois mi luz.

Por último agradecer a todos los pacientes anónimos que, sin saberlo, protagonizan el contenido y los resultados, porque ojalá este trabajo no fuera necesario.

Esta tesis culmina un largo camino de aprendizaje lleno de emociones, plasmarlo en uno de sus apartados resulta francamente difícil. Sencillamente GRACIAS.



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Asociación entre Cáncer y Síndrome
de Apneas-Hipopneas del Sueño

Índice

Índice



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Asociación entre Cáncer y Síndrome
de Apneas-Hipopneas del Sueño

Índice



1. RESUMEN.....	25
2. MARCO TEÓRICO.....	29
2.1. <i>SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO.....</i>	<i>29</i>
2.1.1. CONCEPTO	29
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	31
2.1.3. FACTORES DE RIESGO	32
2.1.3.1. EDAD.....	33
2.1.3.2. SEXO	33
2.1.3.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL	35
2.1.3.4. OTRAS VARIABLES.....	35
2.1.4. FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS.....	37
2.1.4.1. FACTORES ANATÓMICOS.....	37
2.1.4.2. FACTORES MUSCULARES	38
2.1.4.3. FACTORES NEUROLÓGICOS.....	38
2.1.5. SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA AL SAHS.....	39
2.1.6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	40
2.1.6.1. POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA VIGILADA	41
2.1.6.2. POLIGRAFÍA RESPIRATORIA	43
2.1.6.3. VENTAJAS Y LIMITACIONES	44
2.1.7. COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES ASOCIADAS.....	45
2.1.7.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR	45
2.1.7.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	47
2.1.7.3. SISTEMA ENDOCRINO.....	48
2.1.7.4. CÁNCER.....	48
2.1.7.5. ACCIDENTES DE TRÁFICO.....	49
2.1.7.6. COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS.....	49
2.2. <i>CÁNCER.....</i>	<i>50</i>
2.2.1. CONCEPTO	50
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	51
2.2.2.1. REGISTROS DE CÁNCER.....	52
2.2.2.2. TASAS DE INCIDENCIA	55
2.2.2.3. ESTIMACIÓN OBSERVATORIO MUNDIAL DEL CÁNCER.....	61
2.2.2.4. FACTORES DE RIESGO	63
2.2.2.5. EDAD.....	63
2.2.2.6. TABACO	64
2.2.2.7. OBESIDAD	64
2.2.2.8. ACTIVIDAD FÍSICA	65
2.2.2.9. ALCOHOL	65
2.2.2.10. INFECCIONES.....	66
2.2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER.....	66
2.3. <i>SAHS Y CÁNCER.....</i>	<i>68</i>



2.3.1.	FISIOPATOLOGÍA: MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ASOCIACIÓN SAHS Y CÁNCER.....	69
2.3.1.1.	ESTRÉS OXIDATIVO	70
2.3.1.2.	INFLAMACIÓN SISTÉMICA	70
2.3.1.3.	HIPOXEMIA INTERMITENTE.....	71
2.3.2.	EVIDENCIAS EN MODELOS ANIMALES: SAHS Y CÁNCER.....	73
2.3.3.	EVIDENCIAS EN HUMANOS: SAHS Y CÁNCER.....	76
2.3.3.1.	DATOS DIRECTOS.....	76
2.3.3.2.	DATOS INDIRECTOS	77
2.3.3.3.	INCIDENCIA / TASAS	80
2.3.4.	JUSTIFICACIÓN TESIS.....	82
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	87
3.1.	<i>HIPÓTESIS PRINCIPAL.....</i>	<i>87</i>
3.2.	<i>OBJETIVOS PRINCIPALES.....</i>	<i>87</i>
3.3.	<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	<i>87</i>
4.	MATERIAL Y MÉTODO	91
4.1.	<i>DISEÑO.....</i>	<i>91</i>
4.2.	<i>SUJETOS.....</i>	<i>92</i>
4.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	92
4.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	92
4.2.3.	ÁMBITO.....	92
4.3.	<i>BASES DE DATOS: FUENTES Y VARIABLES ESTUDIADAS.....</i>	<i>94</i>
4.3.1.	BASE DE DATOS DE ELABORACIÓN PROPIA DE LA UNIDAD.....	94
4.3.2.	SICLINICA 3.....	94
4.3.3.	MEDORA	95
4.3.4.	REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CASTILLA Y LEÓN	96
4.3.5.	VARIABLES RECOGIDAS.....	97
4.4.	<i>ESTADÍSTICA</i>	<i>98</i>
4.4.1.	DESCRIPTIVO.....	98
4.4.2.	INCIDENCIA: TASA BRUTA Y TASA ESTANDARIZADA POR EDAD.....	98
4.5.	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	<i>101</i>
5.	RESULTADOS.....	105
5.1.	<i>ASPECTOS GENERALES.....</i>	<i>105</i>
5.1.1.	MUESTRA A ESTUDIO: POBLACIÓN SAHS	105
5.1.2.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN SAHS.....	106
5.1.2.1.	SEXO, EDAD E IMC	106
5.1.3.	RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SUEÑO	108
5.1.3.1.	TIPO DE PRUEBA.....	108



5.1.3.2.	GRAVEDAD DEL SAHS	109
5.1.3.2.1.	CT90	109
5.1.3.2.2.	IAH.....	110
5.1.4.	NEOPLASIAS	114
5.1.4.1.	NEOPLASIAS Y SEXO, EDAD E IMC	115
5.1.4.2.	NEOPLASIA Y GRAVEDAD DEL SAHS	118
5.2.	<i>TIPOLOGÍA TUMORAL</i>	122
5.2.1.	DISTRIBUCIÓN DE NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS	122
5.2.2.	PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES EN POBLACIÓN SAHS POR GRUPOS DE EDAD	125
5.3.	<i>TASAS DE INCIDENCIA EN POBLACIÓN DE REFERENCIA Y EN POBLACIÓN SAHS</i>	126
5.3.1.	TASAS DE INCIDENCIA EN POBLACIÓN DE REFERENCIA	126
5.3.2.	TASAS DE INCIDENCIA DE CÁNCER EN POBLACIÓN SAHS.....	129
5.3.2.1.	TASAS DE INCIDENCIA BRUTA	129
5.3.2.2.	TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA VS. POBLACIÓN DE REFERENCIA	132
5.3.2.3.	RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS	134
5.3.3.	DISTRIBUCIÓN DE LAS PRINCIPALES NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS VS. POBLACIÓN GENERAL....	135
5.3.4.	INCIDENCIA POR TIPOLOGÍA TUMORAL	136
5.3.4.1.	TASAS DE INCIDENCIA DE LAS PRINCIPALES NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS VS. POBLACIÓN DE REFERENCIA	136
5.3.4.1.1.	CÁNCER COLON Y RECTO	136
5.3.4.1.2.	CÁNCER PULMÓN.....	138
5.3.4.1.3.	CÁNCER VEJIGA:	139
5.3.4.1.4.	CÁNCER PROSTATA	141
5.3.4.1.5.	CÁNCER MAMA	141
5.3.4.1.6.	RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS POR TIPOLOGÍA TUMORAL.....	142
6.	DISCUSIÓN	147
6.1.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA: ASPECTOS GENERALES Y GRAVEDAD SAHS</i>	148
6.1.1.	SEXO.....	148
6.1.2.	EDAD	149
6.1.3.	IMC.....	150
6.1.4.	TIPO DE PRUEBA UTILIZADO	151
6.1.5.	GRAVEDAD SAHS.....	151
6.2.	<i>INCIDENCIA DE CÁNCER PACIENTES CON SAHS VS. POBLACIÓN GENERAL</i>	152
6.2.1.	TASAS DE INCIDENCIA BRUTAS	153
6.2.2.	TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA	154
6.3.	<i>DISTRIBUCIÓN DE NEOPLASIAS</i>	159
6.4.	<i>INCIDENCIA POR TIPOLOGÍA TUMORAL</i>	161
6.4.1.	CÁNCER COLON Y RECTO	161
6.4.2.	CÁNCER PULMÓN	163
6.4.3.	CÁNCER VEJIGA.....	164



6.4.4.	CÁNCER PROSTATA	165
6.4.5.	CÁNCER MAMA.....	166
7.	FORTALEZA, LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	171
7.1.	<i>FORTALEZAS</i>	171
7.2.	<i>LIMITACIONES</i>	171
7.3.	<i>FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</i>	174
8.	CONCLUSIONES	177
9.	BIBLIOGRAFÍA	181
10.	ANEXO	210
11.	PUBLICACIÓN	248



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la PR y de la PSG.....	44
Tabla 2. Tasas de incidencia cáncer España, 2002-2012, edad 20-85+, 4 regiones	57
Tabla 3. Tasas de incidencia cáncer España, 2002-2010, edad 20-85+, 9 regiones	57
Tabla 4. Tasas incidencia por tipos de cáncer, hombres, España, 2008-2012, edad 20-85+, 14 registros.	211
Tabla 5. Tasas incidencia por tipos de cáncer, mujeres, España, 2008-2012, edad 20-85+, 14 registros.	212
Tabla 6. Tasa de incidencia bruta de hombres, por tramos de edad y regiones, edad 20-85+	59
Tabla 7. Tasa incidencia bruta mujeres, por tramos de edad y regiones, edad 20-85+	60
Tabla 8. Tasas de incidencia brutas y estandarizadas por tipo de cáncer y sexo, España, edad 20-85	213
Tabla 9. Tasa de incidencia bruta y estandarizada estimada en 2018, todos los cánceres, ambos sexos, edad 20-85+.....	61
Tabla 10. Evidencia SAHS y cáncer en humanos	214
Tabla 11. Evidencias SAHS y cáncer en humanos_Revisión	216
Tabla 12. Evidencias SAHS y cáncer en humanos por tipología tumoral	216
Tabla 13. Población área de salud Valladolid área Oeste 2012	92
Tabla 14. Codificación CIE-O: equivalencias y agrupación	224
Tabla 15. Variables recogidas sujetos de la muestra	97
Tabla 16. Distribución de la población por grupo de edad de acuerdo a población mundial y europea.	225
Tabla 17.a Características generales muestra total	106
Tabla 17.b Distribución de la muestra según clasificación IMC/sexo	225
Tabla 18. Estudio de sueño (PSG/PR)/ año de inclusión	108
Tabla 19. Gravedad SAHS (IAH)/Sexo.....	113
Tabla 20. Características generales de los sujetos de estudio	114
Tabla 21. Año diagnóstico neoplasias/sexo	115
Tabla 22. Distribución de neoplasias tipología tumoral CIE-0 en población SAHS	122
Tabla 23. Distribución neoplasias en hombres por sistemas/órganos y tramos de edad	226
Tabla 24. Distribución neoplasias en mujeres por sistemas/órganos y tramos de edad.....	226
Tabla 25. Distribución de neoplasias según sistema/órgano en población SAHS.....	123
Tabla 26. Principales neoplasias en población SAHS.....	125
Tabla 27. Principales neoplasias en población SAHS/tramo de edad	125
Tabla 28. Población Valladolid_personas-año/eventos observados 2008-2014, por sexo	126
Tabla 29. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en hombres (fuente INE; RECA).....	227
Tabla 30. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en mujeres (fuente INE; RECA).....	227
Tabla 31. Valladolid_tasa incidencia bruta (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	228
Tabla 32. Valladolid_tasa incidencia bruta hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma) ...	228
Tabla 33. Valladolid_tasa incidencia bruta mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	228



Tabla 34. Valladolid_tasa incidencia estandarizada población mundial (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	229
Tabla 35. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	229
Tabla 36. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	229
Tabla 37. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	230
Tabla 38. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	230
Tabla 39. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)	230
Tabla 40. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal hombres (20-85+años)	231
Tabla 41. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)	231
Tabla 42. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal, hombres (20-85+años)	231
Tabla 43. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)	232
Tabla 44. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal, hombres (20-85+años)	232
Tabla 45. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)	233
Tabla 46. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón, hombres (20-85+años)	233
Tabla 47. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón, mujeres (20-85+años)	234
Tabla 48. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón, hombres (20-85+años)	234
Tabla 49. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón, mujeres (20-85+años)	235
Tabla 50. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón, hombres (20-85+años)	235
Tabla 51. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón, mujeres (20-85+años)	236
Tabla 52. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga, hombres (20-85+años)	236
Tabla 53. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga, mujeres (20-85+años)	237
Tabla 54. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga, hombres (20-85+años)	237
Tabla 55. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga, mujeres (20-85+años)	237
Tabla 56. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga, hombres (20-85+años)	238



Tabla 57. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga, mujeres (20-85+años)	238
Tabla 58. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de próstata, hombres (20-85+años)	238
Tabla 59. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer próstata, hombres (20-85+años)	239
Tabla 60. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer próstata, hombres (20-85+años)	239
Tabla 61. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de mama, mujeres (20-85+años)	239
Tabla 62. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer mama, mujeres (20-85+años)	240
Tabla 63. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer mama, mujeres (20-85+años)	240
Tabla 64. Población SAHS_personas-año/eventos observados por sexo	129
Tabla 65. Población SAHS expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en hombres	241
Tabla 66. Población SAHS expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en mujeres	242
Tabla 67. Tasa de incidencia bruta por años muestra total (*x100000)	130
Tabla 68. Tasa de incidencia bruta por años en Hombres (*x100000)	131
Tabla 69. Tasa de incidencia bruta por años en Mujeres (*x100000)	131
Tabla 70. Tasa de incidencia estandarizada (población mundial y población europea) (*x100000)	132
Tabla 71. Tasa de incidencia estandarizada en hombres (población mundial y población europea) (*x100000)	133
Tabla 72. Tasa de incidencia estandarizada en mujeres (población europea y población mundial) (*x100000)	133
Tabla 73. RTE Población SAHS /Valladolid (población mundial y población europea)	134
Tabla 74. Distribución de neoplasias según órgano por sexo en población con SAHS, Valladolid (datos RECA) y estimación España (datos IARC) (20-85+años)	135
Tabla 75. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, población total (20-85+años) (*x100000)	136
Tabla 76. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, hombres (20-85+años) (*x100000)	137
Tabla 77. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, mujeres (20-85+años)	137
Tabla 78. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer pulmón, población total (20-85+años) (*x100000)	138
Tabla 79. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer de pulmón, hombres (20-85+ años) (*x100000)	138
Tabla 80. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer pulmón, mujeres (20-85+años) (*x100000)	139
Tabla 81. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, población total (20-85+años) (*x100000)	139



Tabla 82. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, hombres (20-85+años) (*x100000)	140
Tabla 83. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, mujeres (20-85+años) (*x100000).....	140
Tabla 84. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer próstata, hombres (20-85+años) (*x100000)	141
Tabla 85. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer mama, mujeres (20-85+años) (*x100000)	142
Tabla 86. RTE Población SAHS /Valladolid por tipología tumoral (población mundial y población europea)	144

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Diagrama de cajas. Edad	107
Gráfico 2. Diagrama de cajas. Edad/sexo	107
Gráfico 3. Diagrama de cajas IMC	108
Gráfico 4. Diagrama de cajas. IMC/sexo	108
Gráfico 5. Diagrama de cajas. CT90/sexo	109
Gráfico 6. Diagrama de cajas_CT90/gravedad SAHS.....	110
Gráfico 7. Diagrama de cajas. IAH / sexo	110
Gráfico 8. Diagrama de cajas. IAH/gravedad SAHS	111
Gráfico 9. Diagrama de cajas. Edad/gravedad	112
Gráfico 10. Diagrama de cajas. IMC/gravedad.....	113
Gráfico 11. Neoplasias sexo/edad.....	116
Gráfico 12. Incidencia neoplasias hombres/tramo edad	116
Gráfico 13. Incidencia neoplasias mujeres/tramo edad	116
Gráfico 14. Porcentaje neoplasias hombres/tramos de edad.....	117
Gráfico 15. Porcentaje neoplasias mujeres/tramos de edad.....	117
Gráfico 16. Neoplasias hombres/IMC	118
Gráfico 17. Neoplasias mujeres/IMC.....	118
Gráfico 18. Diagrama de cajas IAH/neoplasia	119
Gráfico 19. Porcentaje neoplasias hombres/gravedad del SAHS.....	120
Gráfico 20. Porcentaje neoplasias mujeres/gravedad del SAHS.....	120
Gráfico 21. Diagrama de cajas edad (neoplasias)/gravedad SAHS.....	121
Gráfico 22. Diagrama de cajas IMC (neoplasias)/gravedad SAHS	121
Gráfico 23. Neoplasias (sistemas) / hombres.....	124
Gráfico 24. Neoplasias (sistemas) /mujeres.....	124



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales signos y síntomas asociados al SAHS	40
Figura 2. Mapa mundial Tasa incidencia bruta 2018, todos los cánceres, edad 20-85+ (fuente GCO)	62
Figura 3. Mapa mundial Tasa incidencia estandarizada (ASIR-W) 2018, todos los cánceres, edad 20-85+(fuente GCO)	62
Figura 4. Hipótesis fisiopatológica sobre la relación entre el SAHS y el cáncer (Martínez-García).....	73
Figura 5. Diagrama de flujo. Muestra.....	105



Resumen



1. RESUMEN

Justificación: El Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño (SAHS) y su potencial vinculación con el cáncer ha generado un amplio interés en los últimos años. Ambas patologías comparten diferentes vías fisiológicas interrelacionadas a nivel molecular, subcelular, celular y tisular, principalmente el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la hipoxemia intermitente. Sin embargo, las múltiples discrepancias en los resultados y conclusiones de los numerosos estudios directos e indirectos llevados a cabo, en relación con distintos factores, como la limitada potencia estadística, diseños retrospectivos, heterogeneidad metodológica, diferencias entre las poblaciones estudiadas, múltiples variables de confusión..., apoyan la necesidad de ampliar la evidencia científica y de abrir nuevas líneas de investigación sobre el comportamiento de las distintas tipologías neoplásicas.

Objetivo: El principal objetivo de este trabajo es establecer y comparar la tasa de incidencia de tumores en pacientes con SAHS respecto a otras bases poblacionales, ajustado por sexo y edad, y analizar la tipología tumoral.

Metodología: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo sobre 1.574 pacientes, mayores de 20 años, pertenecientes al área oeste de salud de Valladolid, diagnosticados de SAHS entre 2002 y 2008. Se lleva a cabo una búsqueda activa de los casos de cáncer incidente desde la fecha de diagnóstico de SAHS hasta el 31 de diciembre de 2014, a través de las historias clínicas y mediante el cruce de la base de datos con la del fichero automatizado del Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León (RECA). Se calculan las tasas de incidencia de la población SAHS teniendo en cuenta el número de eventos observados durante el período de seguimiento y las personas-año que la población expuesta ha originado. Se establecen las tasas brutas y tasas estandarizadas por edad por el método directo, con población estándar mundial (ASIR-W) y población estándar europea (ASIR-E). Se lleva a cabo el mismo cálculo para la población de la provincia de Valladolid como población de referencia, sobre los mismos tramos de edad, y se comparan mediante la razón de tasas estandarizadas (RTE).

Resultados: Entre los 1.574 pacientes diagnosticados de SAHS, de los que el 84% son hombres, se encuentran 145 casos de cáncer incidente durante el período de seguimiento. La desigual distribución de hombres y mujeres en la muestra hace necesario remitirnos a resultados desagregados por sexo.

La tasa de incidencia bruta en los hombres de la población SAHS analizada es de 1.075,4 (IC 95% 887,6-1.263,1) y en mujeres de 868 (IC 95% 477,7- 1.258,3). La tasa estandarizada por edad en población SAHS

masculina de acuerdo a la población mundial (ASIR-W) resulta de 733,8 (IC 95% 602,3-865,2) y según estandarización europea (ASIR-E) de 915,8 (IC 95% 744,0-1.087,6). En mujeres con SAHS se obtiene una ASIR-W de 460,1 (IC 95% 217,9-702,3) y una ASIR-E de 540,2 (IC 95% 271,4-809,0).

Los hombres con SAHS presentan mayor incidencia de cáncer, sin embargo este incremento llega a equipararse a la población de referencia si consideramos el margen inferior del intervalo de confianza (ASIR-W: RTE 1,19; IC 95% 1-1,38 | ASIR-E: RTE 1,21; 1-1,41). Las mujeres con SAHS también muestran una incidencia superior, pero no se mantiene cuando se consideran sus amplios intervalos de confianza debido al pequeño tamaño muestral (ASIR-W: RTE 1,13; IC 95% 0,55-1,69 | ASIR-E: RTE 1,14; 0,58-1,67).

La distribución de los principales tipos de cáncer en los hombres de la muestra (cáncer de próstata 21,4%, vejiga 15,1% y colorrectal y pulmón 13,5%), guarda semejanza con otros estudios análogos sobre población SAHS y con población general. En las mujeres con SAHS (cáncer de mama 21,1%, igual que el colorrectal), dado el escaso número de neoplasias, resulta difícil establecer similitudes.

Al comparar las tasas estandarizadas en función del tipo de cáncer, en todos los casos a excepción del cáncer de mama, la incidencia es mayor en la población SAHS, pero el pequeño número de casos por tipología tumoral no permite concluir resultados significativos.

Conclusiones:

La tasa de incidencia bruta de los hombres y mujeres de la población SAHS son considerablemente superiores a las de la población de referencia de Valladolid para los mismos tramos de edad.

La tasa de incidencia estandarizada por edad es superior en población SAHS masculina que en la población general de referencia. En mujeres con SAHS la cifra también es superior, pero poco representativa dado su pequeño tamaño muestral y sus amplios intervalos de confianza.

Los tipos de cáncer más frecuentes en pacientes con SAHS han sido el de próstata y el de vejiga en los hombres y el de mama y el colorrectal en mujeres.

El incremento de las tasas de incidencia en el análisis de algunos subtipos de cáncer en población SAHS apoyaría esta asociación, sin embargo este aumento se reduce sustancialmente al considerar los amplios intervalos de confianza.

Palabras clave: SAHS. IAH, Cáncer. Incidencia.



Marco Teórico



2. MARCO TEÓRICO

2.1. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

2.1.1. CONCEPTO

El Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio de carácter crónico y heterogéneo, que se origina por la existencia de episodios repetidos de ausencia o disminución del flujo aéreo debido a la obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior, dando lugar a caídas más o menos importantes de la saturación de oxígeno en sangre y a una fragmentación del sueño producida por microdespertares o reacciones de alerta no conscientes. La primera descripción clínica del SAHS se realizó en los años 60, cuando se identificó la obstrucción intermitente de la vía aérea superior como mecanismo patogénico (1). Sin embargo, no adquirió esta denominación hasta 1973, cuando Guilleminault (2) definió la apnea del sueño asociada con el insomnio como una nueva manifestación clínica, caracterizada por episodios repetidos de apnea o interrupción de la respiración durante las horas de sueño, que incluso podía llegar a ocasionar su privación.

Sobre la denominación -SAHS-, mencionar que no es extraño encontrarlo con diferentes designaciones haciendo referencia al mismo proceso patológico: Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño o de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), Síndrome de Apnea del Sueño (SAS), Síndrome de Hipersomnia y Respiración Periódica (SHRP), o términos anglosajones como Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Obstructive Sleep Apnea (OSA), Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) o Sleep Apnea-Hipopnea Syndrome (SAHS). No obstante, en este trabajo se habla del término SAHS por varios motivos: con esta calificación se tienen en cuenta tanto las hipopneas como las apneas, se elude el término obstructivo (no es la única causa que puede originarlo, también pueden ser mixtas y de origen central) (3), y además, su traducción literal, hace que sean coincidentes sus siglas en inglés (Sleep Apnea-Hipopnea Syndrom).

Dos relevantes sociedades científicas dedicadas al estudio de la patología del sueño son la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño o American Academy of Sleep Medicine (AASM) (4), fundada en 1975, y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), constituida en 1967 y anteriormente denominada Sociedad Española de Patología Respiratoria, que da lugar a sus siglas (5).

De acuerdo a la AASM (6), el SAHS se define como un trastorno respiratorio, caracterizado por un estrechamiento en la vía aérea superior que perjudica la ventilación normal durante el sueño, lo que implica una disminución o completa limitación del flujo de aire, a pesar de un esfuerzo continuo por respirar. Se manifiesta porque las partes blandas de la garganta se colapsan y se ocluyen durante el sueño, lo que conduce a reducciones parciales en la respiración y/o pausas completas, cuya duración es de al menos 10 segundos (la mayoría de las pausas duran entre 10 y 30 segundos, pero pueden persistir hasta más de un minuto). Este patrón puede darse cientos de veces en una noche, producir reducciones bruscas en la saturación de oxígeno en la sangre y en respuesta a esta situación, el sistema nervioso alertando al cuerpo causa una breve alteración del sueño para restaurar la respiración normal. En resumen, como consecuencia de estos episodios repetidos de obstrucción ventilatoria, se reduce de forma significativa la cantidad de oxígeno disponible en sangre y se producen microdespertares reiterados no conscientes, causando un sueño no reparador y excesiva somnolencia diurna (3).

Estos episodios se contabilizan con el índice de apneas-hipopneas (IAH), que de acuerdo con la normativa de la SEPAR y su documento nacional de consenso (7), se define como la suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño, o por hora de registro en el caso de usar una poligrafía respiratoria (PR) para el diagnóstico. Cuando el IAH es igual o superior a 5 y está asociado a síntomas vinculados con la enfermedad, se confirma el diagnóstico de SAHS, si bien es cierto que existe cierta controversia dado que el umbral de anormalidad pueda ser diferente en función de la edad y del sexo. Por su parte, la AASM (6) también admite el diagnóstico de SAHS cuando el IAH es mayor de 15 independientemente de los síntomas asociados.

Para valorar la severidad, además de tener en cuenta la sintomatología asociada, se divide el IAH en tres categorías que determinan los niveles de gravedad. Según la Guía de práctica clínica de la AASM (8), se clasifica como:

- leve: cuando el IAH está entre 5 y 14,9
- moderado: cuando el IAH está entre 15 y 29,9
- grave: cuando el IAH es igual o mayor a 30

Existen otros parámetros a evaluar en el estudio del SAHS como el número de desaturaciones que acontece en cada hora de sueño (índice de desaturaciones) y la magnitud de la caída completa de la saturación (porcentaje del tiempo por debajo del 90% de saturación de oxígeno o CT90) (9). De estos, el índice de

desaturaciones se considera un elemento más específico pero menos sensible, y el CT90 se considera más sensible y menos específico (por ejemplo, los pacientes EPOC presentan porcentajes muy elevados de saturación por debajo de 90%). El CT90 permite clasificar la severidad de acuerdo al porcentaje alcanzado: si el valor es mayor del 1% se supone anormal, considerándose leve; moderado hasta el 5% y grave si es superior al 25% (9).

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad el SAHS es considerado un problema de salud pública por su elevada prevalencia en la población general e impacto sobre la salud. Este porcentaje se sitúa entre el 24-26 % según la SEPAR (7), de los que únicamente entre el 3 y el 6% es población sintomática (4-6% de los hombres y 2-4% de las mujeres en edades medias). De acuerdo a estas cifras, en nuestro país se estima que puedan padecer SAHS moderado-grave entre 1,2 y 2 millones de personas, de los que sólo habrían sido diagnosticadas y tratadas en torno a un 5-9% (10), por lo que cabe destacar la problemática del infradiagnóstico.

La AASM en la Guía clínica para la evaluación, gestión y atención del SAHS publicada en 2009, cifraba la prevalencia en al menos el 2-4% de la población adulta (6). Sin embargo, la misma asociación posteriormente en su Guía de práctica clínica para las pruebas de diagnóstico (8), establece que ésta puede variar significativamente, en función de la población estudiada y de cómo se defina el síndrome (pruebas, metodología, definición de los eventos respiratorios, presencia de síntomas respiratorios, gravedad del SAHS), de tal forma que en 2017 incrementa hasta el 14% la estimación de población masculina afectada y hasta el 5% la de mujeres, considerando un IAH ≥ 5 , con 4% de desaturación de oxígeno y sintomatología asociada, es decir observando criterios restrictivos. Algunos estudios recientes reflejan un incremento de la prevalencia, muy probablemente relacionado con el aumento de la prevalencia de obesidad, suponiendo aumentos sustanciales en las últimas 2 décadas de más del 14% (11).

Si aludimos a algunos de los principales estudios de ámbito nacional e internacional publicados sobre prevalencia de SAHS, en nuestro país en el año 2001, sobre 2.148 participantes en un rango de edad comprendido entre 30 y 70 años, 555 sometidos a polisomnografía (PSG) y al resto PR, se evidenció un IAH ≥ 5 en el 26% de los hombres y en el 28% de las mujeres, y un IAH ≥ 10 en el 19% de los hombres y el 15% de las mujeres (12).

En otros países de Europa, en 2011, en una muestra de 518 noruegos entre individuos de mediana edad, el 21% de los hombres y el 13% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 5 , y el 11% y 6% de los hombres y mujeres respectivamente un IAH ≥ 15 (13). No muy lejos de estas cifras, un estudio de 2013 sobre 400 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 70 años en Suecia, mostraban en un 50 % de la población un IAH ≥ 5 , un 20 % un IAH ≥ 15 , y el 6 % un IAH ≥ 30 (14). En Suiza en el año 2015 entre 2.121 participantes se alcanzó un IAH ≥ 15 en el 50% y 23% de los hombres y mujeres respectivamente, habiéndose realizado en todos los sujetos el diagnóstico mediante PSG (15).

Si aludimos a EE.UU., ya en la década de los 90, sobre una muestra de 602 personas de mediana edad, resultó que el 24% de los hombres y el 9% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 5 , el 9 % de hombres y el 4% de mujeres tenían un IAH ≥ 15 , y el 4 % y el 2 % respectivamente cumplían con criterios diagnósticos para el SAHS (16). Posteriormente, en 2001 sobre una muestra de 1.741 personas, se apreció una prevalencia del 3,9% en los hombres y 1,2 % de las mujeres cuando se definió como IAH ≥ 10 y presencia de síntomas diurnos.

En la India, en 2004 se publicó un estudio sobre epidemiología en 250 hombres entre 35 y 65 años, resultando una prevalencia (IAH ≥ 5) del 19,5%, y del 7,5% cuando se añadían síntomas de hipersomnolencia (17).

O en Corea, donde se estudió la prevalencia de SAHS en población de 40 a 69 años y sobre un total de 5.020 participantes, el 27% y 16% en hombres y mujeres presentaron un IAH ≥ 5 , y el 4,5% de los hombres y el 3,2% de las mujeres padecían SAHS definido como IAH ≥ 5 y somnolencia diurna (18).

Una parte de estas amplias divergencias en las cifras y del aumento en la prevalencia del SAHS en el transcurso del tiempo, probablemente pueda deberse al conocimiento de la patología, a la propia evolución en la definición diagnóstica del síndrome, a los distintos equipos diagnósticos, al diseño de los estudios y a las características de los sujetos incluidos.

2.1.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más frecuentemente descritos y que han sido considerados como más relevantes son la edad, el sexo y el índice de masa corporal (IMC). Existen otras variables que influyen en la aparición del SAHS o en su agravamiento, como son el alcohol, el tabaco, sedantes, hipnóticos, barbitúricos, posición en

decúbito supino, así como factores genéticos, anatómicos (craneofacial) y obstrucción nasal. Sin embargo, no todos los pacientes presentan unas características similares y comparables que permitan establecer una causalidad clara entre los factores de riesgo y la clínica, ni tan siquiera identificar si tales factores son causa o consecuencia del síndrome y su relación con la patología.

2.1.3.1. EDAD

La prevalencia de SAHS se incrementa claramente con la edad según diversos estudios epidemiológicos, donde aparece como un importante factor de riesgo, resultando aproximadamente entre 2 y 3 veces superior para las personas mayores de 65 años, comparado con las personas con edades medias (15,19,20). En el grupo de mayores de 70 años, alcanza porcentajes de en torno al 30%, considerando un IAH ≥ 5 (10).

En el otro extremo, se estima una afectación de entre un 0,2%- 4,1% en la población infantil, con una incidencia máxima entre los 2-4 años debido a la hipertrofia adenoamigdalar, que puede llegar a ocasionar el colapso de las vía aérea superior (causa más frecuente de SAHS en este colectivo) (7).

Este aumento de la prevalencia vinculado a la edad se ha relacionado con el incremento fisiológico del número de eventos respiratorios, por la tendencia al colapso de la vía aérea superior que se produce como consecuencia del envejecimiento. Por eso habría que diferenciar entre un SAHS relacionado con la edad y otro dependiente de la misma (21), que está relacionado con el propio paso de los años y presenta menos relevancia clínica en términos de morbimortalidad y prevención.

2.1.3.2. SEXO

Diferentes estudios confirman que este síndrome es más común en hombres que en mujeres (16,22), dándose un riesgo relativo de padecer esta enfermedad de más de 1,5 veces en población masculina (23), y llegando a triplicar la prevalencia sobre mujeres en edades medias, tendiendo a igualarse a partir de la menopausia (7,24).

Son varios los factores que pueden contribuir a esta desigualdad. La colapsabilidad de la vía aérea superior se ha demostrado que es menor en mujeres que en hombres, cuando la gravedad del SAHS es la misma (25). Los hombres tienen la orofaringe más blanda y larga y la lengua más grande, gruesa y posterior, lo que aumenta la susceptibilidad al colapso (26) y parece que la diferencia es más evidente durante el sueño instaurado (27).

Otra causa puede deberse a la diferencia en la distribución de la grasa corporal (28), dado que los hombres depositan más tejido adiposo en tronco y abdomen, y en las mujeres se acumula más en brazos, caderas y muslos. Esto podría explicar que los hombres tengan una mayor circunferencia de cuello, aún con un IMC similar, afectando a la vía aérea superior, haciéndola más colapsable y favoreciendo el desarrollo de la enfermedad (29). Además, en algunos estudios de imagen, se afirma que existe menos grasa faríngea y menor volumen de tejido blando en el cuello de mujeres obesas respecto a los hombres obesos (30) y que la distribución de la grasa de la vía aérea, particularmente en la lengua posterior, está relacionada con el sexo y parece ser relevante en la patogenia (26).

Por otro lado, también existen diferencias entre hombres y mujeres en el nivel de dióxido de carbono en sangre, necesario para que se produzca inestabilidad respiratoria, siendo los hombres más susceptibles a la disfunción hipocápnica durante el sueño en fase REM (31) y mayor su respuesta ventilatoria a la hipercapnia (32).

Otro aspecto a valorar es el hormonal, las diferencias de prevalencia en función del género disminuyen a medida que aumenta la edad, dándose un aumento importante en el porcentaje de mujeres afectadas y su gravedad después de la menopausia (33,34). La explicación parece estar en relación con los estrógenos y la progesterona, que pueden tener algún tipo de efecto protector sobre la permeabilidad de la vía aérea superior o el impulso ventilatorio, sobre todo en la premenopausia. Entre otros motivos, la progesterona aumenta la respuesta de los quimiorreceptores a la hipercapnia y a la hipoxia, aumenta el tono muscular de las vías respiratorias superiores y sus niveles disminuyen después de la menopausia (35,36). También es atribuible al efecto sobre la distribución de la grasa corporal, dado que después de la menopausia se incrementa la cantidad de grasa corporal y se modifica su distribución, acrecentando la acumulación en la parte superior del cuerpo y en el tronco (37,38).

Se ha descrito una mayor prevalencia de SAHS durante el embarazo, entre otras causas debido a la elevación del diafragma por el crecimiento del útero, al cambio de la mecánica pulmonar, al aumento de la circunferencia del cuello, a la reducción de la permeabilidad nasal y al edema faríngeo (39,40).

Finalmente, destacar que los propios síntomas relacionados pueden resultar diferentes en las mujeres y confundir el juicio clínico. Aparecen con mayor frecuencia signos depresivos, ansiedad, agotamiento general y dolor de cabeza, consideraciones clínicas a tener en cuenta en el diagnóstico y en el

establecimiento de la gravedad, que pueden contribuir a un mayor infradiagnóstico en población femenina (41,42).

2.1.3.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La obesidad es un importante factor de riesgo reconocido para la gravedad del SAHS en ambos sexos (43), predispone a padecer el síndrome (28,44) y se estima que multiplica por 10 el riesgo (45). Un mayor IMC empeora la hipoxemia nocturna por un incremento de la demanda de oxígeno y como consecuencia los pacientes obesos desaturan a un ritmo más rápido (46).

En sujetos con obesidad mórbida se produce estrechamiento de las vías respiratorias superiores y aumento de la posibilidad de obstrucción, resultando uno de los factores más predisponentes. Otros estudios defienden que los pacientes con SAHS grave tienen más grosor de las paredes faríngeas, lengua y partes blandas de las vías respiratorias superiores y cada tres milímetros de incremento en el espesor de la grasa faríngea multiplica por seis la probabilidad de sufrir el síndrome (47).

Entre el 60% y el 90% de las personas que sufren SAHS son obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (44), y hasta la mitad de los afectados sufren obesidad mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) (48). Y a la inversa, se encuentran prevalencias de hasta el 70 % de SAHS y 40% de SAHS grave, en pacientes de cirugía bariátrica de entre 18 y 65 años, con un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (a pesar de que sólo el 13% de los pacientes estaban diagnosticados antes de el estudio) (49).

En definitiva, aumentar el grado de obesidad se relaciona no sólo con una mayor gravedad, sino con una mayor prevalencia de SAHS (50).

2.1.3.4. OTRAS VARIABLES

La ingesta de alcohol puede provocar depresión respiratoria e hipotonía de los músculos orofaríngeos (51), aumentar el número de apneas y su duración (52) y disminuir la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia (53).

El tabaco tiene un claro efecto irritativo e inflamatorio en la vía aérea superior, y aunque diferentes estudios establecen cierta asociación entre el hábito tabáquico como factor de riesgo en el desarrollo del SAHS y en su severidad (54,55), no hay ninguno que demuestre de forma definitiva su vinculación ni su

efecto durante el hábito ni después de su abandono. Aunque hay vías fisiopatológicas que permiten pensar en una potencial asociación entre el tabaco y el SAHS, estas discrepancias demuestran que aunque así fuera, esta asociación no tendría mucho peso en la fisiopatología del SAHS (284). Tampoco pudo ser demostrada dicha vinculación en un estudio americano sobre 4.991 participantes, donde se identificó un mayor porcentaje de SAHS en no fumadores (56).

La administración de sedantes, barbitúricos e hipnóticos empleados, entre otras cosas, para paliar la dificultad en alcanzar un sueño reparador y la ansiedad consecuente, cuando se utilizan en pacientes con SAHS pueden exacerbar la hipoxemia nocturna. Estos medicamentos están contraindicados en personas con SAHS grave (57).

La posición en decúbito supino, acompañada de condiciones en las que pueda producirse retención de líquido como consecuencia de afectaciones cardíacas, frecuentemente asociadas, puede contribuir a edematizar los tejidos blandos de cuello y faringe y favorecer el estrechamiento y colapso de la vía aérea superior (58).

Respecto a los factores genéticos y anatómicos, pueden favorecer la aparición de apneas en contextos en que se produzca cualquier disminución del espacio de la vía aérea superior. Por ejemplo: retracción de la mandíbula inferior, posicionamiento inferior del hioides, macroglosia o hipertrofia amigdalal, contribuyen a aumentar de forma significativa el riesgo de SAHS, debido a que la presión negativa faríngea es mayor, lo que predispone al colapso de la vía aérea durante el sueño (59). Muchos estudios han demostrado anomalías craneomandibulares significativas en pacientes con SAHS, relacionadas con la raza (60). Los asiáticos y los africanos tienen mayor predisposición al SAHS, por tener el maxilar y la mandíbula de menor tamaño con tendencia a adquirir una posición posterior en el primer caso y una lengua de mayor tamaño y el paladar blando en el segundo (61).

Para finalizar, la obstrucción nasal durante el día, además de disminuir el flujo, es un posible factor de riesgo independiente en el SAHS (62), aunque otros estudios no han evidenciado su relación con la gravedad (63).

2.1.4. FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS

La fisiopatología del SAHS no está claramente establecida, presentando un carácter complejo y multifactorial, en el que van a participar factores anatómicos, musculares y neurológicos en la colapsabilidad de la vía aérea superior (9).

Para que se mantenga permeable la vía aérea superior, ha de producirse un equilibrio entre los elementos que promueven el colapso (elementos anatómicos y presión negativa intraluminal, generada por el diafragma y los músculos intercostales al inspirar) y aquellos que se oponen (músculos dilatadores de la faringe). En condiciones de normalidad, durante la vigilia, esta presión es negativa, haciéndose menos negativa durante el sueño. Sin embargo, en los pacientes con SAHS esta presión se hace aún menos negativa, superando la presión crítica de colapso faríngeo (64).

Son diversos los motivos que pueden intervenir en su producción, clasificándose en factores anatómicos, musculares y neurológicos (10):

2.1.4.1. FACTORES ANATÓMICOS

El estrechamiento en las vías aéreas superiores por diferentes causas (hipertrofia de las amígdalas, macroglosia, retracción mandibular, cuello corto o ancho, obesidad, volumen pulmonar), contribuye al colapso orofaríngeo.

Por un lado, la estabilidad en la orofaringe depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, que se activan con cada inspiración de forma rítmica, las estructuras rígidas y dinámicas de la nariz brindan un soporte importante y si sufren modificaciones puede generarse obstrucción.

La pared faríngea lateral y el paladar blando no tienen soportes rígidos y por lo tanto con mayor frecuencia se colapsan, al igual que la lengua y la epiglotis, que pueden presentar grados de colapsabilidad importantes y predisponer al SAHS en caso de disfunción.

La faringe es una importante estructura que representa la porción más dinámica del tracto respiratorio superior, cuyas alteraciones (hipertrofia adenoidea, atresia de coanas, tumores de origen linfóide, malformaciones craneofaciales,...) pueden dar origen a diferentes tipos de obstrucción.

La laringe tiene un esqueleto cartilaginoso que le proporciona la rigidez suficiente para mantener la permeabilidad, excepto cuando existe algún componente obstructivo.

Asimismo el volumen pulmonar del individuo se encuentra asociado de forma mecánica, colapsando más fácilmente su vía aérea cuando el volumen pulmonar es pequeño (o cuando está disminuido) (65).

2.1.4.2. FACTORES MUSCULARES

Por su parte, el tono muscular disminuye durante el sueño y por lo tanto reduce la actividad de las vías aéreas superiores. Tiene lugar una disminución de la actividad de los músculos dilatadores, especialmente el geniogloso, manteniéndose la actividad diafragmática, lo que va a contribuir al colapso de la vía aérea superior.

2.1.4.3. FACTORES NEUROLÓGICOS

Durante la vigilia, la hipofaringe se mantiene permeable debido al soporte de los músculos dilatadores y en la fase del sueño se reduce la actividad muscular y la vía aérea disminuye su diámetro, pudiendo llegar a colapsarse como consecuencia de la inestabilidad del sistema de control respiratorio.

Cuando el estímulo neurológico respiratorio central aumenta o disminuye, la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior se ve modificada, de forma que si desciende se asocia a la reducción de la actividad de los músculos dilatadores, al aumento de la resistencia y a la predisposición al colapso.

Si el impulso central no es suficiente para dilatar la vía aérea se activa la corteza cerebral, que si acontece de forma repetida se traduce en un fraccionamiento del sueño (microdespertar), sueño poco reparador y somnolencia diurna. Después del despertar o microdespertar, se incrementa el tono de la musculatura estriada, se reinicia el paso de aire y cesa la apnea.

La presión negativa al final de la apnea obstructiva es muy elevada, lo que permite la entrada de gran cantidad de aire (fase hiperpneica), produciéndose el intercambio gaseoso rápidamente. Los individuos con bajo umbral de despertar se pueden alertar incluso antes de que los músculos dilatadores lleguen a reabrir la vía aérea (69).

Si la concentración de dióxido de carbono en sangre cae por debajo del umbral de apnea, el sistema nervioso central lo interpreta como una hiperventilación y responde generando una apnea central.

Sorprendentemente los pacientes con SAHS experimentan poco o ningún problema con la respiración o la permeabilidad de las vías respiratorias cuando están despiertos. De hecho, la mayoría de pacientes durante las horas de vigilia son capaces de regular la ventilación alveolar y los gases arteriales, con variaciones muy pequeñas respecto a la normalidad (66).

2.1.5. SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA AL SAHS

La sintomatología referida por los pacientes con SAHS es muy variable, y va a depender fundamentalmente de la hipoxia intermitente, de la desestructuración o fragmentación del sueño y del colapso de la vía aérea por las apneas e hipopneas (figura 1 Principales signos y síntomas asociados al SAHS). Los síntomas pueden aparecer tanto en vigila como durante el sueño, y entre estos se incluye la tríada clínica principal (67):

- Ronquido: atribuido a la vibración de los tejidos blandos de la vía aérea superior, como consecuencia del colapso de ésta. Aunque es el síntoma con mayor sensibilidad, su ausencia hace poco probable el diagnóstico. La prevalencia del ronquido es elevada tanto en hombres como en mujeres en la población general, por lo que la presencia de este síntoma per se no es patognomónico de SAHS, ni exige una prueba diagnóstica para descartarlo.
- Apneas presenciadas: frecuentemente relatadas por el compañero de cama, es el síntoma de mayor especificidad, máxime si son reiterativas durante la misma noche y si se prolongan en el tiempo.
- Hipersomnia diurna: se trata de un síntoma poco específico y poco sensible, pero muy común y característico del SAHS, que se relaciona con su gravedad clínica. Si aparece sin otras circunstancias que la justifiquen, aun en ausencia de otros síntomas o signos, sería necesario realizar un estudio de sueño diagnóstico (67).

Otros síntomas frecuentemente relacionados son:

- Interrupción del sueño, que conlleva un sueño no reparador y somnolencia diurna.
- Episodios de asfixia nocturnos, que pueden inducir alteraciones cardiovasculares, como consecuencia de los episodios apneicos.
- Trastornos de ánimo e irritabilidad, que pueden cursar con cuadros depresivos con mala respuesta al tratamiento.
- Incoordinación motora y fatigabilidad matutina, secundarios a la fragmentación del sueño.
- Pérdida de memoria y falta de concentración, referido por el paciente, afectando su actividad diaria.
- Cefalea matutina, debida a la alteración en el intercambio de oxígeno.
- Somniloquia, que suele asociarse a apnea si se produce en adultos.

- Sequedad orofaríngea, por la pérdida de agua del paladar blando debido a los ronquidos y a las apneas.
- Nicturia.

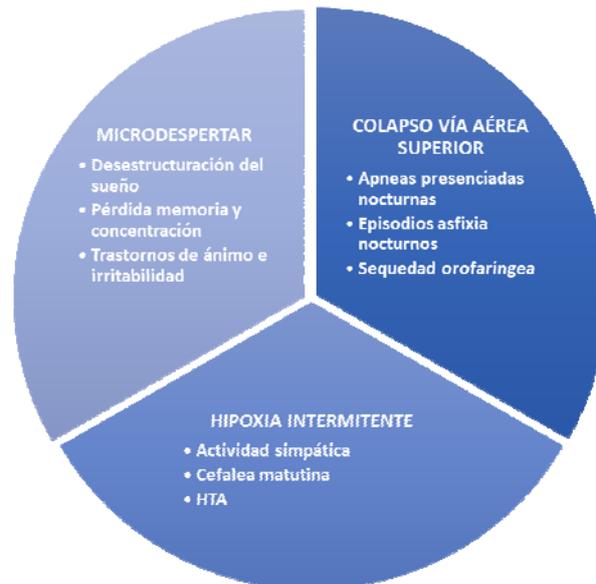


Figura 1. Principales signos y síntomas asociados al SAHS

2.1.6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos del SAHS requieren habitualmente de una sospecha clínica basada en la presencia de síntomas y una confirmación diagnóstica que se realiza mediante estudios del sueño. La expresión del SAHS es muy variable, desencadenándose en algunos pacientes un IAH elevado y excesiva somnolencia diurna, con o sin complicaciones, de acuerdo con la definición clásica, mientras que en ocasiones, pueden darse complicaciones sin síntomas, o exclusivamente un IAH elevado.

En todo caso, y a pesar de la complejidad a la hora de establecer la línea fronteriza de diagnóstico y tratamiento, la definición de SAHS debe estar basada, prioritariamente, en la objetivación de un IAH anormal, de acuerdo a las indicaciones de la AASM (8), que publicó en 2017 una guía actualizada de buenas prácticas en la atención clínica del SAHS y establece entre otras cosas la base para un diagnóstico apropiado. Entre sus recomendaciones se determina que las pruebas (PSG, PR) deben ser realizadas junto a una evaluación integral del sueño y seguimiento adecuado del paciente, y por lo tanto se tienen que

complementar con una historia clínica completa, que incluya el examen físico de los sistemas respiratorio, cardiovascular y neurológico.

Con respecto a la exploración física de los pacientes con sospecha de SAHS (68), se recomienda valorar determinados factores antropométricos como el IMC, distribución de la grasa corporal, perímetro cervical, alteraciones anatómicas maxilofaciales, cuello ancho y corto, y la cavidad oral (amígdalas, macroglosia,...), factores que contribuyen al estrechamiento de la tráquea y obstrucción de la vía respiratoria y prestar especial atención a los ronquidos, a las apneas observadas, a la asfixia nocturna, a la inquietud y a la somnolencia excesiva, además de considerar factores como la Hipertensión Arterial (HTA), Accidente Cerebro Vascular (ACV) e Insuficiencia Cardíaca (IC).

Entre otras indicaciones, en relación con los mecanismos para el diagnóstico la AASM establece con un fuerte nivel de recomendación:

- Que los cuestionarios y los algoritmos de predicción no deben utilizarse en el diagnóstico de esta patología, sino que serán la PSG o la PR las herramientas diagnósticas en adultos, cuando presenten signos y síntomas que indiquen riesgo de SAHS.
- En los casos en que una única prueba con PR resulte negativa o inconcluyente, se realizará una PSG para confirmar o descartar el diagnóstico.
- En pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria, debilidad de musculatura respiratoria de origen neuromuscular, hipoventilación o sospecha de apnea relacionada con hipoventilación, uso crónico de medicamentos opioides, antecedentes de ACV o insomnio grave, se utilizará la PSG como método diagnóstico de elección.

Entre las pruebas diagnósticas para el estudio del sueño, la American Sleep Disorders Association (ASDA) (69), alude a dos fundamentalmente en el diagnóstico del SAHS:

2.1.6.1. POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA VIGILADA

Se trata del método recomendado para realizar la confirmación del diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS (70–73). Consiste en registrar simultáneamente variables neurofisiológicas y respiratorias, que permiten valorar la cantidad y la calidad del sueño, e identificar aquellos eventos respiratorios, así como su efecto cardiorrespiratorio y neurofisiológico. Constituye el método de referencia, siendo sus limitaciones su complejidad y escasa accesibilidad.

Se basa en el registro de la actividad eléctrica de señales biológicas, procedentes de diversas partes del cuerpo: electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), y electromiograma (EMG). En el caso de señales que no emiten actividad eléctrica como son el esfuerzo respiratorio, flujo aéreo, ronquido, etc., se utilizan transductores para convertir estas señales en un potencial eléctrico.

Esta prueba se lleva a cabo de forma vigilada en un laboratorio de sueño que debe contar con una serie de requisitos específicos tales como condiciones de aislamiento acústico o control de temperatura. Se efectúa en horario nocturno, realizando un registro no inferior a seis horas y media, de las que al menos tres horas han de ser de sueño efectivo. Un correcto registro de las señales es el aspecto más importante de una PSG para un adecuado análisis e interpretación de los estudios.

Para recoger e interpretar convenientemente las señales es necesario conocer bien las características de los sensores, amplificadores, derivaciones y montajes que se utilicen. Generalmente se emplean un mínimo de doce canales para realizar un registro continuo de ECG, EEG, EOG, EMG, flujo oronasal, movimientos toracoabdominales, posición corporal, ruido laringotraqueal, saturación arterial de oxígeno y registro con video (74).

En el registro de las variables neurofisiológicas, la colocación de los electrodos y sensores suele comenzar por el registro de EEG. Para el registro del EOG se colocan dos electrodos, a un centímetro por encima del ángulo externo del ojo derecho y a otro por debajo del ángulo externo del ojo izquierdo. Para el tono muscular mediante EMG se colocan tres electrodos submentonianos: uno en la línea media, un centímetro por encima del borde inferior de la mandíbula, el segundo dos centímetros debajo del borde inferior de la mandíbula y a dos centímetros hacia la derecha de la línea media, y el tercero, dos centímetros debajo del borde inferior de la mandíbula a dos centímetros hacia la izquierda de la línea media. Una vez colocados estos electrodos de superficie, se procede a colocar las bandas torácicas y abdominales para obtener las curvas de los movimientos respiratorios. El registro de los movimientos toracoabdominales es importante, puesto que ayuda a diferenciar si un evento respiratorio es de origen obstructivo o central y se puede estimar el volumen de aire movilizado. Posteriormente con el paciente acostado se colocan los sensores para medir el flujo oronasal (termistor y sonda de presión) y poder detectar las apneas e hipopneas características del SAHS.

La saturación arterial de oxígeno se mide mediante un pulsioxímetro que permite medir la oximetría percutánea y que se basa en las variaciones de color que experimenta la sangre según la saturación de la oxihemoglobina mediante una célula fotoeléctrica que suele colocarse en el dedo índice.

Hay otra serie de variables que pueden incluirse en las mediciones de la PSG como el ronquido, con un micrófono que se coloca en la parte lateral del cuello; el EMG tibial, que detecta los movimientos de las piernas; el sensor de posición, con un dispositivo que se coloca habitualmente en las bandas toracoabdominales e informa sobre la posición del paciente o incluso la determinación de la presión esofágica o del tiempo del tránsito del pulso, desde la apertura de la válvula aórtica hasta la periferia, que se alarga cuando se produce un incremento en el esfuerzo respiratorio (75).

El análisis conjunto de estas señales y parámetros obtenidos permite establecer la estructura del sueño, la presencia de los eventos respiratorios y sus posibles consecuencias.

2.1.6.2. POLIGRAFÍA RESPIRATORIA

La PR consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas, sin evaluar los parámetros neurofisiológicos. Dentro de los supuestos contemplados su uso en el estudio de sueño puede ser aceptable para el abordaje diagnóstico del SAHS. Precisa un mínimo de cuatro canales: saturación de oxígeno, dos canales de esfuerzo respiratorio o un canal de esfuerzo respiratorio y un canal de flujo aéreo. Puede realizarse de forma vigilada o no vigilada.

En cuanto a la definición de eventos respiratorios en la PR, se usan los mismos criterios que para la PSG, aunque en el caso de la hipopnea, tan solo se puede definir cuando existe una reducción apreciable del flujo aéreo, acompañada de una desaturación, sin poder tener en cuenta la existencia de un arousal acompañante (aparición de ondas alpha en el EEG durante unos segundos, que puede producir el cambio a una fase de sueño más superficial, aunque no necesariamente a vigilia), al no existir registros neurofisiológicos.

Como mínimo estos equipos deben registrar el flujo de aire, el esfuerzo respiratorio y la oxigenación de la sangre (76). El sensor que utiliza para detectar la apnea es un sensor térmico oronasal (el más habitual) y para detectar la hipopnea un sensor de presión. La falta de registro neurofisiológico es también el motivo por el que se ha de estimar el IAH utilizando el tiempo total de registro y no de sueño efectivo. De hecho,

aunque se equipare lo que se calcula es el índice de disturbios respiratorios o IDR, y por lo tanto puede infravalorar ciertos resultados, sobre todo en los casos de menor gravedad (75).

Un problema relevante de las PR tanto si se realizan en el domicilio como en el laboratorio, es el relacionado con la validación del equipo. Según algunos estudios las sensibilidades y especificidades oscilan entre el 30% y el 100%, en función de los equipos. Se pueden obtener gráficos del registro con diferentes medidas de tiempo, que permiten hacernos una idea del patrón respiratorio del paciente de una forma más global, aunque se estima que alrededor de un 11- 15% de los estudios realizados en estas condiciones deben repetirse (75).

2.1.6.3. VENTAJAS Y LIMITACIONES

Si bien el procedimiento diagnóstico recomendado para el SAHS es la PSG, no se puede obviar que se trata de una prueba compleja que precisa de una infraestructura específica y la presencia de profesionales especializados. Por eso, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas que tienen en cuenta la menor disponibilidad, mayores costes y complejidad de la PSG, valoran la pertinencia de utilizar la PR en función del grado de sospecha diagnóstica en el paciente, los hallazgos de otros síntomas relacionados con trastornos del sueño, comorbilidad asociada, etc., al resultar una prueba más simple y barata que permite llegar a una mayor parte de la población (77–79). En la tabla 1. se resumen las principales ventajas y limitaciones.

	PR	PSG
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> Equipos más sencillos Mayor accesibilidad Menor coste Menor tiempo de preparación y de validación Se puede utilizar en el domicilio del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> Medición fisiológica más precisa Criterios de valoración clínicos específicos (latencia al inicio del sueño, latencia de sueño desincronizado o fase REM-Rapid eye movement, eficiencia del sueño, despertar cerebral,...) Diagnóstico preciso de determinados trastornos del sueño, no solo SAHS
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> No registran la fisiología del sueño Mayor susceptibilidad a la pérdida de datos Se utiliza el IDR, que se basa en las horas de registro, no de sueño efectivo Requieren estudios de validación, que deben realizarse en laboratorios del sueño (si es negativo o inconcluyente, realizar PSG) Solo permite diagnosticar SAHS Equipos heterogéneos 	<ul style="list-style-type: none"> Equipos más complejos Requiere competencias técnicas especializadas Exige mucho tiempo y personal Menor disponibilidad y mayor coste Efectos negativos en laboratorio, no es el entorno habitual del paciente Equipos heterogéneos

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la PR y de la PSG

2.1.7. COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

Son muchos los efectos que se relacionan con este síndrome en diferentes sistemas del organismo y numerosos los esfuerzos para establecer las consecuencias que a largo plazo pueden desarrollarse. Entre las posibles implicaciones del SAHS, algunas ampliamente estudiadas y acreditadas a través de hallazgos e investigaciones diversas, se encuentra el aumento del riesgo cardiovascular, alteraciones relacionadas con el sistema nervioso central y la situación neurocognitiva, alteraciones endocrinas, epilepsia, incremento de somnolencia diurna, riesgo de sufrir accidentes, complicaciones fetales y maternas en embarazadas con SAHS ..., así como su posible vinculación con una patología tan relevante como el cáncer, objeto de estudio de esta tesis. En definitiva, todas ellas situaciones que inducen y favorecen el deterioro de la calidad de vida y la muerte prematura, como se expondrá en las siguientes referencias.

2.1.7.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existen multitud de estudios publicados sobre la correlación existente entre el SAHS y la afectación del sistema cardiovascular, en cuya correspondencia intervienen las alteraciones intermitentes en los gases arteriales por los episodios de apnea e hipopnea, que causan situaciones de hipoxemia e hipercapnia, y originan condiciones de reoxigenación, hipocapnia y fragmentación del sueño. Estos mecanismos estimulan la producción de estrés oxidativo, activación de vías inflamatorias y activación simpática, que conllevan un incremento de la producción de ácidos grasos, adipocinas y disfunción endotelial (64). De hecho, la presencia de un IAH ≥ 15 con o sin síntomas asociados, está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular, que aumenta de forma sustancial en pacientes con un IAH ≥ 30 (3).

La disfunción endotelial, como marcador de daño vascular que precede a la manifestación de la enfermedad vascular, podría ser un importante promotor de eventos cardiovasculares dado que existe una importante correlación, así como con la reducción de la capacidad de reparación endotelial (80,81).

Por otro lado, el óxido nítrico, que es la molécula vasodilatadora más importante sintetizada por el endotelio, se muestra disminuida en pacientes con SAHS (82–84). También el nivel y la actividad de las células precursoras que circulan en sangre con capacidad de diferenciarse en células endoteliales se muestra reducida (85), llegando a asociarse el SAHS leve a una vasodilatación dependiente del endotelio disminuida y el SAHS grave a un mayor deterioro de la función endotelial (86,87).

Así, el SAHS es considerado factor de riesgo para la HTA (88–91), IC (58), arritmias cardíacas (92–94), cardiopatía isquémica (95) o hipertensión pulmonar (96).

La relación entre el SAHS y la HTA es de la que mayor evidencia científica se dispone debido a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), derivado de la hipoxemia intermitente. Diferentes estudios revelaron que existe una clara asociación entre el SAHS y la disfunción endotelial (vasodilatación dependiente de endotelio), incluso en pacientes normotensos (64,82)

En esta línea un estudio prospectivo sobre 709 participantes publicado en el año 2000, describe la asociación entre el SAHS y la presencia de HTA después de cuatro años de seguimiento, concluyendo que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA y morbilidad cardiovascular (88).

Del mismo modo, un estudio observacional del año 2009 en el que examinaba los efectos a largo plazo del SAHS en 98 pacientes afectados por HTA, halló una respuesta beneficiosa al tratamiento con presión positiva de las vías respiratorias (CPAP), mejorando el 71% de los sujetos con HTA resistente. Por el contrario en los casos graves no tratados aumentó de forma significativa las probabilidades de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (89).

De hecho, la Guía para el manejo de la HTA de la Sociedad Europea de cardiología, identifica el SAHS como factor de riesgo cardiovascular y lo sitúa entre otros ampliamente conocidos como los antecedentes familiares, el tabaco, el consumo de sal, de alcohol, la falta de ejercicio físico y un estilo de vida sedentario. Indica expresamente la necesidad de controlar los valores de tensión arterial en estos pacientes de forma continuada y lo circunscribe entre las causas de HTA resistente (90).

La Asociación Americana del corazón, en su programa de educación para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la tensión arterial (91), alude al SAHS como enfermedad de entidad dada su prevalencia, la reconoce como una causa independiente, frecuente y modificable de HTA, y cuantifica en más de la mitad el porcentaje de pacientes con SAHS que lo padecen. Otros estudios hablan de prevalencias algo menores, de en torno al 38% de los hombres y del 44% de mujeres (18).

El impacto del SAHS en la enfermedad cardiovascular está relacionado, en gran parte, con la elevación de la tensión arterial, sin embargo, también se establece el riesgo en el daño miocárdico y vascular, por aumento

en la liberación de catecolaminas, activación de mecanismos inflamatorios, resistencia a la insulina, y disfunción endotelial. Asimismo existen otras afecciones cardiovasculares asociadas como arritmias o infarto agudo de miocardio (IAM) (91).

En el caso de la insuficiencia cardiaca, cuando el sistema cardiovascular está expuesto a hipoxemia intermitente, sufre activación del sistema simpático y aumenta la precarga y poscarga ventricular, y se ponen en marcha una serie de mecanismos inflamatorios, oxidativos y neurohumorales, que pueden favorecer la progresión de la enfermedad, e incluso ser la causa de la patología (58).

Se ha asociado el SAHS grave con una probabilidad de entre 3 a 4 veces superior de presentar arritmias, incluida fibrilación auricular y taquicardia ventricular no sostenida (98,99). Cuando los pacientes con SAHS no recibían tratamiento, tenían una mayor tasa de recidiva de la fibrilación auricular, que se mitigaba mediante el uso de CPAP (94).

En relación con la cardiopatía isquémica, en un estudio prospectivo en 782 pacientes ingresados de forma consecutiva en un hospital con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM), y tras realizarles un estudio del sueño con dispositivos portátiles a todos ellos, el 32,6% presentaba SAHS leve, el 20,4% moderado y el 12,7% grave, por lo que concluían que existe una alta prevalencia de SAHS en pacientes con IAM (95). La disminución en el aporte de oxígeno al miocardio empeora la función diastólica y sistólica y favorece la isquemia miocárdica, las arritmias y la disfunción endotelial, y la hipocapnia secundaria puede tener efectos vasoconstrictores en las arterias coronarias.

En todo caso, el hecho de que un paciente sufra determinada patología cardiovascular y SAHS, no implica necesariamente causalidad dado que concurren infinidad de factores confusores, principalmente la obesidad, que además de ser una situación muy prevalente en estos pacientes, tiene consecuencias cardiovasculares similares (97).

2.1.7.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El efecto sobre el deterioro cognitivo se conoce desde hace tiempo. En los años 80 ya se había descrito la asociación entre SAHS y la epilepsia, relación que parece ser más fuerte en adultos que presentan epilepsia de reciente inicio (98–100). Se estima que la prevalencia de SAHS entre las personas con epilepsia puede variar entre el 10% y 45% (99) y el control de las crisis mejora con un tratamiento adecuado del SAHS (100).

También tiene consecuencias como la hipersomnolencia, la fatiga (101) y cada vez cobra más fuerza la relación con el ACV (102,103). Existe una mayor incidencia de ACV, independientemente de otros factores, en pacientes con SAHS moderado y grave ($IAH \geq 15$), que se relaciona con la hipoxemia intermitente y la estimulación simpática y su influencia en la vasorregulación cerebral, la aterogénesis y la fibrilación auricular (104,105). Se alude a una prevalencia de SAHS en pacientes con ACV o hemorrágico que alcanza el 72% en el leve-moderado y el 38% en el grave (106).

En 2008 un estudio concluyó que de los 132 pacientes en seguimiento por un ACV, se dio un aumento del 75% en el riesgo de muerte temprana en aquellas situaciones en que los pacientes que habían sobrevivido al evento tenían SAHS grave, frente a aquellos que no lo tenían (107).

2.1.7.3. SISTEMA ENDOCRINO

El SAHS también parece ser un factor de riesgo independiente para la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes, asociándose altas prevalencias en población diabética (108,109). Una investigación sobre 2.656 individuos mostró que aquellos con SAHS moderado y grave tenían más probabilidades de tener un nivel elevado de glucosa en ayunas, y que esta asociación significativa con la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina puede ser factor causal de diabetes mellitus tipo 2 (110).

De manera similar, en 2005 se publicaron los resultados obtenidos sobre 1.387 pacientes de la cohorte de Wisconsin, que revelaban que aquellos pacientes con SAHS moderado y grave eran dos veces más propensos a sufrir diabetes (108).

2.1.7.4. CÁNCER

La potencial vinculación del SAHS con el cáncer ha generado un amplio interés en los últimos años y es objeto de estudio de este trabajo. Ya en 2007 Abrams planteó que la reoxigenación y la producción de radicales libres de oxígeno, en correspondencia a la hipoxia intermitente podía relacionarse con la biología tumoral (111). Por lo tanto, y dada esta analogía, relacionaba el bajo nivel de oxígeno sanguíneo con un incremento de la carcinogénesis, así como con la progresión tumoral.

Los estudios en este campo no han parado de crecer, aunque los resultados siguen sin ser concluyentes. A través de este trabajo se pretende ahondar en el estudio de esta relación de la que se hablará ampliamente.

2.1.7.5. ACCIDENTES DE TRÁFICO

La evidencia entre la relación del SAHS y el incremento de las posibilidades de sufrir o provocar accidentes con vehículos de motor (112), merece un apartado diferenciado por todas las implicaciones que se pueden contemplar, especialmente en el ámbito de la prevención de posibles daños a terceros, que supone una de las principales causas de mortalidad en sujetos jóvenes y de discapacidad de grandes consecuencias.

Dado que existe una relación evidente entre la somnolencia diurna y un porcentaje importante de los accidentes de tráfico, se calcula que está relacionada con al menos un 2,5% de los accidentes mortales y un 2% de los accidentes no mortales, es importante descartar como origen el SAHS, que es la enfermedad tratable más relacionada con accidentes de tráfico (113).

Por ese motivo se han publicado recomendaciones para los conductores profesionales en los que se sospeche la presencia de SAHS. Entre las indicaciones realizadas se encuentra la obligación de ser evaluados por un especialista en sueño y en el caso de no realizar una adecuada adherencia al tratamiento o experimentar somnolencia excesiva mientras conduce, no emitir la autorización preceptiva para estos (114,115).

2.1.7.6. COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

En términos asistenciales, el SAHS también se relaciona con complicaciones perioperatorias que incluyen intubaciones difíciles (116), depresiones respiratorias exageradas de anestésicos y analgésicos (117), reintubaciones postoperatorias aumentadas (118), arritmias cardíacas (119) y estancias hospitalarias más largas (118).

Por todo esto, la Sociedad Estadounidense de Anestesiología recomienda desde hace años la identificación temprana y la preparación adecuada para el manejo perioperatorio de pacientes con SAHS o sospecha del síndrome (120).

2.2. CÁNCER

2.2.1. CONCEPTO

El cáncer es un término que engloba un conjunto de patologías que difieren por su localización, histología, y cambios moleculares, entre otros, lo que hace que tengan unos criterios diagnósticos, pronósticos y tratamientos diferentes. De forma simplificada y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (121), podemos decir que su origen se debe a mutaciones sucesivas que provocan la transformación de células normales en células tumorales, en un proceso de varias etapas que se acumulan en una célula determinada en respuesta a distintos microambientes, y que se descifra de distintos modos, desde una lesión precancerosa a un tumor maligno.

Las células cancerígenas se pueden organizar jerárquicamente de acuerdo con su potencial tumorigénico y acabar traducéndose en el fenotipo del tumor primario y origen de la enfermedad neoplásica. Por lo tanto, el cáncer no es una única enfermedad, sino que se manifiesta en numerosos subtipos, cada uno con sus propias características histopatológicas y biológicas, si bien todos ellos tienen como rasgo común la proliferación celular anormal. Estas células cancerígenas pueden diseminarse a su vez a zonas distantes, provocando lo que se denomina metástasis, cuestión transcendental si se tiene en cuenta que suponen el 90% de las muertes relacionadas (122).

Los aspectos más estudiados de la biología del cáncer son las mutaciones genéticas subyacentes en la formación del tumor primario, pero éstas no son los únicos determinantes. Las células que forman un tumor proceden de una célula normal de origen, que expresó una diferenciación antes del inicio de la tumorigénesis producto de alteraciones también en el epigenoma, que ocurren durante su desarrollo normal. Los epigenomas desempeñan un papel principal en la transcripción celular y desarrollo de enfermedades, y en el caso del cáncer, además de un papel central en la iniciación y su progresión, las modificaciones epigenéticas pueden jugar un papel más sutil mediante la determinación de la capacidad de una célula para responder a un microambiente (123).

Es necesario comprender la biología del cáncer, su metabolismo celular y la fisiopatología básica que contribuye a la transformación y progresión tumoral. Esto precisa definir las vías que limitan la progresión de la enfermedad y la especificidad metabólica en las células malignas (124), de forma que se comprenda la

heterogeneidad del origen de las células cancerígenas, en el nivel genético y epigenético, y puedan así ser abordados los factores involucrados.

2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, la segunda a nivel mundial según cifras de la OMS (121), a pesar de los avances médicos logrados en las últimas décadas. Fue responsable de unos 9,6 millones de muertes en el mundo en 2018, lo que significa que causó 1 de cada 6, afectando a ambos sexos y a todos los grupos de edad. A nivel mundial, el cáncer de pulmón y de mama fueron los más frecuentes para la población general, seguido del colorrectal y del de próstata. Si hablamos de los que causaron mayor número de muertes, se situó en primer lugar el cáncer de pulmón (1,76 millones de fallecidos), colon-recto (862.000), gástrico (783.000), hepático (782.000) y mama (627.000).

En España, la estimación de la OMS por frecuencia (125), sitúa en primer lugar el cáncer de colon y recto, seguido del de próstata, pulmón, mama, y vejiga urinaria. Por género, en los hombres, los cuatro cánceres más comunes son los de próstata (22,4%), colon-recto (16,6%), pulmón (15,1%) y vejiga urinaria (11,7%) y en mujeres los de mama (28%), colon-recto (16,9%), cuerpo uterino (6,2%) y pulmón (6%).

Si hablamos de cifras absolutas, un informe publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (126), que recoge datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer, tomando en consideración los datos proporcionados por diferentes registros del año 2012 en España y haciendo una proyección del año 2016 (hay que tener en cuenta que se tarda años en disponer de cifras definitivas de los registros existentes, y que no comprenden el total de la población), calcula una incidencia de 215.534 durante ese año, 128.550 hombres y 86.984 mujeres, y en su predicción para 2020 estima 246.713 diagnósticos nuevos, 148.998 en hombres y 97.715 en mujeres, lo que supondría un incremento del 14,5% en un transcurso de ocho años.

Según la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN) (127), las cifras superarían estas previsiones, ponderando en 2014 el número total de casos en 241.284 (145.813 en hombres y 95.471 en mujeres) y en 2015 en 248.000, 149.000 en hombres y 99.000 en mujeres. Por tipología tumoral, el tumor de colon-recto supone 39.553 casos incidentes y le siguen el cáncer de próstata con 32.641, el de pulmón con 27.859, el de mama con 26.354 y el cáncer de vejiga urinaria con 20.254.

La última publicación de la SEOM (128), habla de un incremento en el número de casos nuevos de aproximadamente el 70% en las próximas décadas, pudiendo alcanzar 24 millones de casos a nivel mundial en el año 2035.

Refiriéndonos a Castilla y León, según la “Estrategia Regional de Atención al Paciente Oncológico en Castilla y León”, enmarcado en el IV Plan de Salud (129), se registran unos 16.500 casos nuevos de cáncer anuales en adultos. En el año 2014 acontecieron 16.827 casos y unos 50 casos de tumores infantiles, y en año 2016 fueron responsables de 7.857 muertes (4.769 hombres y 3.088 mujeres), lo que supuso el 28% sobre el total.

2.2.2.1. REGISTROS DE CÁNCER

Dada la magnitud del problema, los distintos gobiernos, poderes públicos, agencias y sociedades científicas participan en distintos ámbitos de investigación y publican periódicamente información recogida a través de los registros de cáncer, que son fundamentales para el conocimiento de la enfermedad y desempeñan un papel muy importante en la investigación de las causas, permiten identificar patrones y tendencias, y comprenden un elemento esencial en el seguimiento de las estrategias de control de la enfermedad.

A nivel mundial, merece especial atención la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS o International Agency for Research on Cancer (IARC), que se constituyó en 1965 gracias a un proyecto científico francés y su propósito ha sido siempre profundizar en el estudio de la enfermedad y su epidemiología. La agencia establece líneas de investigación en distintas regiones del mundo, influye en las políticas de actuación, y efectúa recomendaciones para ser conocidas e implementadas (130). La IARC cuenta en la actualidad con 21 países miembros, España entre ellos, y permite conocer la distribución del cáncer y su epidemiología de forma gráfica y representativa. Dispone de una base de datos de los cinco continentes sobre la incidencia de cáncer en una amplio número de ubicaciones geográficas en todo el mundo (CI5 I-X: Incidencia de cáncer en cinco continentes) (131), y de registros individuales que presentan tasas de incidencia, según sexo, grupo de edad y localización geográfica, que proporciona información comparable, convirtiéndose en una de las fuentes de referencia de datos sobre la incidencia internacional del cáncer.

La IARC dispone del Observatorio Mundial del Cáncer o Global Cancer Observatory (GCO), que es una plataforma interactiva que presenta estadísticas globales. La plataforma se centra en la visualización de

indicadores utilizando datos de la IARC, de la incidencia del cáncer en cinco continentes, de la incidencia internacional del cáncer infantil y de supervivencia en África, Asia, el Caribe y Centroamérica, aunque se debe tener cuidado al interpretar alguno de los datos, por la posible merma en la calidad y cobertura de los países menos desarrollados (132).

La Asociación Internacional de Registros de Cáncer o International Association of Cancer Registries (IACR), se fundó posteriormente en 1966, como una sociedad dedicada a fomentar las actividades de registro en todo el mundo, para garantizar que este sea correcto, que los datos recopilados estén completos y puedan usarse para efectuar comparaciones válidas y para fomentar el intercambio de información a nivel internacional (133). Se trata de una organización no gubernamental que mantiene relaciones oficiales con la OMS desde 1979 y entre sus fuentes figuran 17 registros de cáncer españoles: Tarragona, Murcia, registro de cáncer infantil de la Comunitat Valenciana, Gerona, Mallorca, Asturias, La Rioja, Zaragoza, Navarra, registro de cáncer multicéntrico español de leucemia, País Vasco, Cuenca, Granada, Cantabria, Albacete, Canarias y registro español de tumores infantiles (134).

En EE. UU., el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales o National Cancer Institute dispone del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), que proporciona información estadística entre los estadounidenses. Recopila datos que cubren aproximadamente el 35% de la población e incluye casos diagnosticados a partir de 1975. Los registros SEER reúnen información demográfica del paciente, de la localización, morfología y etapa del tumor primario en el momento del diagnóstico y realizan un seguimiento con los pacientes para determinar su estado vital (135).

En Europa, la Red Europea de Registros de Cáncer o European Network of Cancer Registries (ENCR), funciona desde 1990 y promueve la colaboración entre los registros de cáncer, define estándares de recopilación de datos, y difunde regularmente información sobre la incidencia y la mortalidad en el ámbito europeo. Se estableció en el marco del programa “Europa contra el cáncer” de la Comisión Europea, por iniciativa, entre otros, de la IARC y de la IACR (136). Entre sus objetivos se encuentran mejorar la calidad, la comparabilidad y la disponibilidad de los datos de incidencia mediante la creación de una base de datos en la Unión Europea, y promover el uso de registros, la planificación de la atención médica y la investigación.

También en Europa, el Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer o European Cancer Information System (ECIS), es una herramienta de la Comisión Europea de reciente creación, para, entre otros fines,



monitorizar la situación del cáncer y sus tendencias a lo largo del tiempo en las regiones de Europa, evaluar la magnitud y su evolución futura, y establecer una base de referencia para la investigación epidemiológica. Su web permite acceder y visualizar distintos indicadores que se nutren de los registros de cáncer de toda Europa (137). Consta de tres áreas principales, con información sobre las estimaciones nacionales de incidencia y mortalidad, indicadores históricos de incidencia y mortalidad y estimación de supervivencia (138).

En España, REDECAN, es un órgano cooperativo de los distintos registros de nuestro país y uno de los principales elementos del sistema de información del cáncer desde que se creó a finales de 2010. Su objetivo es recopilar y disponer de información sobre la incidencia, supervivencia y prevalencia del cáncer, asegurando una base de datos de calidad (139). En la actualidad, figuran entre sus miembros los registros de Granada, Murcia, Albacete, Cuenca, Castellón, Mallorca, Tarragona, Gerona, Navarra, La Rioja, Asturias, Las Palmas de Gran Canaria, Tenerife, Ciudad Real, País Vasco, Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana, Registro Español de Tumores Infantiles, y desde 2013 el de Castilla y León como miembro observador (140).

Mención especial merece el Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León (RECA), por su vinculación con este estudio. A través del Decreto 122/2002, de 7 de noviembre (141), se aprobó la Estrategia Regional contra el Cáncer 2002-2004, donde ya se hablaba de la necesidad de mejora de los sistemas de información y de registro mediante la creación del RECA. Ya existían en la Comunidad algunos registros poblacionales de cánceres ginecológicos y de mama, otros registros hospitalarios de tumores e incluso algunos registros en el ámbito de la de Atención Primaria, como el registro de incidencia y mortalidad por cáncer en Medicina General. Pero todavía no se disponía de un único sistema informatizado de registro de cáncer, que permitiera recoger de manera normalizada y continuada toda la información de los casos en Castilla y León.

En el año 2005, la Orden SAN/205/2005 de 8 de febrero (142), desarrolla RECA con el objetivo de recopilar toda la información posible de los casos de cáncer y disponer así de un sistema de información epidemiológica dinámico sobre esta patología. En este registro se incluyen los tumores malignos incidentes según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), del año en estudio de la población residente en Castilla y León. Asimismo, registran los casos procedentes de los certificados de defunción o del Registro de Mortalidad de Castilla y León, cuando no han encontrado información en ninguna de las otras fuentes. Por el contrario, no registran los tumores de comportamiento incierto

(benigno o maligno) o con malignidad límite, así como las recidivas de los tumores malignos y las metástasis de un cáncer primario conocido.

La principal fuente de datos de RECA son los registros hospitalarios públicos y privados de tumores, donde existe un profesional sanitario responsable de tratar y remitir esta información. A esto se añaden las notificaciones médicas y de cualquier institución que lleve a cabo el diagnóstico o el seguimiento de la patología, identificaciones del Registro de Mortalidad de Castilla y León o cualquier dato recabado del Sistema Nacional de Salud aunque sea externo al propio de la Comunidad.

Se constituyó en 2005 (143) en las provincias de León, Soria y Valladolid, para seguir una implantación paulatina, hasta que en 2010 cubría todas las áreas de la Comunidad, lo que se traduce en una cobertura de 2.472.052 habitantes (144). La información referida a la provincia de Valladolid dispone de datos desde el año 2004 (143).

Su página web se enmarca en el portal de la Sanidad Pública de Castilla y León, en el apartado de información epidemiológica y desde ahí se realiza la codificación y el procesamiento de casos. Permite realizar consultas públicas abiertas, donde se puede observar toda la información acerca del número de tumores incidentes por año de diagnóstico, tipología tumoral y proporción sobre el total, en función de la provincia y del sexo, generando informes automáticos, pero sin referirlos a la población expuesta, es decir sólo proporciona cifras absolutas.

2.2.2.2. TASAS DE INCIDENCIA

Conceptualmente la tasa de incidencia se define como el número de casos nuevos de una enfermedad u otra condición de salud dividido por la población en riesgo (población expuesta) en un lugar específico y durante un período determinado. De esta forma se puede deducir la probabilidad de que un individuo perteneciente a esa población expuesta se vea afectado por la enfermedad analizada en un intervalo de tiempo. En términos epidemiológicos esto se denomina riesgo o probabilidad de cambio de estado a enfermedad en esa población durante un intervalo dado (145).

Siendo la enfermedad de interés el cáncer, pesar de todo el volumen de información al que podemos acceder a través de los registros, para poder llevar a cabo comparaciones entre poblaciones es necesario conocer cifras relativas, tasas de incidencia, que en este trabajo estarán referidas a cada 100.000 expuestos.

La tasa bruta es el número de cánceres observados durante un período de tiempo, por el número de personas en la población en riesgo, expresado como una tasa anual por cada 100.000 personas expuestas. De esta forma se relativiza el número de casos de cáncer al ponerlos en relación con el tamaño de la población total, pero no permite comparar poblaciones que no tengan la misma distribución de edad.

La tasa estandarizada por edad es aquella que permite conocer la tasa de incidencia que tendría una población si tuviera una estructura de edad determinada o estándar, también expresada por cada 100.000 expuestos. Se ajusta aritméticamente para que la población estándar tenga la misma estructura que las poblaciones subyacentes. Se trata de una cifra fundamental para poder comparar varias poblaciones, dada la gran influencia en el riesgo de padecer cáncer que tiene el factor edad.

La estandarización más utilizada por la IARC es la población mundial (146), de 1960 y modificada posteriormente en 1996 y la tasa que se obtiene se denomina tasa de incidencia mundial estandarizada o age standardized incidence rate-world (ASIR-W). El ECIS utiliza la población estándar europea (147), de 1976, y se denomina tasa de incidencia europea estandarizada o age standardized incidence rate-european (ASIR-E). Desde hace unos años también utiliza la nueva población estándar europea (148), más acorde a la distribución poblacional pero menos generalizada. Ambas poblaciones (mundial y europea) permite la estandarización y comparación con distintas fuentes de datos y publicaciones relevantes, hasta que se generalicen las nuevas estandarizaciones (148).

Las tasas de determinadas poblaciones pueden obtenerse a través de la base de datos Cancer Incidence in Five Continents (CI5), que se publica aproximadamente cada cinco años por la IARC y la IACR y facilita tasas de la incidencia del cáncer de registros de todo el mundo. El Volumen XI contiene información de 343 registros de cáncer en 65 países para cánceres diagnosticados de 2008 a 2012, y el apartado CI5plus contiene tasas de incidencia anuales para 124 poblaciones mundiales de 108 registros de cáncer publicados en CI5, por el período más largo disponible (desde 1993 en algunas regiones españolas), hasta 2012 (149).

De acuerdo a estos sistemas de información, en España desde el año 2002 hasta el 2012 (último año disponible en el registro en la fecha de acceso), el promedio de la tasa de incidencia bruta y estandarizada por edad (todos los cánceres, excepto los de piel no melanoma), para hombres de más de 20 años, en las regiones españolas con registro durante ese periodo de tiempo, fue de 742,5 y 551,5 casos por 100.000 respectivamente (150), y para las mujeres mayores de 20 años, de 469,4 y de 336,0 respectivamente (151).

2002-2012	Hombres (20-85+)		Mujeres (20-85+)	
	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)
País Vasco	871.7	615.4	514.8	349.0
Gerona	725.6	553.4	466.6	333.4
Granada	632.3	480.8	422.6	316.8
Tarragona	740.4	556.2	473.4	344.8
Promedio	742,5	551,5	469,4	336,0

Tabla 2. Tasas de incidencia cáncer España, 2002-2012, edad 20-85+, 4 regiones

Si reducimos el período de tiempo a los años 2002-2010, podemos aumentar las regiones incluidas a 9 (Albacete, País Vasco, Canarias, Cuenca, Gerona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona), con los mismos criterios, el promedio de la tasa bruta en hombres disminuye a 701,8 y la tasa estandarizada por edad a 545,9 casos por 100.000 (152), y en mujeres, la tasa bruta se sitúa en 444,6 casos por 100.000 y 328,8 en el caso de la estandarizada por edad (153).

Año	Hombres (20-85+)		Mujeres (20-85+)	
	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)
2002	672,8	530,2	430,3	322,3
2003	686,4	540,9	427,0	319,1
2004	714,5	559,9	436,6	327,4
2005	692,,7	543,7	433,3	320,9
2006	690,0	540,9	432,0	321,4
2007	702,0	548,1	446,4	329,9
2008	709,7	550,3	458,6	338,8
2009	715,2	550,9	469,7	343,0
2010	724,0	548,1	467,2	336,5
Promedio	701,8	545,9	444,6	328,8

Tabla 3. Tasas de incidencia cáncer España, 2002-2010, edad 20-85+, 9 regiones



Para analizar las tasas por tipos de cáncer, en el Volumen XI del CI5 se tratan los datos de los 14 registros disponibles de nuestro país (Albacete, Asturias, País Vasco, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Gerona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona), en edades a partir de 20 años. Las mayores tasas de incidencia bruta y estandarizada en hombres se dan en el cáncer de próstata (tasa bruta 156 y tasa estandarizada 117,4), pulmón (tasa bruta 109,6 y tasa estandarizada 81,9) y vejiga (tasa bruta 81,2 y tasa estandarizada 57,9)(154), y en las mujeres en el de mama (tasa bruta 133,4 y tasa estandarizada 108,8), colon (tasa bruta 48,6 y tasa estandarizada 28,5)y cuerpo uterino (tasa bruta 29,3 y tasa estandarizada 21,9) (155) (Se adjunta en anexo Tabla 4 y 5. Tasas por tipos de cáncer, hombres y mujeres, España, 2008-2012, edad 20-85+, 14 registros).

Si estratificamos las tasas según tramos de edad, el ECIS o European Cancer Information System, permite analizar estas cifras por regiones, años, sexo y tipología tumoral. En España, para todas las regiones que colaboran en el registro, se observa un incremento exponencial en función de los tramos de edad de la población (156), de forma que en población de 20 a 24 años, la incidencia ronda los 30 casos por 100.000 expuestos y en el colectivo de mayor edad se acerca a los 3.000 en el caso de los hombres y a los 1.400 en mujeres .

Cáncer (todos) Hombres	Años	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Albacete	2008-2010	25	47	44	76	91	213	481	791	1.214	1.726	2.083	2.391	2.400	2.959
Asturias	2008-2010	41	46	58	86	141	312	644	1.057	1.534	2.119	2.654	2.850	2.960	2.725
Islas Baleares	2002-2011	27	42	49	75	141	303	576	989	1.523	2.054	2.581	2.913	3.126	2.712
País Vasco	2002-2012	38	48	61	88	159	323	636	1.097	1.639	2.233	2.881	3.180	3.186	3.152
Islas Canarias	2002-2011	26	29	43	68	121	246	492	853	1.302	1.822	2.207	2.534	2.665	2.544
Castellón	2004-2012	37	31	48	59	123	284	525	877	1.345	1.949	2.362	2.752	2.801	2.653
Ciudad real	2008-2012	42	41	45	66	125	239	434	802	1.211	1.680	2.120	2.506	2.513	2.493
Cuenca	2008-2012	23	41	63	91	135	194	413	821	1.153	1.453	1.995	2.194	2.486	2.532
Gerona	2002-2014	34	42	64	82	146	268	501	887	1.475	1.993	2.614	3.101	3.307	3.179
Granada	2002-2012	38	44	65	81	131	222	452	782	1.226	1.787	2.231	2.639	2.779	2.642
Murcia	2009-2010	28	36	60	77	105	214	536	924	1.514	2.017	2.636	2.918	2.834	2.924
Navarra	2002-2010	37	41	52	83	140	285	550	970	1.463	2.021	2.598	2.938	3.169	3.145
La rioja	2002-2012	22	36	54	80	110	249	534	869	1.471	1.928	2.688	3.114	3.110	2.975
Tarragona	2002-2011	33	41	55	76	133	292	535	918	1.405	1.966	2.519	3.094	3.179	2.856
Promedio		32	40	54	78	129	260	522	903	1.391	1.911	2.441	2.795	2.894	2.821

Tabla 6. Tasa de incidencia bruta de hombres, por tramos de edad y regiones, edad 20-85+

Cáncer (todos) Mujeres	Años	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Albacete	2008-2010	30	24	77	145	174	323	479	468	642	675	763	1.110	1.188	1.276
Asturias	2008-2010	30	30	87	133	256	380	543	611	708	825	939	1.154	1.316	1.408
Islas Baleares	2002-2011	22	44	77	128	220	349	458	590	692	764	980	1.227	1.414	1.474
País Vasco	2002-2012	34	43	84	144	273	413	556	633	723	803	973	1.194	1.375	1.460
Islas Canarias	2002-2011	21	35	66	131	215	335	452	560	678	851	938	1.149	1.381	1.356
Castellón	2004-2012	28	30	73	119	231	350	439	515	633	759	881	1.074	1.287	1.229
Ciudad real	2008-2012	38	48	88	145	240	351	425	520	589	727	858	1.084	1.134	1.184
Cuenca	2008-2012	28	69	67	93	274	363	403	464	458	668	742	970	1.133	1.163
Gerona	2002-2014	23	46	76	142	242	370	502	596	723	833	1.042	1.240	1.490	1.583
Granada	2002-2012	30	49	80	139	232	345	486	570	668	754	882	1.048	1.272	1.292
Murcia	2009-2010	27	52	114	141	253	382	498	543	713	843	987	1.122	1.220	1.251
Navarra	2002-2010	34	46	83	154	267	443	526	624	713	839	886	1.195	1.363	1.483
La rioja	2002-2012	20	31	56	124	239	370	471	526	683	786	952	1.140	1.463	1.516
Tarragona	2002-2011	32	45	83	162	247	363	501	577	697	866	983	1.276	1.347	1.478
Promedio		28	42	79	136	240	367	481	557	666	785	915	1.142	1.313	1.368

Tabla 7. Tasa incidencia bruta mujeres, por tramos de edad y regiones, edad 20-85+

2.2.2.3. ESTIMACIÓN OBSERVATORIO MUNDIAL DEL CÁNCER

Según el GCO la tasa bruta de incidencia de cáncer en España estimada en el año 2018 para los mayores de 20 años (incluyendo cáncer de piel no melanoma), se sitúa en 718,5 casos por cada 100.000 habitantes (157), 855,5 en los hombres (158) y 589,7 en mujeres (159).

La tasa de incidencia estandarizada por edad supone 442.8 casos por cada 100.000 habitantes españoles mayores de 20 años (157), 536.3 en el caso de los hombres (158) y 368 en mujeres (159).

Según el mismo observatorio y de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), los cánceres con una mayor tasa bruta y estandarizada-ASIR-W- en la población española en 2018 resultan ser el cáncer de próstata (tasa bruta 174,9 y tasa estandarizada 121,7), el de mama (tasa bruta 170,2 y tasa estandarizada 125,7) y colorrectal (tasa bruta 99,3 y tasa estandarizada 55,7) (157–159) (Se adjunta en anexo tabla 8 . Tasas de incidencia brutas y estandarizadas por tipo de cáncer y sexo, España, edad 20-85).

Si se la compara con las tasas de otros países europeos, estas cifras colocan a España en el vigésimo puesto en comparación con la mayor tasa bruta de incidencia (Francia con 912,9 casos por 100.000 se sitúa en primer lugar, y Albania con 370, en último) (160). En cuanto a las tasas estandarizadas por edad, España ocupa el vigésimo tercer lugar (Irlanda con 612,2 encabeza el listado y Albania con 280,8 lo cierra) (161).

Si se realiza esta comparación entre continentes (162), la tasa bruta va desde los 873,5 casos por 100.000 expuestos de Oceanía hasta los 157,6 de África, y el caso de la tasa estandarizada por edad, esta se amplía desde los 687,8 casos por 100.000 en Oceanía a los 210,2 también en el continente africano.

Continentes	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada por edad (ASIR-W)
Oceanía	873,5	687,8
Norteamérica	864,6	570,8
Europa	715,1	458,4
América latina y el caribe	316,0	305,9
Asia	277,4	267,7
África	157,6	210,2

Tabla 9. Tasa de incidencia bruta y estandarizada estimada en 2018, todos los cánceres, ambos sexos, edad 20-85+

De forma gráfica, este aspecto puede apreciarse en la representación cartográfica del mapa mundial de la GCO, que establece para los distintos países una mayor o menor intensidad de color en función de la medida de la tasa bruta (163) o estandarizada por edad (164).

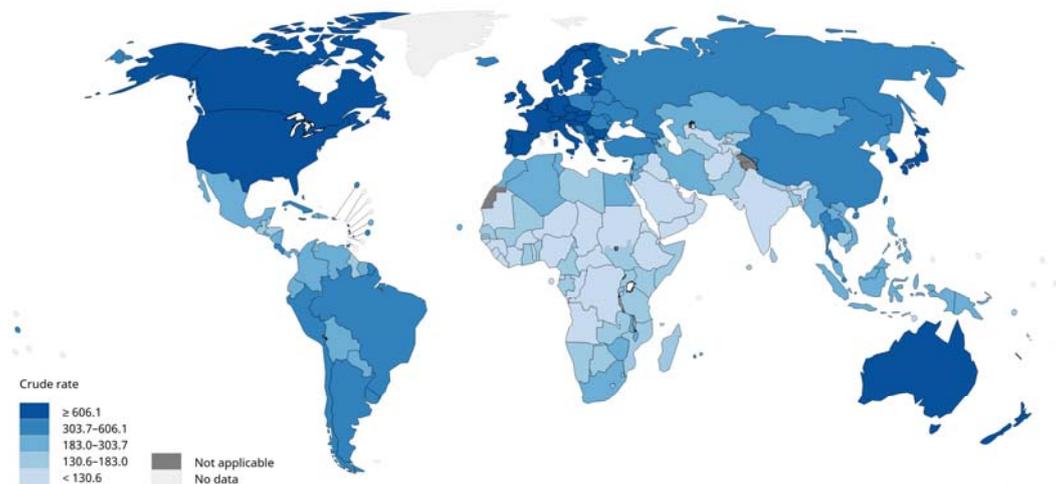


Figura 2. Mapa mundial Tasa incidencia bruta 2018, todos los cánceres, edad 20-85+ (fuente GCO)

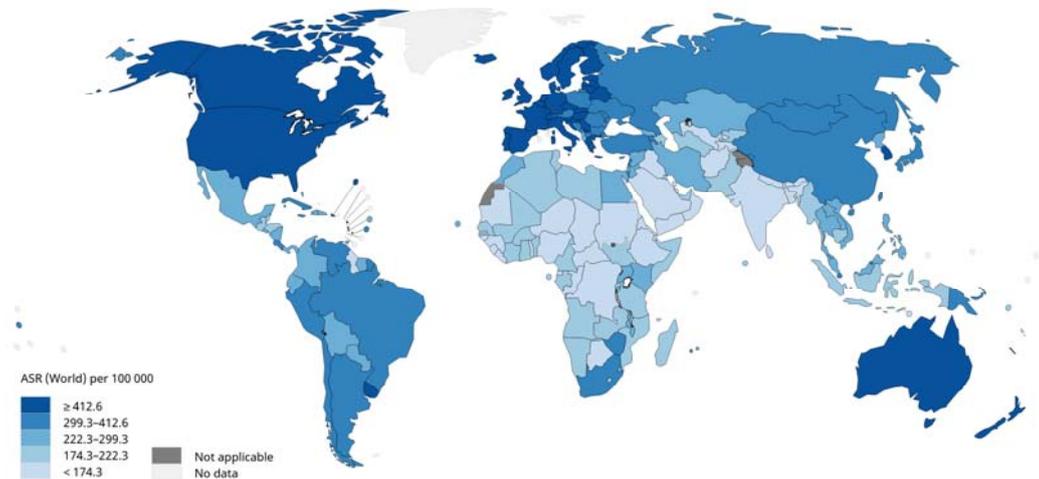


Figura 3. Mapa mundial Tasa incidencia estandarizada (ASIR-W) 2018, todos los cánceres, edad 20-85+(fuente GCO)

2.2.2.4. FACTORES DE RIESGO

Sobre la causalidad del cáncer, no se puede hablar de un único origen, siendo múltiples los factores internos y externos relacionados, muchos de ellos todavía en estudio o desconocidos. De hecho, la OMS a través de un órgano especializado, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), realiza investigaciones multidisciplinarias en el ámbito oncológico, con especialistas en epidemiología, ciencias de laboratorio, bioestadística y bioinformática y dispone de una clasificación de los agentes cancerígenos, necesariamente en permanente actualización (165).

La edad y otros factores como la exposición a distintos componentes ambientales, radiaciones ionizantes y ultravioletas, contaminación del aire, hábitos alimenticios, carga genética, genotipo y fenotipo celular del individuo, ... interaccionan entre ellos, aumentando la complejidad del origen de la enfermedad. La OMS establece que aproximadamente un tercio de los casos se deben a cinco principales factores de riesgo modificables: elevado IMC, conducta dietética poco saludable, falta de actividad física, alcohol y tabaco, siendo este último el principal factor de riesgo (121).

2.2.2.5. EDAD

Es indiscutible la vinculación del cáncer con la edad como proceso de envejecimiento, factor transcendental de la neoplasia. La edad avanzada es el factor de riesgo más importante para el cáncer en general y más marcado en algunos tipos de tumores. Según datos del SEER (166), la edad promedio del diagnóstico es de 66 años y una cuarta parte de los casos incidentes se diagnostican en personas de 65 a 74 años. Como ejemplo, la edad media en el momento del diagnóstico en el cáncer de mama es de 61 años, de 66 en cáncer de próstata, de 68 años en cáncer colorrectal y de 70 años en cáncer de pulmón. Sin embargo, algunos tipos de cáncer acontecen en porcentajes relevantes en gente joven como el cáncer de hueso, leucemias en niños y adolescentes o neuroblastomas.

Aunque la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, la aparición requiere habitualmente de un largo desarrollo en la vida de un individuo, muy probablemente al acumularse efectos de diferentes factores de riesgo, combinado con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que acontece con el paso de los años (167).

2.2.2.6. TABACO

Por su parte, el consumo de tabaco es el factor de riesgo modificable más importante para el cáncer, responsable de aproximadamente el 22% de sus muertes e interviene aproximadamente en el 30% de todos los cánceres en el mundo desarrollado (168).

Es causa reconocida del más del 90% de los cánceres de pulmón, además de vincularse a otras neoplasias malignas como los cánceres de boca, laringe, esófago, páncreas, estómago, colon, cuello uterino, riñón y vejiga, cáncer de hígado, próstata y leucemia, actuando en múltiples etapas de la carcinogénesis, liberando gran cantidad de carcinógenos y causando irritación e inflamación que interfiere con las barreras protectoras naturales (121).

2.2.2.7. OBESIDAD

La obesidad está aumentando a niveles epidémicos en todo el mundo, como resultado de los cambios en la dieta y en la actividad física en personas de todas las edades, razas y niveles socioeconómicos. El aumento del IMC altera determinados niveles hormonales y factores de crecimiento, lo que puede tener implicaciones en el desarrollo del cáncer colorrectal, de mama, endometrio, riñón, esófago (169), próstata, hígado, vesícula biliar, páncreas, estómago, ovario y cérvix (170), con un riesgo atribuible que oscila desde el 9% en el cáncer de mama, al 39% en el de endometrio (169). En general, se considera que el 14% de las muertes por cáncer en hombres y el 20% de las muertes por cáncer en mujeres es atribuible a la obesidad (171).

De acuerdo con los hábitos dietéticos existe la certeza de que estos pueden interferir, aumentando o disminuyendo el riesgo de sufrir cáncer, pero es difícil ponderar los distintos componentes implicados, llegando a atribuir cierta vinculación con la dieta en hasta un 50% de los cánceres (172). Relacionando la dieta y las tasas de mortalidad por cáncer existen resultados encontrados que concluyen con una evidencia limitada en términos de mortalidad (173). Además, es frecuente que individuos con factores de riesgo como el tabaco y el alto consumo de alcohol tengan habitualmente una alimentación menos saludable (172).

La dieta se ha relacionado con el riesgo de padecer cáncer de páncreas, vejiga, pulmón, colon, boca, faringe, laringe, esófago y estómago (174). Esta evidencia se basa en gran medida en el análisis epidemiológico de la relación entre los tipos de cáncer y el consumo de determinados alimentos, entre

cuyas sustancias existen algunas directamente relacionadas como las micotoxinas, producidas por los mohos de algunos hongos; aflatoxinas, potentes carcinógenos hepáticos; las nitrosamidas y nitrosaminas, presentes en los alimentos curados para mejorar su conservación; hidrocarburos aromáticos policíclicos, presentes en alimentos cultivados en zonas de combustión de derivados del petróleo o del carbón y en alimentos ahumados; aminas aromáticas heterocíclicas que se forman al cocinar carnes y pescados por reacción entre las proteínas y los azúcares; y carcinógenos naturales como los nitratos de las espinacas, hidralazinas de las setas o alcaloides de las patatas, que no suponen riesgo alguno en un consumo moderado (172).

2.2.2.8. ACTIVIDAD FÍSICA

La falta de actividad física es considerada un factor de riesgo independiente sobre el cáncer. Entre los mecanismos propuestos para explicar la relación dosis-respuesta observada entre la actividad y el riesgo de cáncer, se estima que la actividad física puede reducir los niveles circulantes de insulina, hormonas y otros factores de crecimiento relacionados con el cáncer (175,176) y también puede alterar los niveles de prostaglandina y mejorar la función inmune (177).

Aumenta el riesgo de padecer cáncer de colon, mama, endometrio, pulmón y próstata (137) y el impacto sobre el cáncer de colon es especialmente sorprendente, siendo la actividad física intensa capaz de reducir el riesgo en hasta un 50% (169,178,179). En general, el estilo de vida sedentario se ha relacionado con el 5% de las muertes por cáncer (178).

2.2.2.9. ALCOHOL

El consumo de alcohol es un carcinógeno acreditado, cuyo mecanismo de actuación interviene mediante la irritación, permitiendo que los carcinógenos penetren en la mucosa y como transportador de otros carcinógenos a la capa basal de la mucosa (180).

Es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por cáncer (181) y la evidencia epidemiológica respalda la asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer de orofaringe, laringe, esófago, hígado, colon, recto y mama, evidenciándose cierta reversibilidad en el cáncer de laringe, faringe e hígado cuando cesa el consumo.

Además de contribuir a un mayor riesgo de malignidad, en torno al 5,8% de las muertes en estos tipos de cáncer relacionados pueden ser atribuidas al alcohol (180).

2.2.2.10. INFECCIONES

Además de los factores de riesgo mencionados, no podemos dejar de mencionar las infecciones debidas a ciertos virus, bacterias y parásitos, factores de riesgo relevantes para cánceres específicos, responsables de hasta el 15% del total de neoplasias, y de hasta el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos bajos y medios (182).

Entre estos, el virus de la hepatitis B y C aumentan el riesgo de padecer cáncer hepático; algunos tipos de papilomavirus humanos incrementan el riesgo de cáncer de cuello uterino; o el caso de la infección por VIH que aumenta considerablemente el riesgo de contraer determinados tipos de cáncer, como el cáncer cervicouterino (121).

2.2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER

La investigación ha experimentado considerables avances durante el último siglo, permitiendo progresar en el conocimiento de los mecanismos relacionados con el cáncer, posibilitando objetivar la existencia de un complejo sistema celular en el inicio y evolución de esta patología. Gracias a la biología molecular moderna podemos definir el proceso de carcinogénesis a nivel molecular como aquel por el que las células normales se transforman progresivamente en malignas, para lo que requiere de una sucesión de mutaciones que surgen como consecuencia del daño al genoma, necesario para que puedan transmitirse estas características tumorales. Es decir, aunque existan multitud de agentes desencadenantes, todos tienen que actuar sobre el sustrato genético celular (183) y aunque todavía está lejos la completa comprensión del proceso específico del desarrollo, es un gran avance que sea considerado como un complejo sistema celular (167).

El daño generado puede ser el resultado de procesos endógenos tales como errores en la replicación del ADN, inestabilidad química intrínseca de ciertas bases de ADN o el ataque de radicales libres generados durante el metabolismo. Pero la alteración del ADN también puede ser consecuencia de interacciones con agentes exógenos como la radiación ionizante, la radiación ultravioleta y múltiples carcinógenos de origen químico. A pesar de que las células han desarrollado medios para reparar dicho daño, se producen errores que ocasionan cambios permanentes en el genoma, mutaciones, y cuando algunas de estas ocurren en genes responsables de mantener la integridad genómica, esto facilita mutaciones adicionales (184).



La evolución de la célula normal a una maligna involucra procesos mediante los cuales los genes implicados en mecanismos homeostáticos normales, que controlan la proliferación y la muerte celular, sufren daño mutacional y pueden manifestarse como oncogenes y genes supresores de tumores, dependiendo de la función de sus proteínas producto y de la naturaleza de las alteraciones genéticas sufridas. Los oncogenes son una serie de genes implicados en procesos tumorales que estimulan la proliferación o protección contra la apoptosis o muerte celular. En los últimos años la bioingeniería ha permitido comprender los mecanismos moleculares comunes a todos los procesos tumorales, analizando los componentes del sustrato genético celular alterado en los procesos oncológicos. Los protooncogenes ejercen efectos de control positivo sobre la proliferación celular, y basta con que se dé la mutación de uno de sus alelos para que se favorezca dicha proliferación, confiriéndole carácter dominante desde el punto de vista genético. Por su parte, cuando se produce la mutación de los dos alelos en los genes supresores de tumores, que en condiciones normales inhiben la proliferación celular ejerciendo una función reguladora negativa, se inactiva esta regulación, lo que le confiere un carácter recesivo (185).

Estas mutaciones genéticas pueden coleccionarse en las células durante años y transformar funcionalmente las vías de señalización que regulan el metabolismo, para aumentar la toma de nutrientes y el aporte energético necesario para la supervivencia y proliferación de células potencialmente cancerígenas (186). Cuando estas células han superado las intervenciones normales sobre el nacimiento y la muerte celular, deben superar la senescencia replicativa y obtener suministros adecuados de nutrientes y oxígeno mediante cambios en el metabolismo, para apoyar el inicio y la progresión del tumor con una alta tasa de proliferación (184).

Si sintetizamos conceptualmente, se puede decir que el cáncer es el resultado de cambios en el material genético (ADN celular) que producen alteraciones en el ciclo celular, debido a mutaciones que activan los oncogenes (genes dominantes) o inactivan genes supresores (genes recesivos), modificando el normal metabolismo celular con el objetivo de poder generar todos los nutrientes indispensables para la proliferación de células cancerígenas (185).

En los últimos años se trabaja en comprender el sofisticado metabolismo del cáncer y se analiza la nutrición de los distintos tipos de tumor y en qué medida contribuyen a su aparición (acetato y otros ácidos grasos, lactato, aminoácidos de cadena ramificada, serina, glicina...) (187). Algunos de los estudios se han centrado en los efectos celulares de las mutaciones promotoras de la enfermedad para tratar de establecer los

principios de la regulación metabólica, prestando especial atención a los cambios en el metabolismo de las células tumorales mediante la glucólisis aeróbica, conocido como efecto Warburg, que a diferencia de las células normales que emplean la fosforilación oxidativa para generar sus necesidades de energía y biomasa, se consiguen partidas energéticas muy superiores (ATP e intermediarios de carbono para la biosíntesis), para conferir a la célula cancerígena la ventaja proliferativa requerida (124). Este fenómeno implica que en la proliferación celular de las células cancerosas existe predisposición para obtener glucosa y secretar lactato, incluso cuando hay oxígeno presente. Warburg interpretó la secreción de lactato en el tumor como una indicación de daño del metabolismo oxidativo, sin embargo, numerosos estudios, incluido el trabajo original de Warburg, fracasan al intentar demostrar que la oxigenación es defectuosa en la totalidad de las células malignas (187).

Además de la glucosa, también la glutamina contribuye al metabolismo celular (formación de energía, generar macromoléculas y regular el estado redox), pero en estudios más recientes (188,189) se pone de manifiesto que una diversidad mucho más amplia de nutrientes y vías respaldan estas funciones (190).

El daño oxidativo del ADN ha sido confirmado en diferentes tumores y se concibe como un factor importante en carcinogénesis (191). El aumento del estrés oxidativo puede dañar potencialmente el material genético, provocar inestabilidad mitocondrial e inducir mutaciones de genes y cambios en el modelo de crecimiento celular. Se sigue trabajando en comprender la alteración del gen de las vías de especies reactivas de oxígeno (ROS), que origina una fuerte activación de los genes que regulan el crecimiento y la transcripción celular (192,193).

2.3. SAHS Y CÁNCER

Desde hace más de una década viene estudiándose la asociación entre pacientes con SAHS y la aparición de cáncer desde un punto de vista fisiológico, debido a que ambos comparten algunos de los mecanismos etiológicos. El SAHS activa la hipoxia intermitente, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica entre otros, mecanismos que a su vez están involucrados en la transformación en células cancerígenas. Sin embargo, sigue existiendo controversia entre los distintos investigadores en cuanto al papel desempeñado en la formación del tumor (carcinogénesis) y en su avance (agresividad de la enfermedad).

2.3.1. FISIOPATOLOGÍA: MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ASOCIACIÓN SAHS Y CÁNCER

Podemos hablar de varios mecanismos análogos en relación con el origen de estas dos enfermedades a nivel molecular, subcelular, celular y tisular. Respecto al oxígeno y su papel en el metabolismo y proliferación de células cancerosas, se requiere de un metabolismo oxidativo para formar tumores (194) y por lo tanto puede ser un factor que interacciona con el crecimiento tumoral, entre otros motivos, tal y como sostienen diferentes estudios, porque el acceso al oxígeno limita la síntesis de nucleótidos para algunas células cancerosas. Como muestra, las personas que viven a gran altitud tienen una menor incidencia de cáncer, o por el contrario, el hecho de aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos con eritropoyetina promueve la progresión del cáncer (195).

En todo caso no se puede hablar de un comportamiento único puesto que diferentes aspectos condicionan esta interacción celular con el oxígeno. Por ejemplo, las células en cultivo donde el oxígeno se encuentra en exceso, producen aspartato a partir de la glutamina, una vía que implica múltiples pasos de oxidación (196); sin embargo, en tumores de pulmón donde el oxígeno es menos abundante, el aspartato se produce a partir de la glucosa, a través de una serie de reacciones con menos pasos de oxidación (197). En el páncreas, el tumor está particularmente limitado por el oxígeno y usa otra estrategia, eliminando aminoácidos de la proteína extracelular, eludiendo así cualquier necesidad de sintetizar aspartato a partir de otros nutrientes (194).

En situaciones de hipoxia intermitente se promueve la liberación de radicales libres de oxígeno y de factor inducible por la hipoxia (HIF), esenciales para mantener la homeostasis del oxígeno celular y adaptarse a niveles bajos de oxígeno. Los factores de transcripción de HIF forman heterodímeros compuestos por una subunidad dependiente de oxígeno (α) y una subunidad independiente del oxígeno (β); la subunidad α es transportada al núcleo y en condiciones normales su vida media es menor a 5 minutos, sin embargo, es capaz de formar dímeros con la subunidad β (que no es sensible al oxígeno y por lo tanto es constante) cuando la concentración de oxígeno se encuentra por debajo del 6%. (198,199).

Por otro lado, como consecuencia de la hipoxia, se activan los mecanismos de producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para tratar de compensar esta disminución de la oxigenación, a expensas de una frágil y anómala vascularización (186). Esta juega un papel fundamental en el caso de los

tumores, puesto que la angiogénesis proporciona al tumor la neovascularización necesaria para su nutrición y crecimiento celular.

Además, la hipoxia intermitente aumenta de forma importante la activación de los macrófagos, volviéndolos menos agresivos hacia el tumor, facilitando así la progresión tumoral (200). Según distintos autores, altos niveles de HIF están asociados con una alta mortalidad en cáncer (201) y el resto de mediadores están relacionados con un incremento en la incidencia, crecimiento y malignidad del cáncer (202,203), lo que permite establecer cierta relación entre el nivel de oxígeno, cuando existe fluctuación de la concentración, y los efectos carcinogénicos, puesto que la reoxigenación secundaria a la hipoxia intermitente tiene como consecuencia, a diferencia de la hipoxia continua, un aumento del estrés oxidativo y por lo tanto de los radicales libres generados, lo que aumenta el riesgo de aparición de células tumorales.

Tal y como refiere M.A. Martínez-García (204), los mecanismos fisiopatológicos intermediadores que pueden contribuir en esta relación entre el SAHS y la evolución de células sanas en malignas, así como en su diseminación y crecimiento tumoral se resumen en tres apartados: estrés oxidativo, inflamación sistémica e hipoxemia intermitente:

2.3.1.1. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se relaciona con un aumento de la mutagénesis celular, alteraciones de la función y estructura de las células, daño del ADN e inestabilidad del genoma, que puede traducirse en proliferación celular y transformación neoplásica. La desaturación y reoxigenación consecuencia de la hipoxemia intermitente suponen un estímulo para la activación del sistema de estrés oxidativo, con la consiguiente producción de ROS desequilibrando la producción y degradación de ciertos productos oxidantes/antioxidantes (205,206).

Además, este estrés se ha relacionado con determinados factores de transcripción como la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kB (NF-kB), involucrados en una mayor propensión a desarrollar cáncer (207).

2.3.1.2. INFLAMACIÓN SISTÉMICA

El SAHS genera inflamación local y sistémica, debido a que el desequilibrio oxidantes/antioxidantes y el incremento de ROS, aumentan las sustancias proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral

(TNF α) y la interleucina 6 y 8, mediante la activación de los factores de transcripción mencionados NF-kB y AP-1. Se considera que el factor NF-kB es clave en la transcripción de múltiples genes relacionados con la inflamación, arterioesclerosis y cáncer (208).

No obstante, existe un factor de confusión de gran importancia que es la obesidad, que se asocia a una inflamación crónica sistémica. Gran parte de los pacientes con SAHS la padecen y esta puede favorecer la aparición de determinados cánceres, lo que podría explicar en parte la relación con el SAHS (209,210).

2.3.1.3. HIPOXEMIA INTERMITENTE

Según algunos estudios la hipoxia puede por sí misma regular una amplia gama de genes asociados con progresión tumoral y metástasis a través de complejas vías de señalización intracelular que incluyen la vía del HIF (211). De hecho, en modelos animales las exposiciones hipóxicas agudas son suficiente para inducir metástasis microscópicas espontáneas e incluso la preexposición de células tumorales a hipoxia intermitente puede ser suficiente para aumentar el potencial metastásico (212–214).

Las células tienen distintos mecanismos compensadores ante situaciones de hipoxia, ya sea continua o intermitente. Uno de los más potentes es el citado incremento del HIF-1. Esta molécula regula algunos de los genes mediadores en la capacidad de las células de adaptarse a situaciones de hipoxia tisular, y por lo tanto es responsable de la respuesta al estímulo hipóxico.

Cuando existe una descompensación hipóxica HIF-1, se activan una serie de mecanismos que inducen la producción de moléculas angiogénicas, entre las que destaca el VEGF, que regula la formación de nuevos vasos sanguíneos colaterales, cuya función es proporcionar más oxígeno a la zona hipóxica y/o evitar zonas de obstrucción vascular, pero esta reoxigenación no se produce en las mejores circunstancias (212,214–218). Por lo tanto, esta situación promueve la revascularización, lo que es aprovechado con más eficacia por las células tumorales, acelerando su crecimiento y coincidiendo estadísticamente con una mayor mortalidad por cáncer. Tal y como definen Almendros y Gozal (219), la hipoxia es un ambiente frecuente en la mayoría de los tumores sólidos y la presencia de bajas tensiones de oxígeno intratumorales se considera un factor subyacente a la progresión del cáncer, metástasis, angiogénesis, quimiorresistencia y resistencia a la irradiación.

Por otra parte, Matsumoto (220) manifiesta que la oxigenación tumoral in vivo en humanos en algunas regiones tumorales puede experimentar hipoxia cíclica; sin embargo, estos ciclos no se manifiestan de forma predecible y regular. La hipoxia cíclica en el cáncer, especialmente en tumores de crecimiento rápido, ha sido atribuida a los cambios en la perfusión tumoral, desarrollo de nuevos vasos y también a la circulación sanguínea intermitente.

Una revisión publicada en 2015 que analiza más de 130 publicaciones (221), concluye que la hipoxia afecta tanto a las células cancerosas como a microambiente tumoral y juega un papel fundamental en el proceso de progresión y diseminación del cáncer, que regula la neovascularización tumoral, el metabolismo, la supervivencia y muerte celular y contribuye a la migración de células cancerosas y a la resistencia al tratamiento. Respalda la existencia de un bajo nivel de oxígeno como característica común en la mayoría de los tumores y que dada una demanda de oxígeno superior al suministro, aumenta la distancia entre las células y la vascularización existente, lo que contribuye a crear un ambiente aún más hipóxico (222).

En tumores humanos se producen breves oclusiones vasculares reversibles que provoca un patrón oscilatorio en la disponibilidad de oxígeno (220). Esto puede promover la síntesis y liberación de las ROS y favorecer la supervivencia y progresión de las células cancerosas, fomentar el avance del tumor y conferir resistencia a los tratamientos (223). Además, la presencia de estas regiones hipóxicas puede contribuir a que determinadas células, como los monocitos, migren al núcleo tumoral y en este proceso se diferencien en macrófagos asociados a tumores, relacionándose con un peor pronóstico (224).

El porcentaje de oxigenación en los tejidos sanos varía sustancialmente entre los órganos debido a su red de vasos sanguíneos y a su actividad metabólica, oscilando entre aproximadamente el 9,5% en la corteza renal y el 4,6% en tejido cerebral (225–227). Sin embargo, la disponibilidad de oxígeno en los tumores es inferior entre un 1% y un 2% respecto al tejido normal de ese órgano, aunque depende del tipo de tejido, del tamaño, del estadio del tumor, y del método de medición (228,229) y puede llegar a reducirse a niveles extremadamente bajos, de entre el 0 y el 2% (230,231). Hay que tener en cuenta que los valores de oxígeno de los tejidos están muy lejos de las condiciones experimentales in vitro, donde la concentración de oxígeno utilizada comúnmente en el entorno de laboratorio es de un 20,9%, lo que significa que este cultivo se realiza en condiciones hiperóxicas respecto a in vivo (232).

Sirva el esquema de Martínez-García (204) para sintetizar e ilustrar la hipótesis fisiopatológica sobre la relación entre el SAHS y el cáncer (figura 4).

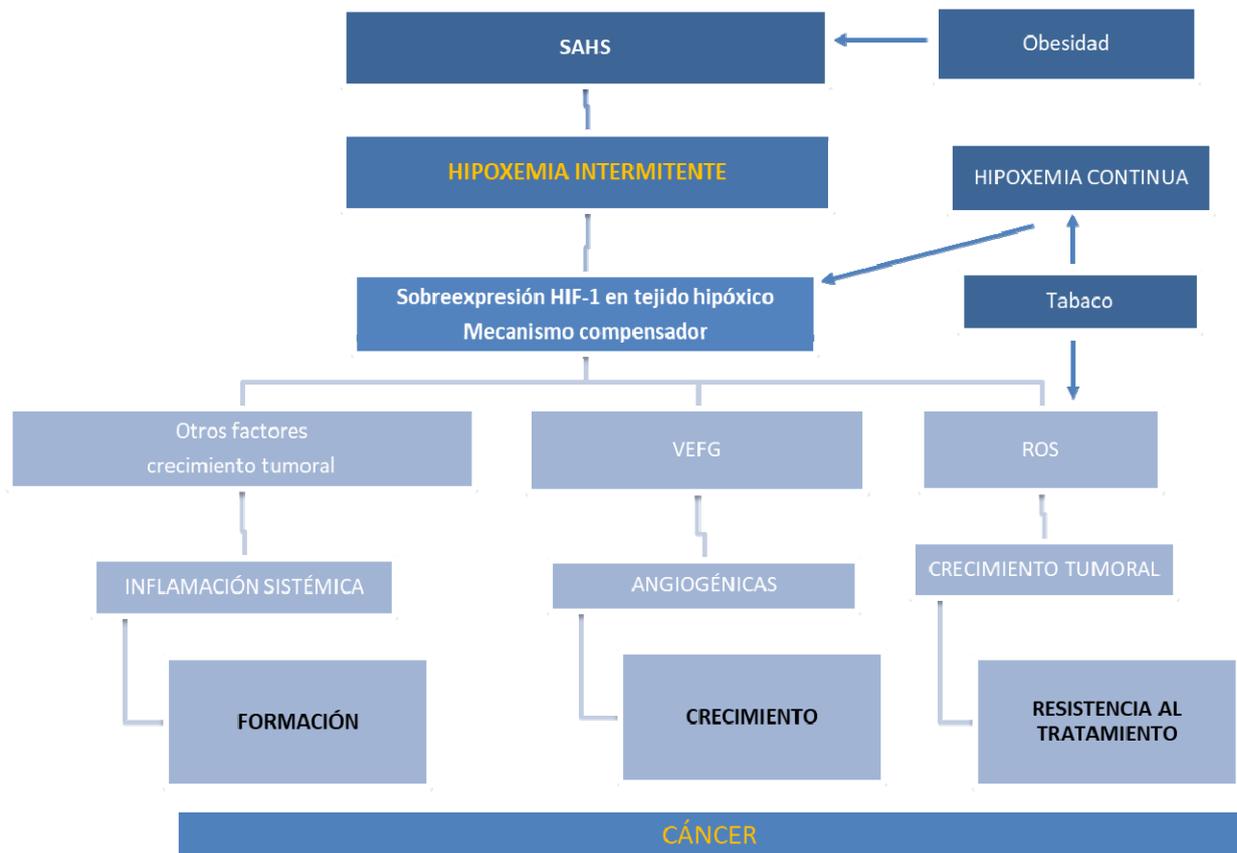


Figura 4. Hipótesis fisiopatológica sobre la relación entre el SAHS y el cáncer (Martínez-García)

2.3.2. EVIDENCIAS EN MODELOS ANIMALES: SAHS Y CÁNCER

La búsqueda de evidencia científica que avale la relación entre la hipoxia intermitente y el cáncer, ha motivado la realización de estudios a través de modelos experimentales en animales, demostrando que es capaz de promover la aparición de tumores y aumentar su agresividad (214,233–235).

Durante los últimos años, se han ido ampliando los tipos de tumores investigados en ratones y se han centrado en explorar las características biológicas del tumor y los posibles mecanismos implicados en los efectos de la hipoxia intermitente. Además de los mencionados (inducción de HIF, procesos inflamatorios, estrés oxidativo, angiogénesis y alteración en el sistema inmune), distintas líneas de investigación señalan la presencia de hipoxia crónica y de ciclo lento como responsable del microambiente tumoral que puede modular las propiedades malignas del cáncer, siendo una de las características más comunes de los tumores sólidos la presencia de niveles anormalmente bajos de oxígeno, aunque este microambiente hipóxico depende del tipo de tumor, y la magnitud de la hipoxia dentro del tumor se ha relacionado con un peor pronóstico y con la resistencia a la quimioterapia y radioterapia (216,224,236).

Con respecto a la tumorigénesis, en animales se ha demostrado que la exposición crónica a la hipoxia puede promover daño en el ADN, conducir a inestabilidad genética y desarrollar metástasis, ampliamente asociada a la presencia de áreas hipóxicas en tumores primarios (237). Además, respecto a la contribución del VEGF en la vascularización tumoral, los resultados sugieren que ese factor generado por células tumorales y por otros tipos celulares en respuesta a hipoxia intermitente pueden favorecer la vascularización tumoral (214,218).

Si hablamos de tipos de tumores, el melanoma ha sido el modelo experimental más utilizado por su rápida tasa de proliferación y fácil reconocimiento de células tumorales (238); en esta tipología, todos los estudios han demostrado una relación positiva entre la exposición a la hipoxia y la progresión tumoral (214,238,239).

En esta línea, un estudio clínico en la Universidad de Bélgica en 2006 con células tumorales de melanoma y hepáticas sobre ratones reveló la influencia de la hipoxia intermitente en la vascularización del tumor, una mayor resistencia a la apoptosis (lo que se traducía en una mayor supervivencia de las células tumorales) y una menor efectividad de las terapias anticancerosas convencionales. Todo este proceso altamente dependiente de HIF-1 α (218).

Otro estudio en la Universidad de Oslo en 2010, otro estudio clínico en ratones que portaban xenoinjertos de melanoma humano en atmósfera baja en oxígeno (expuestos a hipoxia cíclica aguda), confirma una mayor incidencia de metástasis y los tumores primarios revelaron una mayor perfusión sanguínea y densidad microvascular y vascular (214). El aumento de la metástasis pulmonar fue relacionado con el

incremento de VEGF inducido por la hipoxia, que dio como resultado un aumento de la actividad angiogénica y de perfusión sanguínea en el tumor primario, facilitando así la intravasación de células tumorales y el transporte de éstas a la circulación general.

En España también se respalda esta hipótesis sobre el vínculo entre el SAHS y el melanoma. A través de Almendros en 2012 (238) en un estudio con células de melanoma sobre ratones en la Universidad de Barcelona, donde después de catorce días, aquellos animales expuestos a hipoxia intermitente disponían de un tamaño tumoral significativamente mayor en células melanocíticas y aumentaba el crecimiento tumoral por el aumento de la angiogénesis. Pero esta red vascular recién formada podría presentar anomalías estructurales y funcionales que conducían a su vez a una menor perfusión y aporte de oxígeno al tumor, promoviendo la necrosis (mayor porcentaje de tejido necrótico en el tumor), como se observó en el grupo de animales sometidos a hipoxia intermitente, estableciendo relación entre esta circunstancia y un fenotipo de cáncer agresivo, de mayor progresión y de mal pronóstico. Posteriormente, estos autores volvieron a alcanzar la misma conclusión a pesar de haber incluido una variable de confusión relevante como la obesidad en el estudio (234).

En 2013, el mismo equipo científico inyectó en un grupo de ratones células de melanoma. En esta ocasión, una parte de los animales respiraron aire ambiente y otra fracción fue sometida a ciclos de hipoxia intermitente. En comparación con la normoxia, la hipoxia intermitente indujo un aumento significativo en la metástasis pulmonar del melanoma en estos animales tras veintiún días sometidos a hipoxia intermitente, respecto del grupo control (240).

Estos resultados fueron avalados por Eubank (235), que encontró un incremento relevante de metástasis pulmonares entre ratones a los que se había inoculado células de melanoma si estaban expuestos a la hipoxia intermitente y además, estos tumores presentaban un aumento de las áreas necróticas y una mayor vascularización.

En 2016 Li L (241), mostró de igual forma un aumento de metástasis en ratones expuestos a hipoxia intermitente (efecto que quedaba suprimido si se administraba un tratamiento antioxidante), así como un aumento de la mortalidad de los animales expuestos.

También Perini (242) evidenció en los ratones una mayor expresión de diferentes marcadores generales y específicos de la agresividad tumoral del melanoma en respuesta a la hipoxia intermitente.

En síntesis, en el caso del melanoma, los estudios experimentales en animales muestran que en presencia de hipoxia intermitente existe un mayor crecimiento tumoral, agresividad y desarrollo de metástasis relacionadas, entre otras cosas, con la activación de las vías de señalización HIF.

En el caso del cáncer de pulmón, Almendros a través de un estudio experimental determina que la hipoxia intermitente acelera la proliferación celular en este tipo de tumores, la migración celular y la extravasación (243).

Por otro lado, un estudio publicado en la European Respiratory Journal (244) que analiza el efecto de la hipoxia intermitente de intensidades distintas (leve y severa) sobre la aparición espontánea de tumores en ratones, es decir su potencial tumorigénico, concluye que la hipoxia intermitente severa aumenta la aparición de tumores espontáneos en animales e insiste en la necesidad de seguir investigando los mecanismos intracelulares de vías de señalización involucradas.

En 2017 una revisión de un grupo de investigadores de distintos centros de España y USA sobre diferentes estudios llevados a cabo en modelos animales sometidos a hipoxia intermitente, su efecto sobre la incidencia en distintos tipos de cáncer y su malignidad (245), concluye que en el caso del melanoma, en todos los estudios se observa que la hipoxia intermitente aumenta el crecimiento y metástasis del tumor; en el cáncer de pulmón, también aumenta la proliferación, migración e invasión de las células tumorales; y en el caso del cáncer de riñón, se observa que provoca un aumento de la vascularización del tumor, lo que se asocia a un peor pronóstico en estos tumores.

Cada vez existe más consistencia para señalar que la hipoxia intermitente aumenta la incidencia en la formación de tumores, en su malignidad y en la mortalidad en animales. Los mecanismos explorados están relacionados con los HIF, con marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo, con la angiogénesis y con alteraciones inducidas en el sistema inmune (macrófagos y linfocitos).

2.3.3. EVIDENCIAS EN HUMANOS: SAHS Y CÁNCER

2.3.3.1. DATOS DIRECTOS

La existencia de la posible asociación entre cáncer y SAHS ha conducido a estudiar esta correspondencia en humanos, donde no siempre los resultados son tan claros como en el ámbito experimental del mundo animal.

En 2010 en China (236), un estudio experimental in vitro analizaba la adaptación de las células tumorales del cáncer de pulmón en presencia de hipoxia intermitente y cómo afectaba esta situación al tratamiento de radioterapia. Los resultados indicaron cambios celulares respecto a su resistencia a la radiación y la apoptosis (la hipoxia intermitente protege las células tumorales contra la muerte celular inducida por radiación) y aumentaron la metástasis en relación con el HIF-1a. Sugiere también que la hipoxia intermitente podría llevar a una mayor resistencia a la radiación que la hipoxia prolongada y normoxia en determinados tipos de células. Por lo tanto, se podría concluir que este tipo de tumor puede ser resistente a la radioterapia en relación con la adaptación celular a la hipoxia y que las células hipóxicas tumorales son más agresivas o resistentes en algunos pacientes.

Posteriormente, 2014, otro estudio experimental in vitro en los Países Bajos, sobre células escamosas de cabeza y cuello, asociaba la presencia de hipoxia a un peor pronóstico de los pacientes, un mayor riesgo de metástasis y una mayor resistencia terapéutica (246).

2.3.3.2. DATOS INDIRECTOS

Los estudios de los que se dispone son principalmente poblacionales retrospectivos, con mucha heterogeneidad en la metodología investigadora. Se adjuntan cuadros resumen de los principales estudios en Anexo: Tabla 10. Evidencia SAHS y cáncer en humanos; tabla 11. Evidencias SAHS y cáncer en humanos_Revisión; y tabla 12. Evidencias SAHS y cáncer en humanos por tipología tumoral.

Empezaremos remitiéndonos a algunos ejemplos que defienden la relación positiva entre el SAHS y el cáncer.

Relación positiva SAHS-cáncer

Uno de los principales estudios epidemiológicos que avala la vinculación entre SAHS y cáncer fue el Wisconsin Sleep Cohort Study (247). Esta investigación publicada en 2008 llevó a cabo el seguimiento de la mortalidad por cáncer de 1.522 pacientes de Wisconsin, 18 años después del diagnóstico de SAHS inicial realizado con PSG. Se ajustaron los resultados eliminando potenciales factores de confusión y después de excluir a las personas que habían usado como tratamiento una CPAP, los participantes que presentaban SAHS grave al inicio del estudio tuvieron un riesgo significativo 3,8 veces mayor de mortalidad en

comparación con aquellos sin SAHS, independientemente del sexo, IMC, edad y de otros posibles factores de confusión tenidos en cuenta.

Cuatro años después se volvió a analizar a estos mismos sujetos (248), es decir tras 22 años del diagnóstico inicial, reproduciendo de igual forma los resultados de incremento significativo de la mortalidad por cáncer en los pacientes con SAHS, según la gravedad. En comparación con los sujetos sin SAHS, el riesgo relativo de mortalidad por cáncer en los casos leves supuso un aumento de 1,1 (IC 0,5- 2,7); 2,0 en los moderados (IC 0,7-5,5) y 4,8 veces más en los casos severos (IC 1,7-13,2) respecto al grupo control. Volvió a evidenciar que en los pacientes con hipoxemia existía una fuerte relación con el incremento de la tasa de mortalidad por cáncer, llegando a superarla hasta en ocho veces en pacientes que durante la evaluación permanecían más del 11,2% del tiempo con saturación de oxígeno inferior al 97%. Después de controlar las posibles variables de confusión (edad, sexo, IMC, perímetro abdominal...), las tasas de mortalidad por cáncer siguieron siendo significativas y estaban asociadas con la severidad del SAHS.

Marshall en 2014, sobre un estudio de cohorte prospectivo en 397 individuos, analizaba la relación del SAHS y cáncer incidente y mortalidad. Después de ajustar factores de confusión concluye que las personas con SAHS tienen un elevado riesgo de cáncer incidente (HR 2,5; IC 1,2–5,0) y de mortalidad por cáncer (HR 3,4; IC del 1,1–10,2) en comparación con el resto de población, resultados consistentes con el estudio de Wisconsin.

También existe consistencia entre estudios que han revelado que el SAHS puede aumentar las propiedades malignas del tumor y la resistencia a los tratamientos, y empeorar el pronóstico de los tumores en menores de 65 años y sexo masculino (249).

Ausencia de relación SAHS-cáncer

Sin embargo, hay autores que ponen en entredicho el rol del SAHS en la carcinogénesis, en la progresión tumoral, en la metástasis y en la mortalidad. Argumentan, entre otras cosas, que los estudios existentes a este respecto no han sido diseñados específicamente desde el principio para abordar esta hipótesis. Como ejemplo, un estudio prospectivo de cohortes publicado en 2013 (250), sobre registros de alta hospitalaria en Dinamarca, con un promedio de 13 años de seguimiento, en el que se localizan 1.985 sujetos con diagnóstico de cáncer entre un total de 8.783 sujetos con síntomas relacionados con SAHS. Entre sus resultados no encontraron asociación significativa entre el cáncer incidental y la sintomatología del SAHS, a

excepción de un pequeño grupo con alta somnolencia diurna. En todo caso se valoró a los pacientes mediante cuestionarios y por lo tanto no puede considerarse un diagnóstico fiable de SAHS.

De manera similar, un estudio en casi 10.000 pacientes con SAHS que examinaba la asociación entre la gravedad del SAHS y el cáncer incidente y prevalente, entre pacientes que se sometieron al estudio de sueño en un hospital en Ontario entre 1994 y 2010, no reveló evidencia de incremento en el riesgo de incidencia de cáncer en comparación con la población general, ni la gravedad se asoció de forma significativa con la mortalidad por cáncer después de ajustar los factores de riesgo (251).

Relación SAHS-cáncer según tipología tumoral

Si realizamos este análisis por los distintos tipos de cáncer, existe una gran variabilidad en cuanto a los resultados alcanzados.

Un estudio observacional realizado en Harvard y publicado en 2013 (252), efectuó un seguimiento a los integrantes de la muestra durante 22 años estableció una relación significativa entre una mayor duración del sueño y una mayor incidencia de **cáncer de colon**, en pacientes con sobrepeso que roncaban regularmente. No obstante, solo podía plantear la posibilidad de que el SAHS y la hipoxemia intermitente concomitante pudieran contribuir al riesgo de cáncer, ya que no existía un diagnóstico adecuado y comparable de SAHS.

Dos estudios sobre grupos poblacionales taiwaneses cuyos datos procedían de su Instituto Nacional de Salud observaron que los pacientes con SAHS tenían un riesgo superior de desarrollar cáncer del **sistema nervioso central** (HR 1,54; IC 1,01-2,37) (253) y **cáncer de mama** (HR 2,09; IC 1,06-4,1) (254). En el estudio de cáncer de mama participaron 846 mujeres con diagnóstico de SAHS, y para cada paciente se seleccionaron aleatoriamente cinco mujeres control de la misma edad en seguimiento durante 5 años. En ambos casos existen importantes limitaciones, como la ausencia de datos sobre la gravedad del SAHS o el ajuste por diversas variables de confusión.

Para el **melanoma**, otro de los tumores más estudiados en esta vinculación, el grupo español de sueño estableció una asociación significativa entre la gravedad del SAHS y un aumento en la incidencia y en la presencia de indicadores de riesgo en 56 pacientes analizados (255).

En otro estudio prospectivo sobre el **melanoma** publicado en 2017 (256) en el que se realizaron biopsias tumorales en 376 pacientes diagnosticados de melanoma (estudios histoquímicos para HIF-1 α y para VEGF), la expresión de HIF-1 α se asoció significativamente y de forma independiente con mayor agresividad tumoral, pero no así el VEGF. Por lo tanto, la presencia de un mayor número de células HIF-1 α en los tumores de melanoma pueden servir potencialmente como un indicador del fenotipo tumoral de peor pronóstico.

En 2016, en un estudio poblacional retrospectivo de 1236 sujetos, se concluye que los pacientes con SAHS presentan una mayor prevalencia de procesos urológicos con respecto al grupo control: hipertrofia de próstata, prostatitis crónica, incontinencia urinaria y **cáncer de próstata** (0,97 vs 0,4%) (257).

Ese mismo año, la Universidad de Chicago publica otra investigación (258) que trata de determinar si la incidencia en los principales tipos de cáncer y el riesgo de metástasis o mortalidad de estos aumentaba en presencia de SAHS. Para ello se analizó una gran base de datos nacional de empresas de seguros de salud durante 10 años (2003-2012), alcanzando una cohorte de 5,6 millones de individuos, con un grupo de pacientes con diagnóstico primario de cáncer de casi 700.000, y de estos, unos 30.000 diagnosticados de SAHS. Los resultados, después de ajustar los factores de confusión para la mayoría de los cánceres estudiados, no proporcionaron evidencia de que el SAHS fuera factor de riesgo para el cáncer incidente y para la agresividad de este, a excepción de tres tipos de cáncer: **páncreas, riñón y melanoma**. Sin embargo, el riesgo de **cáncer colorrectal, de mama y de próstata** resultó ser más bajo en pacientes con SAHS. La presencia de SAHS no se asoció con un aumento significativo de metástasis o mortalidad.

2.3.3.3. INCIDENCIA / TASAS

Aunque ya se ha aludido a diferentes estudios sobre incidencia, el estudio de la cohorte multicéntrica del grupo español del sueño (Spanish Sleep Network) (259) publicado en 2013, es el primero que conocemos que aborda la asociación entre SAHS y la incidencia de cáncer en humanos. Incluyó a 4.910 pacientes estudiados en siete hospitales españoles por sospecha de SAHS, a los que se había realizado una PSG o una PR validada entre 2003 y 2007, durante 4,5 años de seguimiento medio. Los resultados muestran que la gravedad del SAHS medida con CT90 se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer incidente. El riesgo resultó de 1,58 (IC 1,07-2,34) para pacientes que presentaban un CT90 de entre el 1,2 y el 12%, y de un 2,33 (IC 1,57-3,46) para CT90 mayor del 12%. En los análisis estratificados, el CT90 se asoció

con mayor incidencia de cáncer en pacientes menores de 65 años hombres. También se encontró una relación entre la incidencia de cáncer y la gravedad medida con IAH, pero esta desaparecía después de ajustar por factores de confusión, excepto en el caso de pacientes menores de 65 años. En conclusión, el aumento de la hipoxia durante la noche se asoció con una mayor incidencia de cáncer, pero esta asociación parece estar limitada a hombres y pacientes menores de 65 años.

En 2014, de nuevo el grupo español de estudio de sueño publicó otro estudio sobre la cohorte multicéntrica realizado en estos siete hospitales españoles, en pacientes reclutados esta vez entre 2000 y 2007 por sospecha de SAHS (260). De entre los 5.427 pacientes diagnosticados y seguidos durante más de cuatro años, se encontraron 527 casos de cáncer, lo que supone una incidencia de casi el 10 %. Analiza también la asociación entre SAHS y mortalidad por cáncer, resultando que la gravedad se asoció con una mayor mortalidad por cáncer, fundamentalmente en pacientes de menos de 65 años. Además sugiere que este aumento de la mortalidad por cáncer en pacientes más jóvenes con SAHS no se puede atribuir solo a una mayor incidencia de cáncer en este grupo, sino también a un comportamiento tumoral más agresivo.

Pero si se habla de tasas de incidencia, un estudio de cohorte retrospectivo de 2018 calcula las tasas de incidencia estandarizadas por edad sobre una población con SAHS de 34.000 personas, adultos de entre 20 y 79 años, con 1.575 nuevos diagnósticos de cáncer, las compara con las de la población general (261), y establece una incidencia de cáncer en población con SAHS aproximadamente un 26% más alta que la esperada, HR 1,26 (IC 1,20-1,32), particularmente en cáncer de **riñón, melanoma, útero y mama**, más acentuado entre los mayores de 60 años. Por el contrario, estableció una asociación inversa con el cáncer de **pulmón y colorrectal**. En conclusión, sus resultados sugieren que el SAHS puede contribuir al riesgo de cáncer incidente en general, especialmente en determinados tipos de cáncer.

Otro estudio sobre tasas de incidencia de cáncer de 2016 en SAHS clínicamente significativo entre 8.833 islandeses de más de 20 años, concluyó que los sujetos menores de 65 años tenían un riesgo moderadamente superior para algunos tipos de cáncer que la población general, sobre todo en el diagnóstico de **melanoma** (262).

Por último, aludir al estudio realizado en el marco de la investigación objeto de este trabajo, que analiza una cohorte de 1.239 sujetos diagnosticados de SAHS entre 2004 y 2008 en un área de salud de Valladolid (263), en el que se dan 94 cánceres incidentes durante el seguimiento hasta 2014. Mediante el método

indirecto se comparan las tasas de incidencia estandarizadas por edad en pacientes SAHS respecto a las de la población general. Para eso se calcula el número de casos observados y se divide entre los esperados, para así obtener la razón de morbilidad estandarizada (RME). En hombres se obtuvo una RME de 1,06 (IC 0,84-1,32) y en el caso mujeres ligeramente inferior con un resultado de 0,90 (IC 0,50-1,63). Es decir, los resultados indican que a pesar de la alta tasa de incidencia bruta en población SAHS, al ajustarla por sexo y estandarizarla por edad no resulta mayor que la población general y no pueden confirmar la asociación entre la relación SAHS-cáncer en base a esta metodología. Sin embargo, se mantiene la necesidad de seguir investigando en este campo con mayores volúmenes de datos que permitan analizar la diferente tipología tumoral.

2.3.4. JUSTIFICACIÓN TESIS

Este escenario de gran complejidad en la posible correspondencia SAHS-cáncer, con numerosas vías fisiológicas interrelacionadas entre ambas patologías que pueden asociarlas, no hace sino demostrar la necesidad de añadir evidencia y de abrir nuevas líneas de investigación al respecto, analizando las distintas tipologías neoplásicas, que como se ha mencionado, tienen diferentes comportamientos en lo que al papel de la hipoxia se refiere.

Si esta asociación resultara causal y dada la magnitud y gravedad de la patología oncológica en constante crecimiento y las posibilidades terapéuticas del SAHS, los hallazgos en este campo pueden sugerir oportunidades potenciales de prevención en lo que a incidencia del cáncer se refiere.

Todavía existen múltiples discrepancias en los resultados y conclusiones de los estudios directos e indirectos, que pueden estar en relación con distintos factores, como la limitada potencia estadística, el diseño retrospectivo de la mayoría de los estudios, la heterogeneidad metodológica, las diferencias entre las poblaciones estudiadas y múltiples variables de confusión (algunos factores de riesgo, la edad y el sexo y la presencia de tratamiento en el SAHS (264)).

Por otra parte, existen muy pocos estudios que analicen la relación SAHS y cáncer a través de un estudio de tasas de incidencia de estas poblaciones y algunos de los resultados parecen apoyar que el SAHS pueda ser un factor de riesgo potencial para el cáncer.

Por todo lo expuesto y de acuerdo con el volumen de información del que disponemos a través de otras líneas de investigación, puede resultar valioso analizar las tasas de incidencia de cáncer de la población



SAHS y compararlas con otras bases poblacionales, de forma específica, por grupos de edad y por tipología tumoral, dada la escasez de las publicaciones encontradas al respecto y poder contribuir a añadir certidumbre.





Hipótesis de Trabajo y Objetivos



3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

El estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la hipoxemia intermitente fundamentalmente, son tres mecanismos fisiopatológicos intermediadores comunes en la aparición de SAHS y cáncer. Asimismo, diferentes investigaciones concluyen que la incidencia de cáncer en población SAHS es mayor que en la población general.

Estos fundamentos motivan la hipótesis de trabajo que establece que la incidencia de cáncer en pacientes con SAHS es superior a la de la población general, lo que apoyaría de forma indirecta que pueda tener relación de causalidad con la aparición de neoplasias.

3.2. OBJETIVOS PRINCIPALES

- I. Establecer la incidencia de cáncer en pacientes con SAHS y compararla con la población general desagregada por sexo.

3.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- I. Establecer las tasas de incidencia bruta de cáncer en pacientes con SAHS y compararlas con la población general.
- II. Establecer las tasas de incidencia de cáncer estandarizada por edad en pacientes con SAHS y compararlas con la población general.
- III. Analizar la distribución de los tipos de neoplasias en pacientes con SAHS y compararla con la población general.
- IV. Establecer la incidencia de los principales tipos de cáncer en pacientes con SAHS y compararla con la población general.





Material y Método



4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectivo sobre los pacientes atendidos por sospecha clínica moderada-alta de presentar un trastorno respiratorio obstructivo durante el sueño, del ámbito geográfico de atención sanitaria del área oeste de Valladolid.

La muestra se compone de los pacientes atendidos en la Unidad de Trastornos del Sueño del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) por sospecha de SAHS, a los que se realizó un estudio del sueño y se confirmó el diagnóstico durante el periodo comprendido entre los años 2002 y 2008.

La duración del seguimiento de cada sujeto comienza en la fecha de realización de la prueba y la duración se lleva a cabo hasta el 31 de diciembre de 2014 o llegado el caso, la fecha del diagnóstico de neoplasia incidente o fecha de éxitus (si se diera alguno de estos dos acontecimientos), el evento que antes se produzca. Se fija el 31 de diciembre de 2014 en correspondencia al momento en que los responsables del RECA garantizaban datos completos, integrados y validados entre sus distintas fuentes de recogida en el momento de la solicitud en marzo del 2018.

En una primera etapa se compilan las pruebas diagnósticas de sueño realizadas durante 7 años y se recaban los datos de filiación, así como la información que figuraba en el informe de resultados, constituyendo de esta forma la base de datos de origen de la muestra.

En una segunda etapa se amplía la información clínica y de filiación de los pacientes de la muestra para ser analizada. La recogida de datos se realiza a través de las historias clínicas, mediante las herramientas informáticas que existen a disposición de los profesionales sanitarios del servicio público de salud de Castilla y León en el sistema informático digitalizado de Atención Especializada (SICLINICA 3), en el programa informático de Atención Primaria (MEDORA) y en RECA.

4.2. SUJETOS

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes remitidos de forma consecutiva mayores de 20 años, usuarios de la sanidad pública, cuyo centro de referencia para el Servicio de Neumología es el HURH, con diagnóstico de SAHS tras la realización de la prueba de sueño (IAH \geq 5).

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes menores de 20 años en la fecha de realización de la prueba.

Pérdida de parámetro del estudio del sueño: IAH.

4.2.3. ÁMBITO

El ámbito geográfico se ubica en la provincia de Valladolid, en concreto se circunscribe al área de salud Valladolid oeste, que está constituida por 19 zonas básicas de salud sobre un total de 248 en el sistema público de salud de Castilla y León (265).

La evolución de la población en esa provincia de acuerdo a las cifras del INE (266) durante los años del estudio ha crecido en un 5% y un 6% en hombres y mujeres respectivamente, no obstante el 3% se debe al incremento de población mayor de 65 años.

El área de salud oeste tiene una población de 254.555 usuarios en 2012 de acuerdo a la población contabilizada con tarjeta sanitaria individual (267), distribuida en función de la edad y sexo de acuerdo a la siguiente distribución:

POBLACIÓN \geq 65	POBLACIÓN \geq 75	TOTAL MUJERES	TOTAL HOMBRES
44.523	22.879	130.218	124.337
18%	9%	51%	49%

Tabla 13. Población área de salud Valladolid área Oeste 2012

La distribución por edades y sexo apenas difiere de la población general española, aunque ligeramente menos envejecida. El 17% de la población del área oeste de Valladolid es mayor de 65 años, el 9% supera los 70 años y el 51% son mujeres, y de acuerdo a las cifras del padrón 2012 publicadas por el Instituto

Nacional de Estadística (INE) (266), el 17% de la población española rebasa los 65 años, el 12% los 70 años y el 51% del total son mujeres.

En cuanto al IMC de la población de Castilla y León, la prevalencia de obesidad se encuentra en torno al 22%, 20% en hombres y 23% en mujeres, y alrededor del 50% de los hombres y del 33% de las mujeres sufren sobrepeso. Estas cifras son algo superiores a la media española que sitúa la obesidad en un 18% de los hombres de más de 18 años y en el 17% de las mujeres y el sobrepeso en un 44% de hombres y un 30% de las mujeres, según la Encuesta Nacional de Salud (268).

En el ámbito asistencial de este área de salud el centro hospitalario de referencia es el HURH, centro de tercer nivel integrado en el sistema público de salud de Castilla y León. Su Unidad de Sueño dispone de un espacio acondicionado para la realización de los estudios, que contaba durante el tiempo del estudio con un polígrafo para llevar a cabo las PR hospitalarias y con un polisomnógrafo para las PSG.

Entre sus recursos humanos se disponía de dos profesionales enfermeros capacitados para el manejo de estos procedimientos diagnósticos, con formación y dedicación exclusiva, que se encargan de informar al paciente sobre el procedimiento a realizar y la colaboración necesaria, toma de constantes previa y posterior, colocación y retirada del equipamiento y de sus sensores y accesorios, vigilancia durante todo el desarrollo de la prueba, cotejando una monitorización efectiva.

El diagnóstico de los trastornos respiratorios del sueño se realiza bien mediante PSG nocturna convencional o por PR vigilada en la propia unidad, de acuerdo con el protocolo del servicio y se analizan manualmente por personal experto. En su protocolo se define apnea como la ausencia de flujo oronasal mayor de 10 segundos, clasificándose como obstructiva, central o mixta en función de la presencia o ausencia de movimientos toracoabdominales. Se define la hipopnea como una reducción del 30-90% en el flujo oronasal mayor de 10 segundos en la sonda de presión, asociada a una desaturación $\geq 3\%$ en el caso de la PR y en la PSG si presenta desaturación $\geq 3\%$ y/o un arousal. Se definió el IAH como el número de apneas más hipopneas por hora de sueño, en el caso de la PSG nocturna, o por tiempo de duración del registro si se trata de una PR.

4.3. BASES DE DATOS: FUENTES Y VARIABLES ESTUDIADAS

4.3.1. BASE DE DATOS DE ELABORACIÓN PROPIA DE LA UNIDAD

En una primera fase, a partir del registro de las pruebas informadas, se recopila la siguiente información y se realiza la codificación de todos los pacientes en una base de datos propia donde se recoge:

- código de identificación personal o CIP
- fecha de nacimiento
- sexo (hombre/mujer)
- fecha de realización de la prueba
- peso, altura e IMC, que se categoriza de acuerdo a la clasificación de peso insuficiente, normopeso, sobrepeso, obesidad leve, moderada y severa (269).
- resultados de la prueba de sueño. Se analizan las siguientes variables relacionadas con los estudios de sueño:
 - tipo de estudio (PSG o PR)
 - IAH, que se categoriza de acuerdo a la Guía de práctica clínica de la Academia Americana de Medicina del Sueño (8), según la gravedad. Para el presente estudio, se considera que un sujeto presentaba SAHS si tenía $IAH \geq 5$, clasificándose como leve ($IAH > 5$ y < 15), moderada ($IAH > 15$ y < 30) o grave ($IAH \geq 30$).
 - CT90, que se categoriza de forma que si el valor es mayor del 1% se supone anormal, hasta el 5% moderado y si es superior al 25% como grave (6).

4.3.2. SICLINICA 3

Finalizado el periodo de inclusión de pacientes de la muestra y confeccionada la base de datos creada al efecto, para ampliar la búsqueda de información clínica (fundamentalmente cáncer) y de filiación de los pacientes, se utiliza el programa informático SICLINICA 3, herramienta de trabajo de los profesionales de la sanidad pública en el ámbito de la Atención Especializada. Este soporte supuso el inicio del proceso de digitalización de la historia clínica y su integración en el sistema de información, desde noviembre del 2008. La documentación en papel se digitaliza y se relaciona con la información asistencial existente en el sistema (consultas externas, episodios de hospitalización, intervenciones quirúrgicas, etc.). El proyecto suponía en

inicio digitalizar unas 260.000 historias activas en aquel momento, de acuerdo con los datos proporcionados por el propio hospital, y se incorporó un proceso para la redigitalización de toda la nueva documentación que se fuera generando.

Aunque ya existía un sistema informatizado desde el año 1999, que permitía la incorporación de los informes de alta y de consulta, al que se había ido añadiendo los de Anatomía Patológica, Laboratorio, Endoscopias y Radiología e incorporaba también un Registro de Tumores Hospitalario, la historia clínica en papel seguía siendo la herramienta fundamental en la labor asistencial de los profesionales.

Desde su implantación ha ido incorporando de forma progresiva, estratificada y digitalizada, la información y documentación existente. En la actualidad, su uso es intuitivo, de uso relativamente sencillo y sirve de soporte para el registro de la asistencia prestada. Sin embargo, al remontarnos a historias previas a su completa implantación como es el caso, de los pacientes de la muestra, existen muchos inconvenientes en el acceso a la información y la calidad de ésta (calidad de las imágenes, documentos manuscritos difícilmente comprensibles, volumen de documentación, pérdida de datos, éxitus, pérdida de pacientes...).

A efectos prácticos y de acuerdo con lo expuesto, para la revisión de las historias clínicas de los participantes en este estudio no ha sido posible la explotación automática de los datos a través de este soporte lo que supuso tener que acceder a cada una de ellas. Sin embargo, una proporción importante del contenido no estaba disponible por distintos motivos (traslado de expediente, éxitus, fecha de la información clínica previa a la establecida en el comienzo de la digitalización, informes de contenido ilegible y otros desconocidos). A pesar de haber tratado de recabar toda la comorbilidad posible de los pacientes mediante la codificación de patologías cardiovasculares, metabólicas, neurológicas... al igual que la de los hábitos tóxicos de consumo de tabaco y alcohol, el volumen de información alcanzada no fue suficiente para considerarla representativa y utilizarla.

4.3.3. MEDORA

Para seguir incorporando datos incompletos de pacientes posteriormente también se utilizó el programa MEDORA. Es la herramienta informática de trabajo de los profesionales de la sanidad pública en el ámbito de la Atención Primaria. Pretende integrar toda la información clínica de los pacientes, para que sea posible compartirla entre los distintos niveles asistenciales.

Cuenta, entre otras cosas, con un asistente de procesos clínicos que asocia códigos CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades), a los distintos diagnósticos. Esta codificación permitió llevar a cabo el cruce de información automática entre la base de datos y la información codificada de los pacientes de la muestra en los casos en que se encontraba registrada en MEDORA.

No obstante, en MEDORA se registra un volumen importante de información clínica en forma de “texto libre”, sustituyendo en ocasiones la codificación, de forma que se pierde la posibilidad de disponer de este contenido si no se accede a cada historia.

Aunque se siguió ampliando la información clínica y de hábitos tóxicos a través de esta herramienta, las variables son incompletas para el análisis.

4.3.4. REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CASTILLA Y LEÓN

A pesar de haber llevado a cabo la búsqueda activa en las historias clínicas de los pacientes con los soportes digitales mencionados, para perfeccionar, completar y avalar la búsqueda de los posibles casos incidentes de cáncer se cruzó la base de datos de la muestra con la del fichero automatizado de RECA, que incluye cáncer de piel no melanoma, descarta recidivas de tumores y metástasis de los cánceres primarios conocidos.

Se identificaron las variables:

- neoplasia si/no
- fecha de la neoplasia
- descripción topográfica y morfológica (CIE-O 10 (135): topográfico y morfológico)
- éxitus si/no
- fecha éxitus
- origen del diagnóstico: histología, citología, investigación clínica.

En el posterior análisis de la muestra, se efectúa una agrupación de los tumores encontrados según la clasificación del SEER, que proporciona información sobre estadísticas de cáncer de población estadounidense en el marco del Programa de Investigación de Vigilancia de la División de Control de Cáncer (135), de acuerdo a la tabla 14. Codificación CIE-O: equivalencias y agrupación figura en el Anexo.

4.3.5. VARIABLES RECOGIDAS

El resumen de las variables de identificación, resultados de la prueba del sueño, de cáncer y seguimiento recogidas para cada paciente en la base de datos propia se reúnen en la siguiente tabla:

CAMPO	VARIABLE
Datos identificación del paciente	
	CIP
	fecha de nacimiento
	sexo (hombre/mujer)
Datos prueba de sueño	
	fecha de realización de la prueba
	edad en la prueba
	peso, altura
	IMC agrupado:
	peso insuficiente, normopeso, sobrepeso, obesidad leve, moderada y severa
	obesidad vs. no obesidad
	Tipo de prueba (PSG/PR)
	resultados de la prueba de sueño
	gravedad del SAHS (según IAH y CT90) agrupada:
	leve/moderado/grave
	grave vs. no grave
	éxitus si/no
	fecha éxitus
	fecha final_seguimiento
Cáncer	
	neoplasia si/no
	fecha de la neoplasia
	edad en el diagnóstico
	clasificación topográfica y morfológica (CIE-O 10)
	agrupación en sistemas (CIE-O 10)
	éxitus/fecha
Seguimiento	
	fecha finalización seguimiento
	duración del seguimiento

Tabla 15. Variables recogidas sujetos de la muestra

4.4. ESTADÍSTICA

4.4.1. DESCRIPTIVO

Se realiza estadística descriptiva de los datos recogidos; para las variables cuantitativas se utiliza la media y la desviación estándar y para las variables categóricas se expresan en número de casos y porcentaje de cada categoría.

Para el análisis de las variables se ha utilizado:

En el caso de variables cuantitativas con categórica de 2 categorías; t- test y en caso de variables con más de dos categorías ANOVA.

En el caso de variables categóricas chi cuadrado.

Se ha considerado significación estadística un valor de p menor de 0.05

Los análisis fueron realizados empleando el software SPSS (Statistical Package for Social Sciences), v.25, licencia de Usuario Autorizado 56094aa48d9b05c149da.

4.4.2. INCIDENCIA: TASA BRUTA Y TASA ESTANDARIZADA POR EDAD

Las variables principales del estudio son las tasas de incidencia en la población SAHS. Además se calculan las de la provincia de Valladolid, como población de referencia similar y comparable a la población objeto de estudio.

Se evalúan las tasas para un período de tiempo de observación de varios años. Dado que se tienen que expresar como tasas anuales referidas a 100.000 expuestos, deben resultar un valor medio para ese tiempo y a su vez ponderado. Para lograrlo se divide el número total de eventos observados (cáncer incidente) durante todo el período de seguimiento entre las *personas-año* que la población expuesta ha originado durante el mismo período, referido al tramo de edad al que pertenece. Los intervalos de confianza (IC) se situaron al 95%.

Para los cálculos de las tasas de incidencia de la población SAHS se tiene en cuenta:

- Período de seguimiento u observación: durante los años comprendidos entre 2002 y 2008 se incluyen a todos los pacientes en la muestra, pero el período de observación o seguimiento se prolonga hasta el 31 de diciembre de 2014, en total desde el año 2002 al 2014.
- Duración del seguimiento: el inicio del seguimiento para cada individuo de la muestra es la fecha de realización del estudio del sueño. La finalización se produce en la fecha de diagnóstico de cáncer incidente o fecha de éxitus, o el 31 de diciembre de 2014 si no se produce ninguno de estos sucesos.
- Población expuesta: con la base de datos de la población SAHS se calcula la población expuesta o en riesgo, la referida a cada uno de los años de seguimiento durante la totalidad del período (2002-2014). Se calcula para cada anualidad sumando la población nueva (número de PSG/PG realizadas ese año) a la población del año inmediatamente anterior y restando los casos de cáncer y de éxitus acontecidos también durante el año previo. Para realizar este cómputo se estratifica la población en tramos de edad, de acuerdo con la edad en la fecha de realización estudio del sueño.
- Eventos observados: son los casos de neoplasia incidente recopilados mediante la búsqueda activa en las historias de los pacientes y efectuando el cruce de datos de la muestra y RECA, previa autorización del Director General de Salud Pública y Consumo. La edad considerada para la neoplasia se refiere a la del momento del diagnóstico.
- *Personas-tiempo o personas-año*: el número de personas-tiempo representa la suma de los tiempos permanecidos por cada uno de los individuos que han pertenecido a la muestra (población expuesta) en algún momento de período de seguimiento. Se calcula con la población total y desagregado por sexo, estableciendo como unidad de tiempo de medida un año (personas-año). El resultado es la suma de años a riesgo de cada uno de los individuos de la población SAHS, estratificado por grupos de edad.

Para los cálculos de las tasas de incidencia de la población de Valladolid como población de referencia similar y comparable a la población SAHS objeto de estudio, se utiliza la misma metodología y se considera:

- Período de seguimiento u observación: desde el 2008 (año de finalización de inclusión de pacientes en la muestra) hasta el año 2014 (año de finalización del seguimiento de la muestra).

- Población expuesta: población de Valladolid de los mismos tramos de edad que la muestra, desde 2008 a 2014 de acuerdo a las series de población del Instituto Nacional de Estadística (INE) (270).
- Eventos observados: se consideran los datos publicados por RECA para esa provincia en esos mismos años, por sexo, edad y tipología tumoral (143).
- *Personas-tiempo o personas-año*: el número de personas-tiempo representa la suma de los tiempos permanecidos por cada uno de los habitantes de Valladolid durante el período de seguimiento. Se calcula con la población total, por sexo y estratificado por grupos de edad.

Tasa bruta:

En el cálculo de la tasa bruta se divide el número de eventos observados o acontecidos (cánceres incidentes) entre la suma de los tiempos permanecidos por la población expuesta durante el período de observación (personas-año), multiplicado por 100.000. Se expresa como una tasa anual por cada 100.000 personas expuestas.

La tasa bruta no permite llevar a cabo comparaciones pero relativiza el número de casos de cáncer incidente al ponerlo en relación con el tamaño de la población total.

Se calcula para la población SAHS y para la provincia de Valladolid, por sexo, por grupos de edad y por tipología tumoral.

Tasa estandarizada por edad:

En la tasa estandarizada por edad se ajustan las tasas aritméticamente para obtener la misma estructura de edad entre ambas poblaciones, la población estándar (mundial y/o europea) y la población a estudio (población SAHS y población de Valladolid). Esta estandarización se lleva a cabo por el método directo, aplicando promedios ponderados basados en el mismo conjunto de pesos, es decir, la distribución proporcional por edad de la población estándar, de forma que se inhibe el efecto de la edad. Mediante la estandarización directa, la población objeto de estudio proporciona las tasas y la población estándar los pesos.

Para el cálculo se estratifica la población expuesta en tramos de edad de 10 años de acuerdo con recomendaciones internacionales (145): 20-29 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79

años y ≥ 80 . Para cada uno de los tramos se divide el número de eventos observados en ese tramo (cánceres incidentes) entre los tiempos permanecidos por la población expuesta de ese mismo tramo durante el período de observación (personas-año), multiplicado por 100.000. La cifra resultante se multiplica por la población estándar asignada a ese rango de edad y se divide por la población estándar total de los tramos de edad analizados (de 20 a 85+). La tasa estandarizada por edad final es el sumatorio de las tasa estandarizadas obtenidas en cada uno de los tramos de edad y se expresa como una tasa anual por cada 100.000 personas expuestas.

Como población estándar se utiliza a la población mundial (147) y la población Europea, de European Waterhouse (148), para poder así efectuar comparaciones con las principales fuentes de resultados, de acuerdo con la distribución de los grupos de edad establecidos. Se adjunta en Anexo Tabla 16. Distribución de la población por grupo de edad de acuerdo a población mundial y europea.

Para la comparación entre tasas de incidencia estandarizadas por edad se calcula la razón de tasas estandarizadas (RTE), dividiendo el resultado de la población SAHS entre el resultado de la población de Valladolid como población de referencia. Un resultado superior a 1 responde a una mayor incidencia de la población SAHS y un valor menor de 1 una incidencia menor, en el porcentaje correspondiente.

Todos los IC se situaron al 95%. Se aceptaron niveles de significación estadística en un p valor $< 0,05$. Se calculan con el programa para el análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT versión 3.1 (Xunta de Galicia y la Organización Panamericana de la Salud)(271).

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

El Comité de Investigación Clínica del HURH emitió informe favorable del estudio sobre el que se enmarca este trabajo. Se adjunta en Anexo Imagen 1. Informe favorable Comité de Investigación Clínica HURH.

A través del mismo Comité de Investigación se solicitó que la autora dispusiera de acceso al programa SICLINICA para la revisión de las historias clínicas de la muestra en el marco de la Asistencia Sanitaria Especializada. Dicho Comité autorizó proporcionar una clave de usuario en concepto de investigador.

Para completar la información clínica y de filiación, se requirió al Director de Innovación y Resultados en Salud, como principal responsable, el acceso al programa MEDORA como herramienta que dispone de información codificada a través de las historias clínicas de Atención Primaria. Recibida la autorización, se

llevó a cabo el cruce de datos entre esta herramienta y la base de datos en origen. Se adjunta en Anexo Imagen 2. Solicitud acceso a Medora.

Por último, para poder acceder a la información contenida en RECA, la ORDEN SAN/205/2005, de 8 de febrero, en su Artículo 9. Acceso a la información, dispone que *El Director General de Salud Pública y Consumo podrá autorizar, una vez conocida la propuesta de la Comisión de Asesoramiento del Registro de Cáncer Poblacional de Castilla y León, el acceso a la información contenida en el Registro sobre cáncer a organismos o instituciones estatales, o internacionales para uso estrictamente sanitario, y también a profesionales e investigadores que desarrollen actividades o estudios relacionados con la oncología, siempre de conformidad con lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter Personal y su normativa de desarrollo.* Amparándonos en este supuesto dado el carácter del estudio, se solicitó el acceso a la información contenida en este registro, en relación con esta cohorte de pacientes. Se adjunta en Anexo Imagen 3. Solicitud de acceso a información RECA.

A excepción del informe favorable del Comité de Investigación Clínica del HURH, el resto de las autorizaciones fueron trasladadas directamente a los servicios competentes, sin necesidad de informe al respecto.



Resultados



5. RESULTADOS

5.1. ASPECTOS GENERALES

5.1.1. MUESTRA A ESTUDIO: POBLACIÓN SAHS

En el periodo de reclutamiento comprendido entre 2002 y 2008 fueron remitidos de forma consecutiva 1.889 pacientes a la Unidad del Sueño del Servicio de Neumología del HURH, por sospecha clínica moderada-alta de presentar SAHS.

Sobre todos los reclutados, 1.574 pacientes, un 83,3%, fueron diagnosticados de SAHS. El tiempo medio de duración del seguimiento de la población es de 8,2 años \pm 2,6 (0,2-12,9), igual en hombres 8,2 años \pm 2,6 (0,2-12,9) y en mujeres 8,2 años \pm 2,4 (0,2-12,8).

La incidencia de cáncer resultante durante todo el período de seguimiento es de 145 casos.

El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la muestra se presenta en la figura 5.

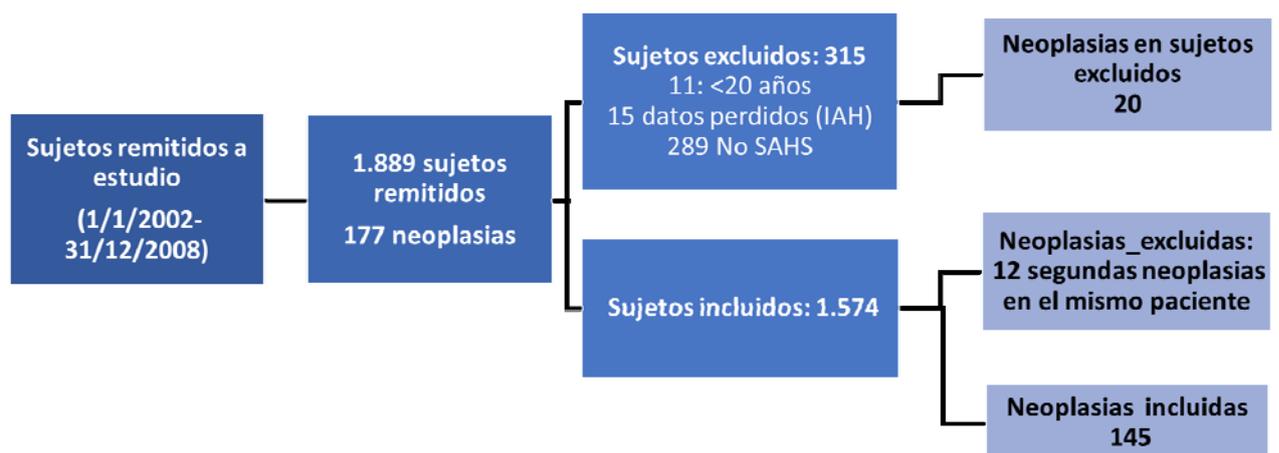


Figura 5. Diagrama de flujo. Muestra

5.1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN SAHS

Las principales características generales de los sujetos se presentan en la siguiente tabla, donde se describen sexo, edad en tramos de 10 años, IMC (obesidad vs. no obesidad), SHAS severo vs. no severo y media de edad y de duración del seguimiento.

MUESTRA_POBLACIÓN SAHS		TOTAL N 1.574	
		N	%
Sexo	Hombre	1327	84,30%
	Mujer	247	15,70%
Edad prueba sueño	20-29	48	3,00%
	30-39	161	10,20%
	40-49	357	22,70%
	50-59	462	29,40%
	60-69	333	21,20%
	70-79	168	10,70%
	≥80	45	2,90%
IMC_Obesidad	no obesidad	403	45,20%
	obesidad	488	54,80%
SAHS severo	No	873	55,50%
	Sí	701	44,50%
		Media (DE)	
Edad fecha diagnóstico SAHS (años)		54,1 ± 12,6	
Edad fecha diagnóstico SAHS (años)/hombres		53±12,5	
Edad fecha diagnóstico SAHS (años)/mujeres		60,1±11,7	
Duración seguimiento (años)		8,2 ± 2,6	

Tabla 17.a Características generales muestra total

5.1.2.1. SEXO, EDAD E IMC

Entre los 1.574 pacientes, población que constituye la población a estudio, 1.327 son hombres (84,3%) y 247 mujeres (15,7%).

La media de **edad** en la fecha en que se realizó el estudio de sueño es de 54,1 ± 12,6 años, con un rango comprendido entre 20 y 88 años. En los hombres es de 53 ± 12,5 (20-88), significativamente menor que en

mujeres que es de $60,1 \pm 11,7$ (22-84) ($p < 0,05$). Se muestra la distribución de la edad en la población total y por sexo en los siguientes gráficos.

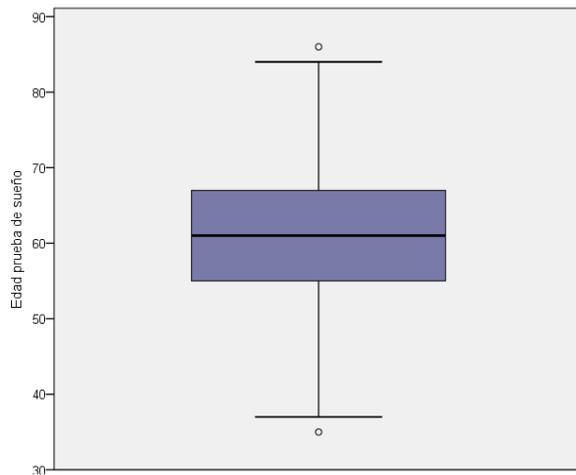


Gráfico 1. Diagrama de cajas. Edad

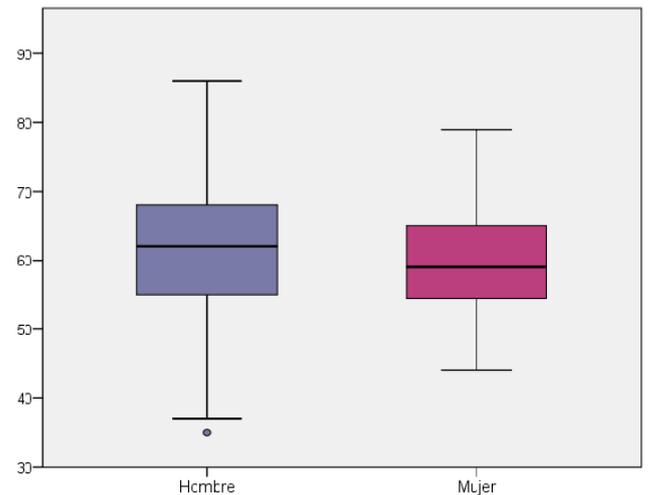


Gráfico 2. Diagrama de cajas. Edad/sexo

Respecto al **IMC** de los pacientes, el valor medio es de $31,3 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2$, con una rango que va desde 14 a 54. En función del sexo, en hombres se sitúa en $31,1 \pm 4,8$ (14-53), y en mujeres en $32,2 \pm 6,5$ (19-54) ($p > 0,05$).

Recalcar que sólo el 8,1% de la muestra se encuentra en un rango de peso normal/insuficiente y por el contrario el 91,9% de los pacientes sufre sobrepeso u obesidad. Más de la mitad de los pacientes (54,7%) se encuentran en cifras relativas a obesidad, el 53,8% en el caso de los hombres y alcanza el 58,6% en las mujeres ($p > 0,05$). En anexo se incluye la tabla 17.b Distribución de la muestra según clasificación IMC/sexo.

En los siguientes diagramas de cajas se representa el IMC en el total de la población y por sexo.

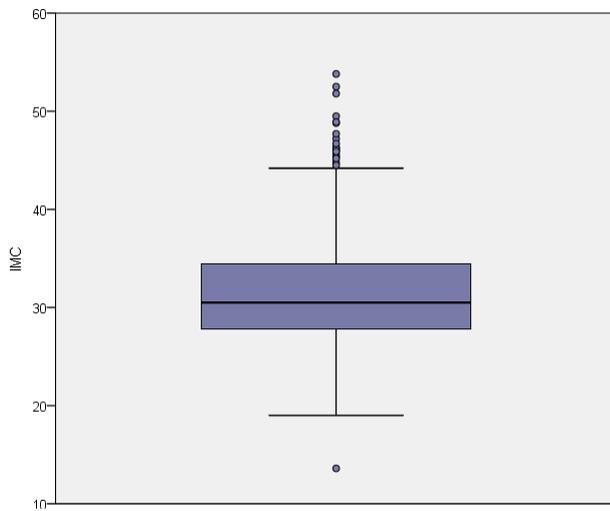


Gráfico 3. Diagrama de cajas IMC

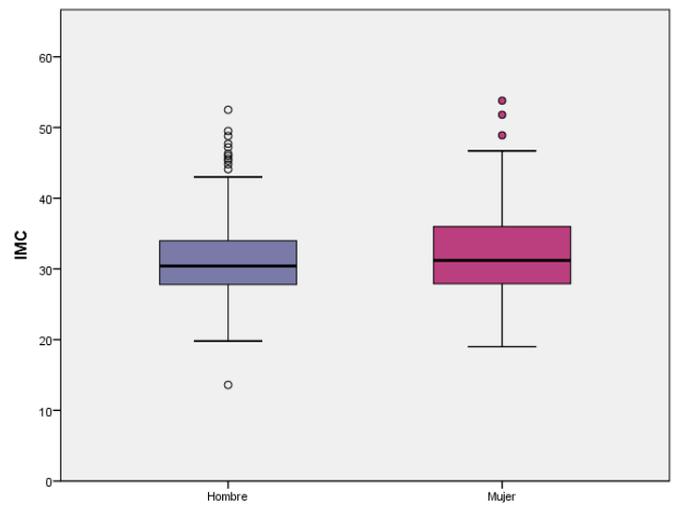


Gráfico 4. Diagrama de cajas. IMC/sexo

5.1.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SUEÑO

5.1.3.1. TIPO DE PRUEBA

En cuanto al tipo de prueba utilizado en el análisis del sueño, el 50,8% de los estudios efectuados fueron realizados con PSG y el 49,2% con PR. La evolución en el número de pruebas realizadas durante cada uno de los 7 años de inclusión tiende al crecimiento, aunque de forma desigual a lo largo del tiempo y en la proporción de PSG sobre PR como se observa en la tabla adjunta.

		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
PSG	n	0	73	84	97	92	168	285
	%	0,0%	4,6%	5,3%	6,2%	5,8%	10,7%	18,1%
PR	n	111	145	127	86	131	166	9
	%	7,1%	9,2%	8,1%	5,5%	8,3%	10,5%	6,0%
TOTAL		111	218	211	183	223	334	294
	%	7,1%	13,9%	13,4%	11,6%	14,2%	21,2%	18,7%

Tabla 18. Estudio de sueño (PSG/PR)/ año de inclusión

5.1.3.2. GRAVEDAD DEL SAHS

De entre los parámetros valorados en los estudios de sueño que permiten clasificar la gravedad, se analiza el CT90 y el IAH, aunque en este estudio se hablará fundamentalmente de la gravedad de acuerdo con el IAH, como criterio diagnóstico admitido.

5.1.3.2.1. CT90

El CT90 o porcentaje de tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90%, se presenta su valor medio y clasificación de la gravedad. La media de la población, medida en %, es de $23,07 \pm 30,90$. En hombres resulta $22,15 \pm 29,79$ y en mujeres $27,94 \pm 35,87$. La distribución del valor CT90 por sexo se muestra en el siguiente gráfico.

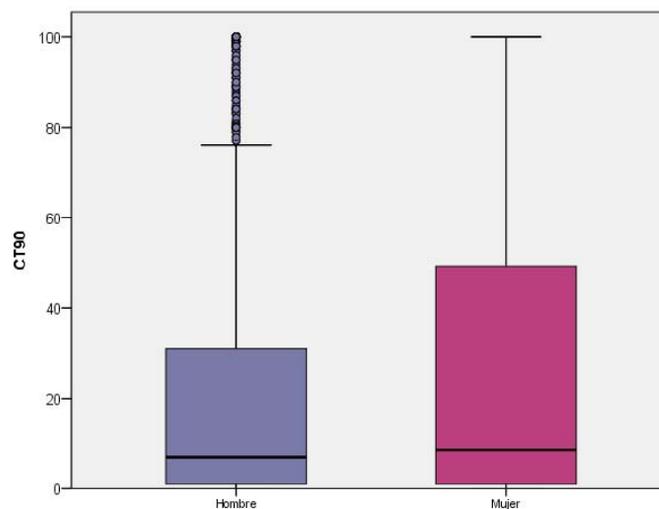


Gráfico 5. Diagrama de cajas. CT90/sexo

Si evaluamos la gravedad atendiendo a este parámetro, se circunscribe al grupo de SAHS leve ($CT90 > 1-5\%$) el 26,8% de la muestra, el 33,6% en SAHS moderado ($CT90 > 5-25\%$) y el 39,6% en SAHS grave ($CT90 > 25\%$). En función del sexo, el 27,2% de los hombres y el 25,1% de las mujeres padecen SAHS leve, el 34,3% y 29,5% moderado y el 38,5% y el 45,4% SAHS grave respectivamente ($p < 0,05$). En el diagrama de cajas se presenta la distribución del CT90 según la clasificación de gravedad.

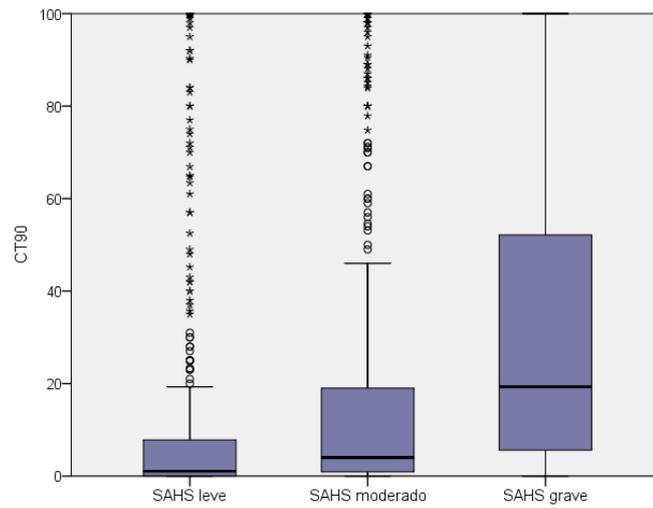


Gráfico 6. Diagrama de cajas_CT90/gravedad SAHS

5.1.3.2.2. IAH

El valor medio del IAH de la muestra se sitúa en $33,29 \pm 23,97$, con valores comprendidos entre 5 y 141,7. En hombres $33,9 \pm 23,94$ (5-131) y en mujeres $29,5 \pm 23,75$ (5-141). Su distribución se representa en el diagrama de cajas del gráfico siguiente.

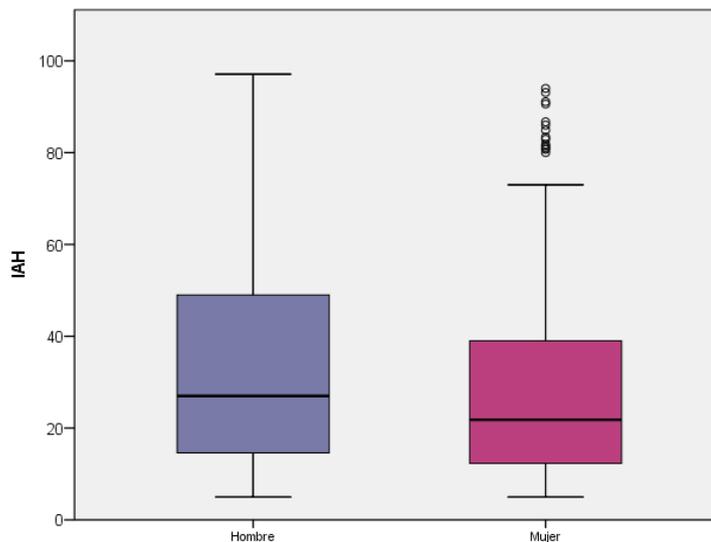


Gráfico 7. Diagrama de cajas. IAH / sexo

Al categorizar la gravedad, el 26,9% de los pacientes son diagnosticados de SAHS leve (IAH 5-14,9), el 28,6% como moderado (IAH 15-29,9) y el 44,5% de grave (IAH \geq 30). Por sexo, el 25,8% de los hombres y el 32,8% de las mujeres padecen SASH leve, el 27,7% y 33,6% SAHS moderado y el 46,6% y el 33,6% SAHS grave respectivamente ($p < 0,05$), cifras similares a la clasificación por CT90. En el diagrama de cajas siguiente se presenta la distribución del valor IAH según la clasificación de gravedad.

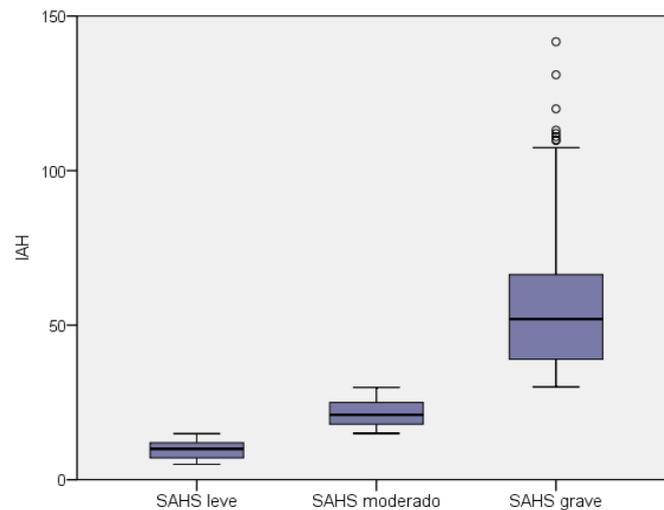


Gráfico 8. Diagrama de cajas. IAH/gravedad SAHS

La **edad media** de los pacientes con SAHS leve es de 51 años \pm 12,5, con un rango de edad comprendido entre 20 y 84; de 55,2 \pm 12,1 en SAHS moderado, rango de edad 22-86, y de 55,2 \pm 12,7 en grave, rango de edad 22-88- ($p < 0,05$). Por sexo, la edad media en hombres con SAHS leve es de 50,1 \pm 12,6 (20-84), en SAHS moderado de 53,9 \pm 11,8 (22 y 88) y en SAHS grave de 54 \pm 12,6 (22-86) ($p < 0,05$). En las mujeres, la edad media es superior en todos los niveles, resultando de 54,8 \pm 11,5 en SAHS leve (22-84), de 60,8 \pm 12,1 (27-83) en SAHS moderado y de 64,3 \pm 9,6 (44-83) en SAHS grave ($p < 0,05$). En el siguiente diagrama de cajas se observa el incremento de la edad en función de la gravedad.

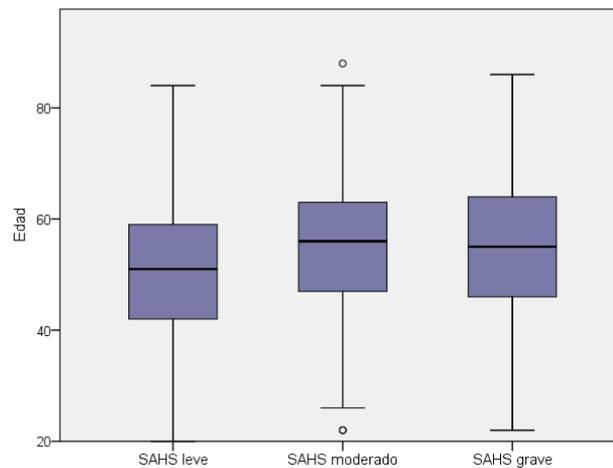


Gráfico 9. Diagrama de cajas. Edad/gravedad

El porcentaje de pacientes que sufren SAHS grave aumenta gradualmente con una edad más avanzada, pasando del 37,3% de SAHS grave en pacientes de menos de 40 años, hasta el 53,6% en aquellos con más de 70 años ($p < 0,05$). En el caso de los hombres, este porcentaje varía del 39,3% en pacientes de menos de 40 años, hasta el 57,0% en aquellos con más de 70 años, y en las mujeres pasa del 0% al 45,6% ($p < 0,05$).

El **IMC** medio (kg/m^2) también aumenta con el incremento de gravedad del SAHS. El IMC medio en SAHS leve resulta de $30,1 \pm 4,7$ (21-47), de $30,2 \pm 4,9$ (14-54) en el moderado y de $32,5 \pm 5,3$ (20-53) en el grave ($p < 0,05$). Por sexo, en hombres el IMC medio en SAHS leve es de $29,8 \pm 4$ (21-43), en SAHS moderado de $29,8 \pm 4,4$ (14-50) y en el grave de $32,4 \pm 5,1$ (20-53) ($p < 0,05$). En mujeres el valor medio es superior en todos los casos, con un IMC medio en SAHS leve de $31,1 \pm 6,5$ (21-47), en SAHS moderado de $31,5 \pm 6,3$ (19-54) y de $33,4 \pm 6,7$ (21-52) en SAHS grave ($p > 0,05$).

Por otro lado en población no obesa acontece menos SAHS grave que en no obesos. El porcentaje de pacientes con SAHS grave en no obesos es del 38,5%, frente al 56,1% en obesos ($p < 0,05$). En hombres no obesos se da un 39,3% de SAHS grave en comparación al 59,4% en población obesa ($p < 0,05$) y en mujeres no obesas el 34,3% frente al 43,4% en aquellas con criterios de obesidad ($p > 0,05$).

La distribución de la variable IMC en función de la gravedad de SAHS se muestra en el siguiente gráfico.

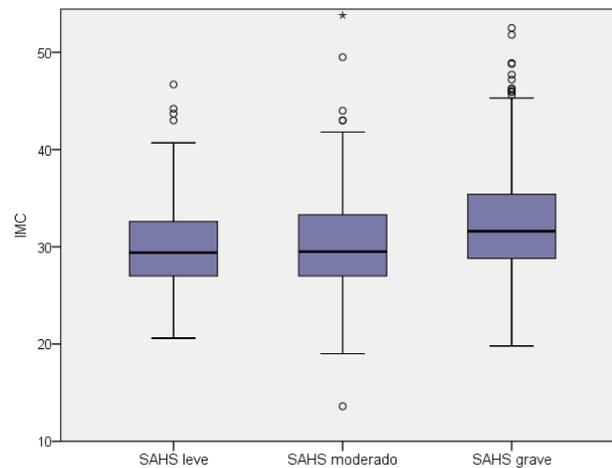


Gráfico 10. Diagrama de cajas. IMC/gravedad

Se resumen las características descritas de la población según la gravedad de SAHS (IAH) en la siguiente tabla:

	HOMBRES				MUJERES				TOTAL			
	N	%	EDAD MEDIA (DE)	IMC MEDIO (DE)	N	%	EDAD MEDIA (DE)	IMC MEDIO (DE)	N	%	EDAD MEDIA (DE)	IMC MEDIO (DE)
SAHS LEVE	342	25,8%	50,1 ± 12,6	29,8 ± 4	81	32,8%	54,8 ± 11,5	31,1 ± 6,5	423	26,9%	51 ± 12,5	30,1 ± 4,7
SAHS MODERADO	367	27,7%	53,9 ± 11,8	29,8 ± 4,4	83	33,6%	60,8 ± 12,1	31,5 ± 6,3	450	28,6%	55,2 ± 2,1	30,2 ± 4,9
SAHS GRAVE	618	46,6%	54 ± 12,6	32,4 ± 5,1	83	33,6%	64,3 ± 9,6	33,5 ± 6,7	701	44,5%	55,2 ± 12,7	32,5 ± 5,3

Tabla 19. Gravedad SAHS (IAH)/Sexo

5.1.4. NEOPLASIAS

Los casos de neoplasia incidente entre la población SAHS objeto de estudio ascienden a 145 (incluyendo cáncer de piel no melanoma), lo que supone que el 9,2% de la población se ve afectada durante el período de observación.

Sobre el origen del diagnóstico, 126 se dan por histología del tumor primario; 10 por citología; 6 se producen en el contexto de investigación clínica y 3 son de origen desconocido.

La principal característica de los sujetos sin neoplasia vs. neoplasia se presenta en la siguiente tabla:

MUESTRA_POBLACIÓN SAHS		NO NEOPLASIA N 1.429		NEOPLASIAS N 145	
		N	%	N	%
Sexo	Hombre	1201	84,0%	126	86,9%
	Mujer	228	16,0%	19	13,1%
Edad prueba sueño	20-29	48	3,5%	0	0,0%
	30-39	161	12,7%	0	0,0%
	40-49	345	31,8%	12	9,0%
	50-59	438	44,2%	24	19,8%
	60-69	271	23,4%	62	74,7%
	70-79	131	10,1%	37	34,3%
	≥80	35	2,5%	10	7,4%
IMC_Obesidad	no obesidad	369	45,8%	34	39,5%
	obesidad	436	54,2%	52	60,5%
SAHS severo	No	873	55,5%	68	46,9%
	Sí	701	44,5%	77	53,1%
		Media (DE)		Media (DE)	
Edad fecha diagnóstico SAHS (años)		53,4 ± 12,7		60,6 ± 9,7	
Duración seguimiento (años)		8,5 ± 2,2		4,7 ± 3,2	

Tabla 20. Características generales de los sujetos de estudio

5.1.4.1. NEOPLASIAS Y SEXO, EDAD E IMC

En relación con la distribución de neoplasias por **sexo**, 126 casos se dan en hombres y 19 en mujeres. Esto representa que en el 9,5% de los hombres y en el 7,6% de las mujeres se produce cáncer incidente, de acuerdo al número de diagnósticos por año de seguimiento que se adjunta en la siguiente tabla.

Año	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
2003	2	1,6%	0	0,0%	2	1,4%
2004	4	3,2%	1	5,3%	5	3,4%
2005	9	7,1%	1	5,3%	10	6,9%
2006	8	6,3%	1	5,3%	9	6,2%
2007	14	11,1%	0	0,0%	14	9,7%
2008	9	7,1%	1	5,3%	10	6,9%
2009	13	10,3%	3	15,8%	16	11,0%
2010	6	4,8%	2	10,5%	8	5,5%
2011	20	15,9%	1	5,3%	21	14,5%
2012	6	4,8%	4	21,1%	10	6,9%
2013	15	11,9%	2	10,5%	17	11,7%
2014	20	15,9%	3	15,8%	23	15,9%
Total	126	100%	19	100%	145	100%

Tabla 21. Año diagnóstico neoplasias/sexo

La **edad** media de los pacientes de la muestra en la fecha del diagnóstico de cáncer es de $65,3 \pm 9,9$, en un rango de edad entre 41 y 89. En el caso de los hombres $65,3 \pm 9,7$ (41-89) y en las mujeres de $65,4 \pm 11,1$ (44-84). Se representa gráficamente la distribución de la edad por sexo.

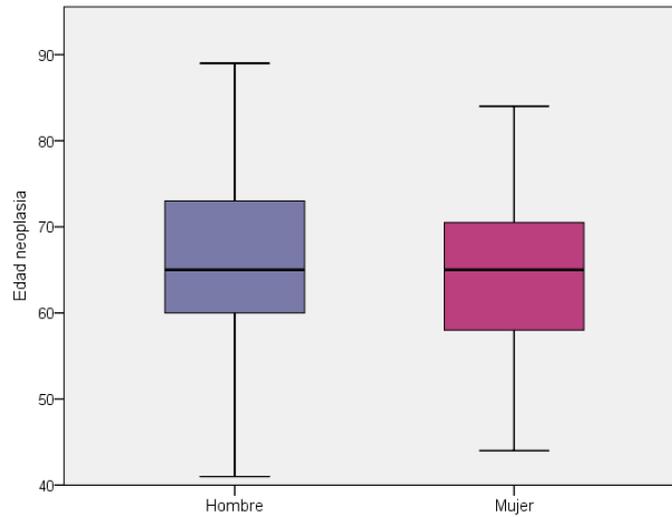


Gráfico 11. Neoplasias sexo/edad

Por grupos de edad, los cánceres han aparecido de la siguiente forma: entre 40 y 54 años se dan 19 casos (13,1%); en el grupo de edad de 55 a 69 años aparecen 79 casos (54,5%) y a partir de los 70 años aparecen 47 casos (32,4%). En hombres de entre 40 y 54 años se dan 16 casos (12,7%); entre 55 a 69 años 68 casos (54%); y a partir de los 70 años 42 casos (33,3 %). En mujeres la proporción es similar, de forma que 3 casos se dan entre los 40-54 años (15,8%); 11 casos entre los 55 y 69 años (57,9%); y 5 cánceres a partir de los 70 (26,3%). En el siguiente gráfico se presenta la incidencia por tramos de edad y sexo.

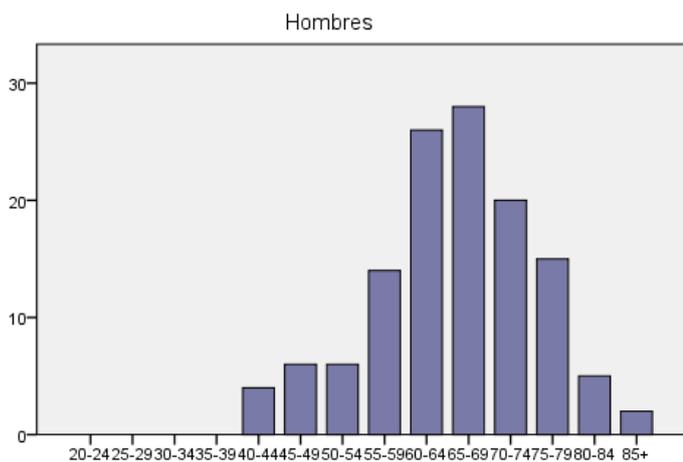


Gráfico 12. Incidencia neoplasias hombres/tramo edad

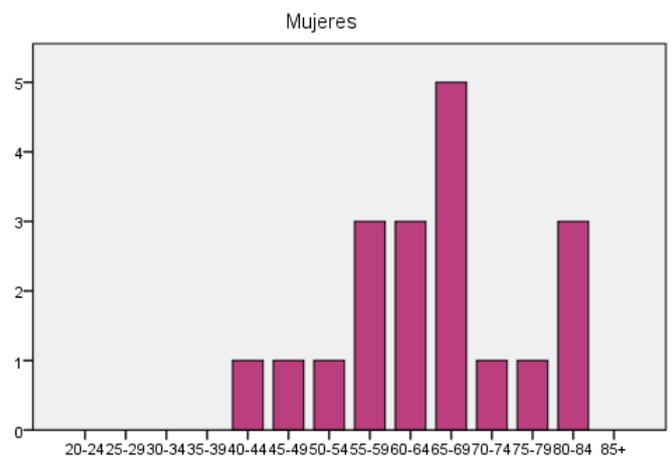


Gráfico 13. Incidencia neoplasias mujeres/tramo edad

Al agrupar las edades con mayor número de neoplasias, un 57,2% de los pacientes con cáncer incidente se encuentra en los tramos de 60 a 74 años y el 68,3% en los tramos de 60 a 79 años. Un 58,7% de los hombres con cáncer incidente se encuentran entre los 60 y 74 años y el 57,9% de las mujeres que han padecido alguna neoplasia en los tramos de 55 a 69 años.

Más de la mitad de los casos de cáncer, 53,8%, se presentan en personas de 65 o más años, 54% en hombres y 52,6% en mujeres.

La proporción de pacientes con neoplasia incidente de acuerdo con su edad crece con el incremento de forma progresiva como cabe esperar. Hasta 40 años no aparece cáncer incidente; en el grupo de edad de 40 a 54 años el 3,3% lo padece; entre 55-69 años un 13,5%; y aumenta hasta un 24,5% a partir de 70 años. En los hombres estos porcentajes van desde el 3,1% en edades entre 40-54 años; 14,4% en 55-69; y alcanza el 31,1% en los de más de 70. En las mujeres el 4,7% de la población de 40-54 años sufre cáncer; alcanza la mayor proporción en el tramo de 55 a 69 años, con un 9,6%; y se sitúa en el 8,8% en mayores de 70.. Se representa en los siguientes gráficos.

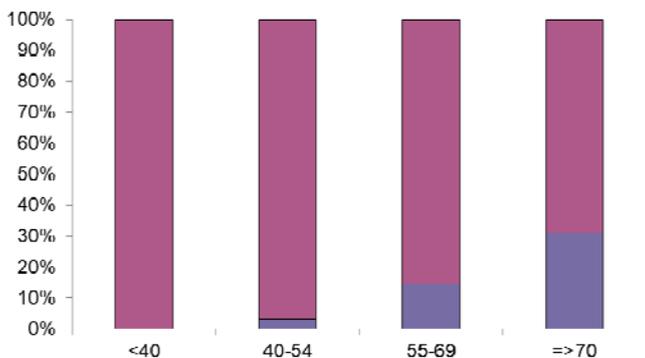


Gráfico 14. Porcentaje neoplasias hombres/tramos de edad

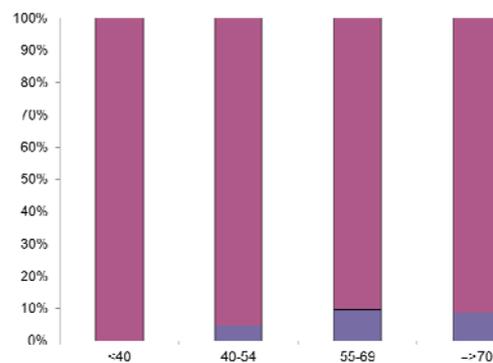


Gráfico 15. Porcentaje neoplasias mujeres/tramos de edad

Sobre el **IMC** de los pacientes con cáncer incidente, el valor medio es de $31,9 \pm 5,5$, con un rango que va desde 21 a 54. En hombres el IMC medio es de $31,4 \pm 4,6$ (21-43), y en mujeres de $34,6 \pm 8,6$, (26-54).

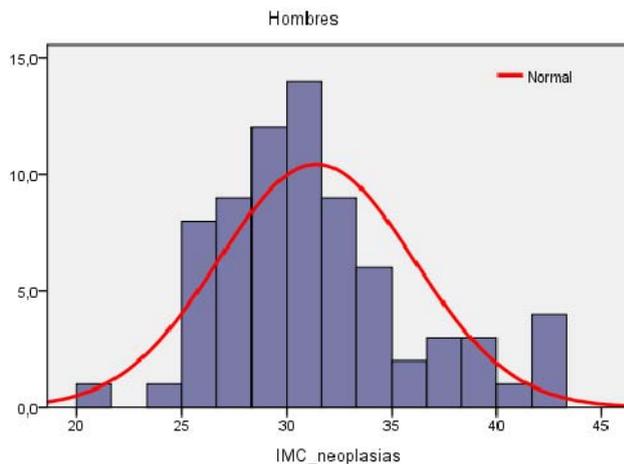


Gráfico 16. Neoplasias hombres/IMC

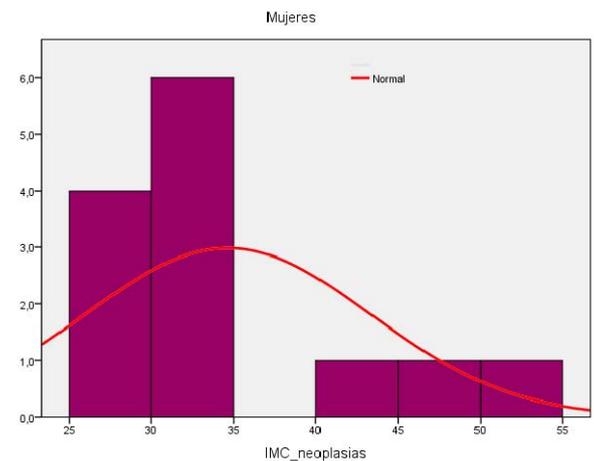


Gráfico 17. Neoplasias mujeres/IMC

Al clasificarlos según el IMC, sólo el 2,2% de los pacientes con neoplasia entran en el rango de peso normal, y el resto está en márgenes de sobrepeso u obesidad: 37,1% sobrepeso, 41,8% obesidad leve, 9,2% obesidad moderada y 9,7% obesidad severa. En hombres estos porcentajes se sitúan en el 2,7% normopeso, 38,4% sobrepeso, 41,1% obesidad leve, 11% obesidad moderada y 6,8% obesidad severa. En el caso de las mujeres todas están en rangos de sobrepeso u obesidad: 30,7% sobrepeso, 46,2% obesidad leve y 23,1% obesidad severa.

Si se divide la muestra en dos bloques, obesidad vs. no obesidad, el 60,5% de los pacientes se encuentran en cifras relativas a obesidad, el 58,9% en el caso de los hombres y el 69,2% en las mujeres.

5.1.4.2. NEOPLASIA Y GRAVEDAD DEL SAHS

El IAH medio en casos de neoplasia es de $36,2 \pm 22,1$ (5-91,3). En hombres $36,2 \pm 21,7$ (5-91,3) y en mujeres $35,9 \pm 25,4$ (7,6-86,7). De forma gráfica, se presenta en el diagrama la diferencia en la distribución del valor IAH en casos de neoplasia vs. no neoplasia.

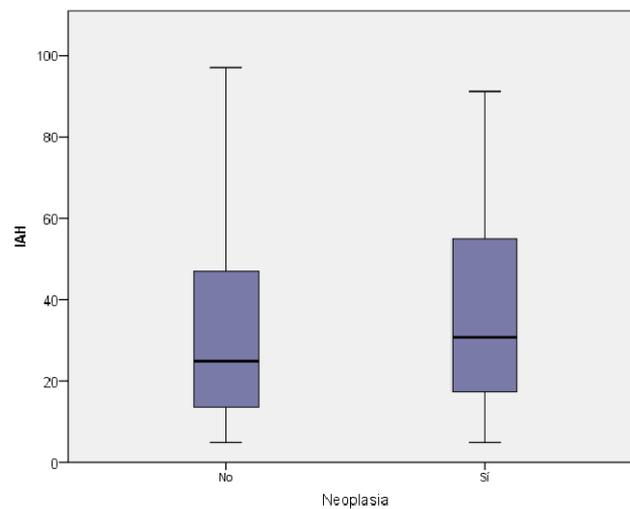


Gráfico 18. Diagrama de cajas IAHI/neoplasia

Sobre la relación entre el cáncer incidente y la gravedad del SAHS, el porcentaje de neoplasias es mayor cuanto mayor es la severidad, y va desde el 6,6% en pacientes con SAHS leve, el 8,9% en SAHS moderado y alcanza el 11% en SAHS grave. En hombres con neoplasia incidente en SAHS leve supone el 7%, el 8,9% en SAHS moderado y alcanza el 11,1% en grave. En mujeres, este porcentaje parte desde el 4,9% en SAHS leve, al 8,4% en moderado y alcanza el 9,6% en grave (gráfico porcentaje neoplasias/gravedad del SAHS según sexo y diagrama de cajas IAHI/neoplasia).

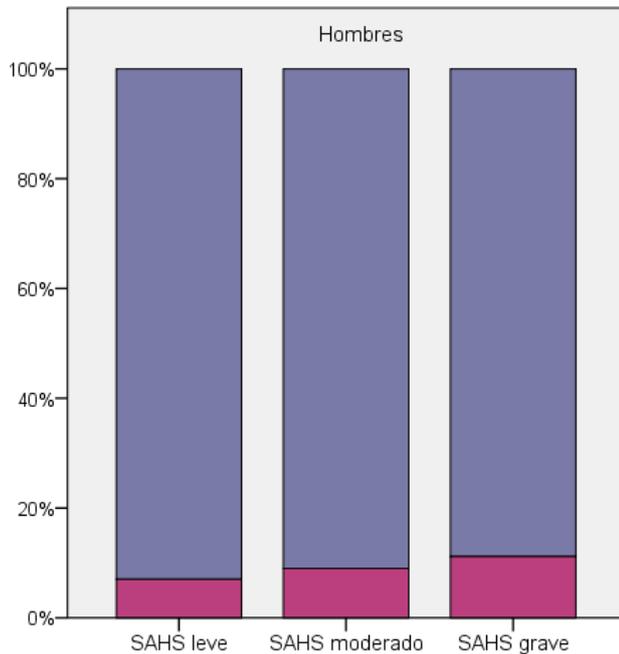


Gráfico 19. Porcentaje neoplasias hombres/gravedad del SAHS

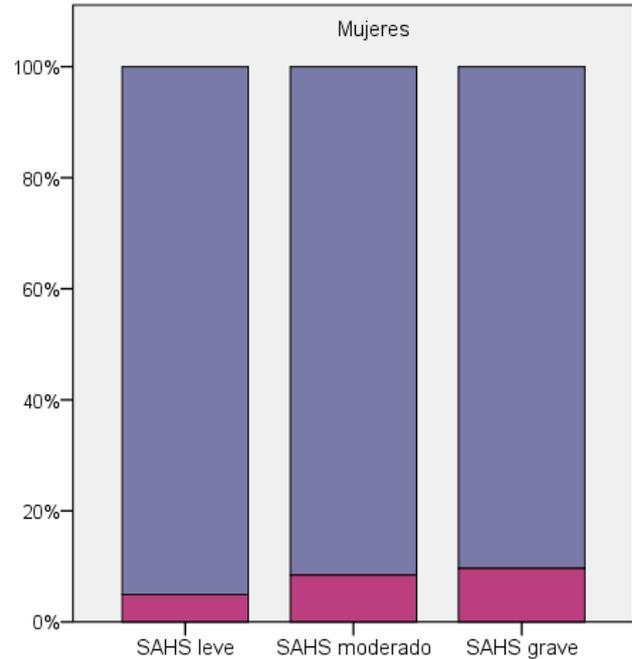


Gráfico 20. Porcentaje neoplasias mujeres/gravedad del SAHS

En los hombres con SAHS grave se producen un 54,7% de cánceres, en SAHS moderado se dan el 26,1% de los casos, y en SAHS leve se produce el 19,0% de los casos. En mujeres, a pesar del pequeño número de casos, son muy similares las cifras, con menor proporción de casos de cáncer en SAHS grave, donde se producen un 42,1% de las neoplasias, en SAHS moderado se dan el 36,8% de los casos, y en SAHS leve se produce el 21,5% de los casos.

Sobre la **edad** y la gravedad del SAHS en neoplasias, el porcentaje de cánceres que se relacionan con SAHS grave vs. SAHS leve/moderado, supera el 50 %, de forma muy similar en todos los tramos de edad (entre el 52,6 y 53,2%). Por otro lado, la mayor proporción de neoplasias se encuentra en el grupo de SAHS grave, en edades comprendidas entre 55 y 69 años, y la menor en el de SAHS moderado, en el tramo de edad de 40 a 54 años. En el siguiente diagrama de cajas se observa la distribución de la edad según la gravedad del SAHS.

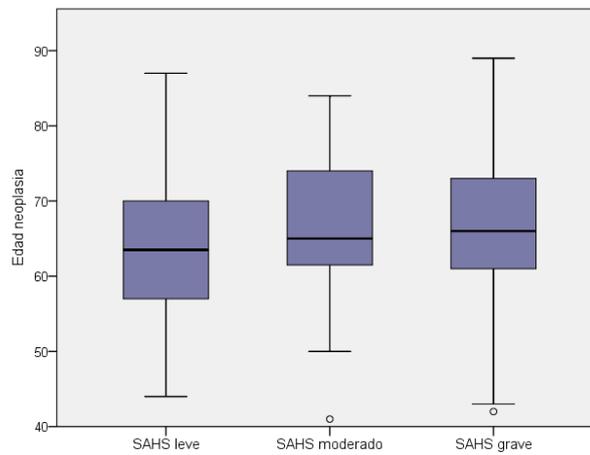


Gráfico 21. Diagrama de cajas edad (neoplasias)/gravedad SAHS

De acuerdo a la clasificación según el **IMC**, obesidad vs. no obesidad y severidad del SAHS y el 56% de los cánceres en SAHS grave son obesos, en SAHS moderado el 62,5% y en SAHS leve el 75,0%. Por sexo, en hombres, en SAHS grave el 54,8% de los casos de neoplasia son obesos, el 61,9% en SAHS moderado y en SAHS leve el 70%. En mujeres estos porcentajes son del 62,5% en SAHS grave, el 66,7% en moderado y el 100% en leve. Gráficamente se observa la distribución del valor de IMC en función de la gravedad del SAHS.

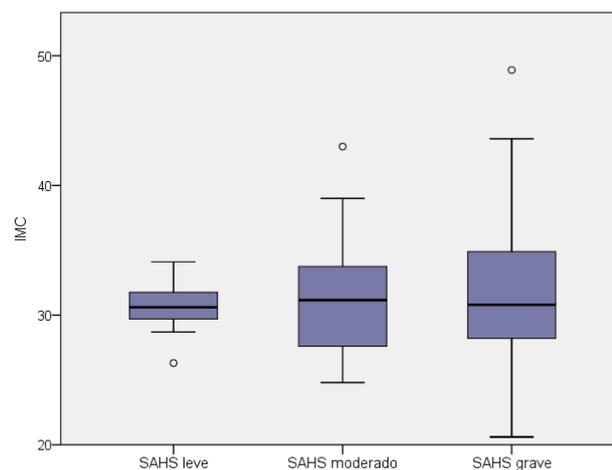


Gráfico 22. Diagrama de cajas IMC (neoplasias)/gravedad SAHS

5.2. TIPOLOGÍA TUMORAL

5.2.1. DISTRIBUCIÓN DE NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS

De acuerdo a la clasificación de los cánceres incidentes por tipología tumoral según CIE-O, en hombres, el cáncer de próstata es el más frecuente con 27 casos (21,4%) y en mujeres los cánceres más frecuentes son el de mama y el colorrectal, con 4 casos cada uno (21,1%). La distribución desglosada en la población total y por sexo es la que se muestra en la siguiente tabla:

NEOPLASIAS	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Próstata	27	21,4%	0	0,0%	27	18,6%
Colon y recto	17	13,5%	4	21,1%	21	14,5%
Pulmón y bronquios	17	13,5%	3	15,8%	20	13,8%
Vejiga	19	15,1%	1	5,3%	20	13,8%
Leucemia	9	7,1%	1	5,3%	10	6,9%
Piel (no epitelial)	9	7,1%	0	0,0%	9	6,2%
Esófago	6	4,8%	0	0,0%	6	4,1%
Mama	1	0,8%	4	21,1%	5	3,4%
Riñón	3	2,4%	1	5,3%	4	2,8%
Linfoma	3	2,4%	0	0,0%	3	2,1%
Tiroides	1	0,8%	2	10,5%	3	2,1%
Cerebro	2	1,6%	0	0,0%	2	1,4%
Laringe	2	1,6%	0	0,0%	2	1,4%
Melanoma	1	0,8%	1	5,3%	2	1,4%
Mesotelioma	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Cuerpo uterino	0	0,0%	1	5,3%	1	0,7%
Hueso	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Leiomioma	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Orofaringe	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Ovario	0	0,0%	1	5,3%	1	0,7%
Páncreas	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Pelvis renal	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Pene	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Pleura	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Vesícula biliar	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Total	126		19	100,0%	145	100,0%

Tabla 22. Distribución de neoplasias tipología tumoral CIE-0 en población SAHS

Al efectuar la agrupación en órganos y sistemas afectados, en hombres el sistema genital masculino (próstata y pene) supone un 22,2%, seguido del urinario (vejiga, riñón y pelvis renal) con un 18,3%, y respiratorio (pulmón, bronquios y laringe y pleura), con un 15,1%. En las mujeres, cáncer de mama con un 21,1% se iguala al sistema digestivo colorrectal (intestino grueso, colon ascendente, ciego, recto) con un 21,1% siendo los más frecuentes y sistema respiratorio en tercer lugar con un 15,8%. En el anexo se adjuntan las tablas 23 y 24 distribución neoplasias en hombres y mujeres por sistemas/órganos y tramos de edad y en la tabla adjunta se presenta la distribución total por sexo.

NEOPLASIAS (SISTEMAS)	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Sistema genital masculino	28	22,2%	-	-	28	19,3%
Sistema urinario	23	18,3%	2	10,5%	25	17,2%
Sistema respiratorio	19	15,1%	3	15,8%	22	15,2%
Sistema digestivo colorrectal	17	13,5%	4	21,1%	21	14,5%
Linfoide y hematopoyético	12	9,5%	1	5,3%	13	9,0%
Piel excluyendo basal y escamoso	9	7,1%	0	0,0%	9	6,2%
Sistema digestivo	8	6,3%	0	0,0%	8	5,5%
Mama	1	0,8%	4	21,1%	5	3,4%
Sistema endocrino	1	0,8%	2	10,5%	3	2,1%
Cerebro y sistema nervioso central	2	1,6%	0	0,0%	2	1,4%
Corazón, mediastino y pleura	2	1,6%	0	0,0%	2	1,4%
Melanoma	1	0,8%	1	5,3%	2	1,4%
Sistema genital femenino	-	-	2	10,5%	2	1,4%
Cavidad bucal y faringe	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Huesos y articulaciones	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Tejido conectivo y blando	1	0,8%	0	0,0%	1	0,7%
Total	126	100%	19	100%	145	100%

Tabla 25. Distribución de neoplasias según sistema/órgano en población SAHS

De forma gráfica, la distribución de neoplasias por sistemas en función del sexo se representa en el gráfico 23 y el gráfico 24.

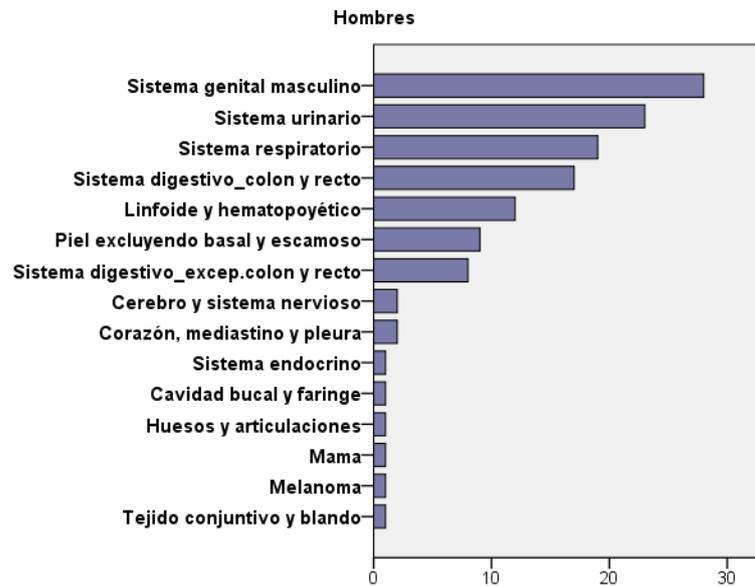


Gráfico 23. Neoplasias (sistemas) / hombres

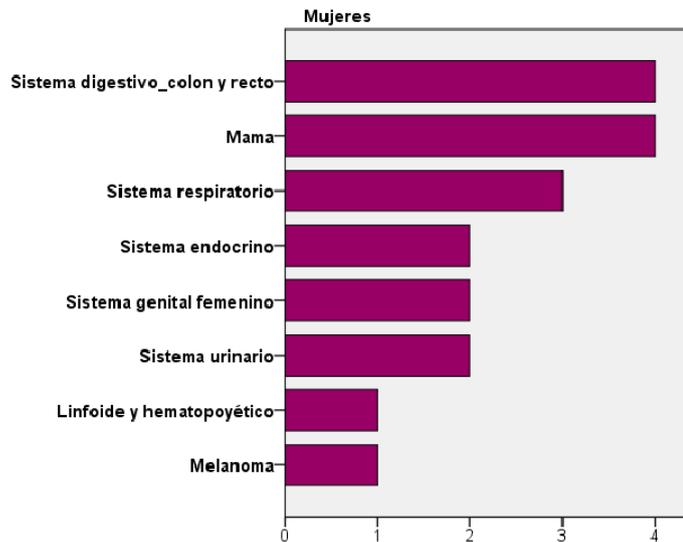


Gráfico 24. Neoplasias (sistemas) /mujeres

Los tipos de tumores más relevantes en la población SAHS a estudio, cuyas tasas de incidencia son objeto de comparación en apartados posteriores, se presentan en la siguiente tabla:

NEOPLASIAS (PRINCIPALES)	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Próstata	27	21,4%	0	-	27	18,6%
Colon y recto	17	13,5%	4	21,1%	21	14,5%
Pulmón	17	13,5%	3	15,8%	20	13,8%
Vejiga	19	15,1%	1	5,3%	20	13,8%
Mama	1	0,8%	4	21,1%	5	3,4%

Tabla 26. Principales neoplasias en población SAHS

5.2.2. PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES EN POBLACIÓN SAHS POR GRUPOS DE EDAD

Por tramos de edad, sin tener en cuenta la proporción respecto a la población expuesta sino la distribución total, el mayor número de casos se da entre los 55 y 69 años, alcanzando el 54,5% sobre el total, el 32,4% en más de 70 años y el 13,1% entre 40 y 54 años. En todos los tipos de tumores es en el tramo de 55 a 69 años donde mayor número de neoplasias se da para cada tipo de tumor y en el de 40 a 54 en el que menos. Se adjunta en la tabla la distribución de las neoplasias más relevantes en función del tramo de edad.

PRINCIPALES NEOPLASIAS	GRUPOS EDAD					
	40-54		55-69		>70	
	N	%	N	%	N	%
Próstata	0	0,0%	15	55,6%	12	44,4%
Colon y recto	2	9,5%	13	61,9%	6	28,6%
Pulmón	4	20,0%	11	55,0%	5	25,0%
Vejiga	2	10,0%	14	70,0%	4	20,0%
Mama	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%
Otros	10	19,2%	23	44,2%	19	36,5%
Total	19	13,1%	79	54,5%	47	32,4%

Tabla 27. Principales neoplasias en población SAHS/tramo de edad

5.3. TASAS DE INCIDENCIA EN POBLACIÓN DE REFERENCIA Y EN POBLACIÓN SAHS

5.3.1. TASAS DE INCIDENCIA EN POBLACIÓN DE REFERENCIA

En primer lugar se muestran los resultados obtenidos para las tasas de incidencia de la provincia de Valladolid, considerando ésta como población de referencia de la muestra, estimadas para cada 100.000 expuestos y población de más de 20 años (datos INE y RECA).

Para el período de observación de 2008 a 2014 resulta un total de 3.078.448 personas-año (población expuesta), con un número de eventos observados (neoplasias) registrados de 22.864.

POBLACIÓN REFERENCIA VALLADOLID	HOMBRES		MUJERES	
	Personas-año	Eventos observados	Personas-año	Eventos observados
20-29 años	215.329	113	206.593	102
30-39 años	317.210	255	300.706	423
40-49 años	296.424	603	295.833	1.158
50-59 años	251.236	1.965	260.045	1.641
60-69 años	205.514	3.967	215.665	1.984
70-79 años	136.179	4.028	165.087	1.966
≥80	76.672	2.539	135.955	2.120
TOTAL	1.498.564	13.470	1.579.884	9.394

Tabla 28. Población Valladolid_personas-año/eventos observados 2008-2014, por sexo

La tasa de incidencia bruta resultante para el total de la población es de 742,7 (IC 733,1-752,3), superior en hombres, 898,9 (IC 883,7-914,0) respecto a mujeres, 594,6 (IC 582,6-606,6).

La tasa de incidencia estandarizada por edad agrupada en tramos de 10 años, respecto a la población mundial y europea, también aparece en todos los casos superior en población masculina. En hombres, la tasa de incidencia estandarizada con población mundial es de 616,4 (IC 605,3-627,4) y con población europea de 755,8 (IC 742,7-768,8). En mujeres la tasa con población mundial es de 407,1 (IC 397,9-416,3) y con la europea de 474,6 (IC 464,4-484,9).

En términos de evolución, entre el año 2008 y el 2014 en hombres la tasa estandarizada sufre un detrimento de entre el 3,9% y 3,6% según la población mundial o europea, y en mujeres un crecimiento del 8,3% y del 9,4% respectivamente.

Se analizan las tasas de incidencia por tipología tumoral para los siguientes tipos de neoplasia:

El cáncer de colon y recto alcanza una tasa de incidencia bruta en hombres de 134,8 (IC 128,9-140,7). La estandarizada en población mundial es de 86,0 (IC 82-90) y en europea de 109,1 (IC 104,2-113,9). En mujeres la tasa de incidencia bruta es de 76,5 (IC 72,1-80,8), la estandarizada en población mundial de 42,7 (IC 40,9-46,5) y en población europea de 53,1 (IC 49,8-56,4).

El cáncer de pulmón en hombres supone una tasa de incidencia bruta de 115,4 (IC 110-120,9), una tasa de incidencia estandarizada en población mundial de 78,5 (IC 74,6-82,4) y en población europea de 97,6 (IC 92,9-102,2). En mujeres este cáncer supone una tasa de incidencia bruta de 25,4 (IC 22,9-27,9), una tasa de incidencia estandarizada en población mundial de 18,2 (IC 16,3-20,2) y en población estandarizada de 21,4 (IC 19,2-23,7).

En el caso del cáncer de vejiga, las cifras en hombres son para la tasa de incidencia bruta de 99,2 (IC 94,1-104,2), la estandarizada por edad en población mundial de 66,3 (IC 62,8-69,9) y en población europea de 82,4 (IC 78,1-86,7). En mujeres el cáncer de vejiga representa una tasa de incidencia bruta de 18,6 (IC 16,5-20,7), una tasa de incidencia estandarizada para población mundial de 11,3 (IC 9,8-12,7) y para población europea de 13,8 (IC 12,1-15,5).

El cáncer de próstata en hombres alcanza una tasa de incidencia bruta de 188,5 (IC 181,6-195,4), una tasa de incidencia estandarizada para población mundial de 133,3 (IC 128,2-138,3) y para población europea de 162,4 (156,3-168,5).

Por último, el cáncer de mama en mujeres supone una tasa de incidencia bruta de 166,4 (IC 160-172,7), una tasa de incidencia estandarizada por edad en población mundial de 131,7 (IC 126,3-137,1) y en población europea de 148,5 (IC 142,6-154,4).

El desglose de los resultados para la provincia de Valladolid por anualidades, tramos de edad, tipología tumoral y sexo se incluye en el Anexo (tablas de elaboración propia):



Tabla 29. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento hombres
Tabla 30. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento mujeres
Tabla 31. Valladolid_tasa incidencia bruta (20-85+años)
Tabla 32. Valladolid_tasa incidencia bruta hombres (20-85+años)
Tabla 33. Valladolid_tasa incidencia bruta mujeres (20-85+años)
Tabla 34. Valladolid_tasa incidencia estandarizada población mundial (20-85+años)
Tabla 35. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial hombres (20-85+años)
Tabla 36. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial mujeres (20-85+años)
Tabla 37. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea (20-85+años)
Tabla 38. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea hombres (20-85+años)
Tabla 39. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea mujeres (20-85+años)
Tabla 40. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal hombres (20-85+años)
Tabla 41. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal mujeres (20-85+años)
Tabla 42. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal hombres (20-85+años)
Tabla 43. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal mujeres (20-85+años)
Tabla 44. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal hombres (20-85+años)
Tabla 45. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal mujeres (20-85+años)
Tabla 46. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón hombres (20-85+años)
Tabla 47. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón mujeres (20-85+años)
Tabla 48. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón hombres (20-85+años)
Tabla 49. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón mujeres (20-85+años)
Tabla 50. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón hombres (20-85+años)
Tabla 51. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón mujeres (20-85+años)
Tabla 52. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga hombres (20-85+años)
Tabla 53. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga mujeres (20-85+años)
Tabla 54. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga hombres (20-85+años)
Tabla 55. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga mujeres (20-85+años)
Tabla 56. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga hombres (20-85+años)
Tabla 57. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga mujeres (20-85+años)
Tabla 58. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de próstata hombres (20-85+años)
Tabla 59. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer próstata hombres (20-85+años)
Tabla 60. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer próstata hombres (20-85+años)

Tabla 61. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de mama mujeres (20-85+años)

Tabla 62. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer mama mujeres (20-85+años)

Tabla 63. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer mama mujeres (20-85+años)

5.3.2. TASAS DE INCIDENCIA DE CÁNCER EN POBLACIÓN SAHS

Durante todo el período de observación del estudio, en la población SAHS se alcanzan 13.906 personas-año, en hombres 11.717 y 1.075 en mujeres, y 145 eventos (cáncer incidente). Por tramos de edad y sexo se distribuye como se expresa en tabla adjunta:

POBLACIÓN SAHS Tramo edad	HOMBRES		MUJERES	
	Personas-año	Eventos observados	Personas-año	Eventos observados
20-24	72	0	12	0
25-29	224	0	20	0
30-34	672	0	26	0
35-39	897	0	47	0
40-44	1.277	4	101	1
45-49	1.781	6	200	1
50-54	1.800	6	253	1
55-59	1.905	14	430	3
60-64	1.340	26	294	3
65-69	789	28	293	5
70-74	501	20	279	1
75-79	298	15	146	1
80-84	148	5	88	3
>85	13	2	0	0
TOTAL	11.717	126	2.189	19

Tabla 64. Población SAHS_personas-año/eventos observados por sexo

Se incluyen en el Anexo las tablas 65 y 66 Población SAHS expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en hombres y mujeres y en tabla

5.3.2.1. TASAS DE INCIDENCIA BRUTA

La tasa de incidencia bruta en la población SAHS es de 1.042,7 (IC 872,9-1212,4), expresada por 100 personas-año supone 1,04 casos por 100 personas-año. Se dan tasas de incidencia muy variables en función del año dada la N muestral, de acuerdo a la siguiente tabla.

Tasa de Incidencia bruta						
Año	P. Inicio	P. Nueva	Exitus	Neoplasias	Expuestos (personas/años)	Tasa incidencia bruta*
2002	0	111	2	0	111	0,0
2003	109	218	1	2	327	611,6
2004	324	211	2	5	535	934,6
2005	528	183	4	10	711	1.406,5
2006	697	223	3	9	920	978,3
2007	908	334	9	14	1242	1.127,2
2008	1219	294	12	10	1513	660,9
2009	1491	0	12	16	1491	1.073,1
2010	1463	0	12	8	1463	546,8
2011	1443	0	16	21	1443	1.455,3
2012	1406	0	10	10	1406	711,2
2013	1386	0	11	17	1386	1.226,6
2014	1358	0	19	23	1358	1.693,7
TOTAL		1.574	113	145	13.906	1.042,7 (IC 872,9-1.212,4)

Tabla 67. Tasa de incidencia bruta por años muestra total (*x100000)

Por sexo, las tasas de incidencia bruta son más elevadas en los hombres que en las mujeres, resultando en el caso de los hombres de 1.075,4 (IC 887,6-1.263,1) y en las mujeres de 868,0 (IC 477,7- 1.258,3). El resultado expresado por 100 personas-año es de 1,08 hombres y 0,87 mujeres. El resultado por año de seguimiento y sexo se muestra en las siguientes tablas.

Tasa de Incidencia bruta _Hombres*						
Año	P. Inicio	P. Nueva	Exitus	Neoplasias	Expuestos (personas/años)	Tasa incidencia bruta*
2002	0	97	2	0	97	0,0
2003	95	183	1	2	278	719,4
2004	275	184	2	4	459	871,5
2005	453	155	3	9	608	1.480,3
2006	596	186	2	8	782	1.023,0
2007	772	275	9	14	1047	1.337,2
2008	1024	247	11	9	1271	708,1
2009	1251	0	9	13	1251	1.039,2
2010	1229	0	9	6	1229	488,2
2011	1214	0	16	20	1214	1.647,4
2012	1178	0	9	6	1178	509,3
2013	1163	0	8	15	1163	1.289,8
2014	1140	0	14	20	1140	1.754,4
TOTAL		1327	95	126	11.717	1.075,4 (IC 887,6- 1.263,1)

Tabla 68. Tasa de incidencia bruta por años en Hombres (*x100000)

Tasa de Incidencia bruta _Mujeres*						
Año	P. Inicio	P. Nueva	Exitus	Neoplasias	Expuestos (personas/años)	Tasa incidencia bruta*
2002	0	14	0	0	14	0,0
2003	14	35	0	0	49	0,0
2004	49	27	0	1	76	1.315,8
2005	75	28	1	1	103	970,9
2006	101	37	1	1	138	724,6
2007	136	59	0	0	195	0,0
2008	195	47	1	1	242	413,2
2009	240	0	3	3	240	1.250,0
2010	234	0	3	2	234	854,7
2011	229	0	0	1	229	436,7
2012	228	0	1	4	228	1.754,4
2013	223	0	3	2	223	896,9
2014	218	0	5	3	218	1.376,1
TOTAL		247	18	19	2.189	868,0 (IC 477,7-1.258,3)

Tabla 69. Tasa de incidencia bruta por años en Mujeres (*x100000)

5.3.2.2. TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA VS. POBLACIÓN DE REFERENCIA

Para llevar a cabo comparaciones con los mismos términos de estandarización, en las siguientes tablas se relacionan los resultados de la población SAHS y de la de referencia.

En población SAHS, de acuerdo con la población mundial la tasa anual de incidencia estandarizada es de 637,9 (IC 532-743,7) y según la población europea de 786 casos (IC 651,8-920,1), superiores a las tasas estandarizadas evaluadas en la provincia de Valladolid de 501,6 (IC 494,5-508,8) y 600,4. (IC 592,3-608,5) respectivamente.

Tasa de incidencia estandarizada por edad						
	Población SAHS			Valladolid		
Tramo edad	Expuestos (personas/años)	Eventos observados	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*
20-29 años	328	0	0,0	0,0	13,6	10
30-39 años	1642	0	0,0	0,0	21,9	21,6
40-49 años	3359	12	71,4	70,4	59,5	58,6
50-59 años	4388	24	82,0	100,1	105,8	129,1
60-69 años	2716	62	266,3	289,4	164,8	179,1
70-79 años	1224	37	151,1	212,9	99,5	140,1
≥80	249	10	66,9	113,1	36,5	61,7
TOTAL	13.906	145	637,9 (IC 532-743,7)	786 (IC 651,8-920,1)	501,6 (IC 494,5-508,8)	600,4 (IC 592,3-608,5)

Tabla 70. Tasa de incidencia estandarizada (población mundial y población europea) (*x100000)

Por sexo, de acuerdo con la población estandarizada mundial, en hombres resulta una tasa de 733,8 (IC 602,3-865,2) y en mujeres de 460,1 (IC 217,9-702,3). Si nos referimos a la estandarización europea, la tasa es de 915,8 en hombres (IC 744,0-1.087,6), y de 540,2 en mujeres (IC 271,4 - 809,0).

En población masculina las cifras son superiores a las de la provincia de Valladolid, donde en la estandarización mundial resulta una incidencia de 616,4 (IC 605.3-627,4) y en la europea de 755,8 (IC 742,7-768,8). En mujeres, aunque también superior en población SAHS, la diferencia es menor respecto a la población de Valladolid, que tiene una tasa de 407,1 (IC 397,9-416,3) si nos remitimos a la población

mundial y 474,6 (IC 464,4-484,9) en la europea. En ambas poblaciones existen diferencias notables y proporcionales en el incremento de incidencia en hombres respecto a mujeres, que va de un 51% a un 69%.

Tasa de incidencia estandarizada por edad en hombres						
	Población SAHS				Valladolid	
Tramo edad	Expuestos (personas/años)	Eventos observados	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*
20-29 años	296	0	0	0	14	10,3
30-39 años	1569	0	0	0	16,1	15,9
40-49 años	3058	10	65,4	64,5	40,7	40,1
50-59 años	3705	20	81	98,8	117,3	143,2
60-69 años	2129	54	295,9	321,5	225,2	244,7
70-79 años	799	35	219	308,5	147,9	208,3
≥80	161	7	72,5	122,5	55,2	93,3
TOTAL	11.717	126	733,8 (IC 602,3- 865,2)	915,8 (IC 744,0-1.087,6)	616,4 (IC 605.3-627,4)	755,8 (IC 742,7-768,8)

Tabla 71. Tasa de incidencia estandarizada en hombres (población mundial y población europea) (*x100000)

Tasa de incidencia estandarizada por edad en mujeres						
	Población SAHS				Valladolid	
Tramo edad	Expuestos (personas/años)	Eventos observados	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada, ASIR-E*
20-29 años	32	0	0	0	13,2	9,7
30-39 años	73	0	0	0	28,1	27,7
40-49 años	301	2	132,9	131	78,3	77,2
50-59 años	683	4	87,8	107,2	94,7	115,5
60-69 años	587	8	159	172,8	107,3	116,6
70-79 años	425	2	23,5	33,1	59,5	83,9
≥80	88	3	56,8	96	26	43,9
TOTAL	2.189	19	460,1 (IC 217,9- 702,3)	540,2 (IC 271,4 - 809,0)	407,1 (IC 397,9-416,3)	474,6 (IC 464,4-484,9)

Tabla 72. Tasa de incidencia estandarizada en mujeres (población europea y población mundial) (*x100000)

5.3.2.3. RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS

Mediante la Razón de Tasas Estandarizadas (RTE) se comparan los resultados entre las tasas de incidencia estandarizadas por edad en población SAHS y las relativas a la provincia de Valladolid, totales y desagregados por sexo, con la población europea y mundial como se representa en la tabla 73.

Los pacientes con SAHS sufren una tasa de incidencia estandarizada con población mundial un 27% más que la población de referencia, y alcanza el 31% con la estandarización europea. Al ajustar por sexo, los hombres con SAHS sufren un incremento del 19% o del 21% de incidencia si se ajusta por población mundial o europea respectivamente. En el caso de la población femenina con SAHS también resulta una tasa un 13 o 14% superior con estandarización mundial y europea.

De acuerdo con la RTE y los intervalos de confianza, la incidencia de cáncer en general en población SAHS, después de estandarizar por edad, es significativamente más elevada que en la población de referencia (RTE ASIR-W: 1,27; IC 1,08-1,46 Y RTE ASIR-E: 1,31; IC 1,10-1,51). Sin embargo, al ajustar por sexo, en hombres este incremento se ve disminuido situándose en una incidencia igual o superior a la población de referencia (RTE ASIR-W: 1,19; IC 1-1,38 Y RTE ASIR-E: 1,21; IC 1-1,41) y en mujeres no puede afirmarse que sea superior la incidencia en población con SAHS (RTE ASIR-W: 1,13; IC 0,55-1,69 Y RTE ASIR-E: 1,14; IC 0,58-1,67). En la siguiente tabla se presenta la RTE con su intervalo de confianza por sexo y población.

	RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS POBLACIÓN SAHS (MUESTRA) / POBLACIÓN REFERENCIA (VALLADOLID)			
	Tasa estandarizada población mundial ASIR-W		Tasa estandarizada población europea, ASIR-E	
	RTE	IC 95%	RTE	IC 95 %
TOTAL	1,27	(1,08-1,46)	1,31	(1,10-1,51)
HOMBRES	1,19	(1-1,38)	1,21	(1-1,41)
MUJERES	1,13	(0,55-1,69)	1,14	(0,58-1,67)

Tabla 73. RTE Población SAHS /Valladolid (población mundial y población europea)

5.3.3. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRINCIPALES NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS VS. POBLACIÓN GENERAL

Al comparar la distribución porcentual de los principales tipos de tumores con cifras de Valladolid (RECA) (272) y de España según la IARC (157–159), en hombres de la población SAHS el cáncer de próstata es el más frecuente (21,4%), igual que ocurre en la población masculina de Valladolid y de España, donde este tipo de cáncer supone un 18,4% y un 20,4% respectivamente.

El cáncer de mama afecta al 21,1% de las mujeres con SAHS, primero en frecuencia igualándose al de colon y recto. El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres de Valladolid y supone un 28,6% sobre el total y un 28,9% en España, porcentajes superiores a la población SAHS. Por el contrario, el cáncer colorrectal en mujeres SAHS (21,1 %) es superior de la provincia y España (11% y 12,7%).

En la tabla adjunta se presenta la comparativa entre la distribución de la muestra, Valladolid y España para los principales tipos de neoplasias incidentes en la población SAHS.

PRINCIPALES NEOPLASIAS																		
	TOTAL					HOMBRES					MUJERES							
	Población SAHS		Valladolid RECA		IARC_estimación España		Población SAHS		Valladolid RECA		IARC_estimación España		Población SAHS		Valladolid RECA		IARC_estimación España	
	%	N	%	N	%	%	N	%	N	%	%	N	%	N	%	N	%	
Próstata	18,6	371	10,8	31.726	11,8	21,4	371	18,4	31.726	20,4	-	-	-	-	-	-	-	
Colon y recto	14,5	513	15,0	37.165	13,8	13,5	352	17,5	22.741	14,7	21,10	161	11,4	14.424	12,7			
Pulmón	13,8	344	10,0	27.348	10,2	13,5	259	12,9	20.435	13,2	15,80	85	6,0	6.913	6,1			
Vejiga	13,8	270	7,9	18.261	6,8	15,1	212	10,5	14.788	9,5	5,30	58	4,1	3.473	3,1			
Mama	3,4	410	12,0	32.822	12,2	0,8	5	0,2	-	-	21,10	405	28,6	32.822	28,9			
Otros	35,9	1522	44,4	121.586	45,2	35,7	813	40,4	65.502	42,2	36,80	709	50,0	56.084	49,3			
Total		3.430		268.908			2.012		155.192			1.418		113.716				

Tabla 74. Distribución de neoplasias según órgano por sexo en población con SAHS, Valladolid (datos RECA) y estimación España (datos IARC) (20-85+años)

5.3.4. INCIDENCIA POR TIPOLOGÍA TUMORAL

5.3.4.1. TASAS DE INCIDENCIA DE LAS PRINCIPALES NEOPLASIAS EN POBLACIÓN SAHS VS. POBLACIÓN DE REFERENCIA

Se presentan las tasas de incidencia bruta y las tasas de incidencia estandarizada según la población mundial y según población europea, para los principales tipos de tumores, según la población expuesta (personas/años), por grupos de edad durante la totalidad del seguimiento, y se compara con la población de referencia. Se adjuntan las tablas de resultados para cada tipo de cáncer relacionando las tasas de la población SAHS y de la población de referencia.

5.3.4.1.1. CÁNCER COLON Y RECTO

En hombres, la tasa de incidencia estandarizada de cáncer colorrectal es superior en la población con SAHS respecto a Valladolid en un 15% en la estandarización mundial y en la europea. En las mujeres con SAHS también es superior en un 70% y 82,6% respectivamente.

Colon y recto							
Tasa de Incidencia total*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,3	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	4,4	0,9	0,9
40-49 años	2	59,5	11,9	11,7	17,9	3,6	3,5
50-59 años	6	136,7	20,5	25,0	79,6	11,9	14,6
60-69 años	7	257,7	30,1	32,7	194,7	22,7	24,7
70-79 años	3	245,1	12,3	17,3	325,0	16,2	22,9
≥80	3	1.204,8	20,1	33,9	415,8	6,9	11,7
TOTAL	21	151,0 (IC 86,4-215,6)	94,8 (IC 53-136,6)	120,6 (IC 64,9-176,4)	104,9 (IC 101,2-108,5)	62,6 (IC 60,2-64,9)	78,5 (IC 75,6-81,3)

Tabla 75. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, población total (20-85+años) (*x100000)

Colon y recto							
Tasa de Incidencia hombres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,2	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	3,2	0,6	0,6
40-49 años	2	65,4	13,1	12,9	20,2	4,0	4,0
50-59 años	5	135,0	20,2	24,7	100,7	15,1	18,4
60-69 años	6	281,8	32,9	35,7	269,6	31,4	34,2
70-79 años	2	250,3	12,5	17,6	478,0	23,9	33,7
≥80	2	1.242,2	20,7	35,0	639,1	10,7	18,0
TOTAL	17	145,1 (IC 76,1-214,1)	99,4 (IC 49,8-149)	126,0 (IC 58,4-193,4)	134,8 (IC 128,9-140,7)	86,0 (IC 82-90)	109,1 (IC 104,2-113,9)

Tabla 76. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, hombres (20-85+años) (*x100000)

Colon y recto							
Tasa de Incidencia mujeres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,4	0,3
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	5,7	1,1	1,1
40-49 años	0	0,0	0,0	0,0	15,5	3,1	3,1
50-59 años	1	146,4	22,0	26,8	59,2	8,9	10,8
60-69 años	1	170,4	19,9	21,6	123,3	14,4	15,6
70-79 años	1	235,3	11,8	16,6	198,7	9,9	14,0
≥80	1	1.136,4	18,9	32,0	289,8	4,8	8,2
TOTAL	4	182,7 (IC 3,7-361,8)	72,5 (IC -0,12-145,2)	97,0 (IC -0,7-194,7)	76,5 (IC 72,1-80,8)	42,7 (IC 40,9-46,5)	53,1 (IC 49,8-56,4)

Tabla 77. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer colon y recto, mujeres (20-85+años)

5.3.4.1.2. CÁNCER PULMÓN

La tasa de incidencia estandarizada en el cáncer de pulmón es superior en los hombres con SAHS respecto a la población de Valladolid en un 29,7% en la estandarización mundial y en un 28,8% en la europea. En las mujeres con SAHS las cifras son muy superiores, llegando a superarla en 5,3 veces.

Pulmón							
Tasa de Incidencia total*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,3	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	1,9	0,4	0,4
40-49 años	2	59,5	11,9	11,7	16,7	3,3	3,3
50-59 años	2	45,6	6,8	8,3	80,8	12,1	14,8
60-69 años	11	405,0	47,3	51,3	148,4	17,3	18,8
70-79 años	2	163,4	8,2	11,5	199,8	10,0	14,1
≥80	3	1.204,8	20,1	33,9	176,8	2,9	5,0
TOTAL	20	143,8 (IC 80,8-206,9)	94,2 (IC 51,9-136,5)	116,9 (IC 61,7-172)	69,2 (IC 66,3-72,2)	46,4 (IC 44,2-48,4)	56,5 (IC 54-59)

Tabla 78. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer pulmón, población total (20-85+años) (*x100000)

Pulmón							
Tasa de Incidencia hombres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,2	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	1,9	0,4	0,4
40-49 años	1	32,7	6,5	6,4	19,6	3,9	3,9
50-59 años	2	54,0	8,1	9,9	122,6	18,4	22,4
60-69 años	11	516,7	60,3	65,5	253,0	29,5	32,1
70-79 años	1	125,2	6,3	8,8	387,7	19,4	27,3
≥80	2	1.242,2	20,7	35,0	401,7	6,7	11,3
TOTAL	17	145,1 (IC 76,1-214,1)	101,9 (IC 51,5-152,2)	125,6 (IC 58,6-192,7)	115,4 (IC 110-120,9)	78,5 (IC 74,6-82,4)	97,6 (IC 92,9-102,2)

Tabla 79. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer de pulmón, hombres (20-85+ años) (*x100000)

Pulmón							
Tasa de Incidencia mujeres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,3	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,4	0,4
40-49 años	1	332,2	66,4	65,5	13,9	2,8	2,7
50-59 años	0	0,0	0,0	0,0	40,4	6,1	7,4
60-69 años	0	0,0	0,0	0,0	48,7	5,7	6,2
70-79 años	1	235,3	11,8	16,6	44,8	2,2	3,2
≥80	1	1.136,4	18,9	32,0	50,0	0,8	1,4
TOTAL	3	137,0	97,1	114,1	25,4	18,2	21,4
		(IC -18-292,1)	(IC -40,2-234,5)	(IC -32,5-260,6)	(IC 22,9-27,9)	(IC 16,3-20,2)	(IC 19,2-23,7)

Tabla 80. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer pulmón, mujeres (20-85+años) (*x100000)

5.3.4.1.3. CÁNCER VEJIGA:

La tasa de incidencia estandarizada de cáncer de vejiga es superior en los hombres con SAHS respecto a la población masculina de Valladolid en un 62,9% en la estandarización mundial y un 58,6% en la europea. En las mujeres con SAHS también es superior en un 76,6% y 56,2% en la estandarización mundial y europea.

Vejiga							
Tasa de Incidencia total*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1	0,1
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	2,3	0,5	0,4
40-49 años	1	29,8	6,0	5,9	12,7	2,5	2,5
50-59 años	3	68,4	10,3	12,5	52,8	7,9	9,7
60-69 años	12	441,8	51,5	56,0	124,2	14,5	15,7
70-79 años	3	245,1	12,3	17,3	169,0	8,4	11,9
≥80	1	401,6	6,7	11,3	182,0	3,0	5,1
TOTAL	20	143,8	86,7	103,0	57,8	37,0	45,5
		(IC 80,8-206,9)	(IC 48,2-125,2)	(IC 55,9-149,9)	(IC 55,1-60,5)	(IC 25,1-38,9)	(IC 43,4-47,7)

Tabla 81. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, población total (20-85+años) (*x100000)

Vejiga							
Tasa de Incidencia hombres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,2	0,2
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	2,8	0,6	0,6
40-49 años	1	32,7	6,5	6,4	20,2	4,0	4,0
50-59 años	3	81,0	12,1	14,8	82,8	12,4	15,2
60-69 años	11	516,7	60,3	65,5	224,3	26,2	28,4
70-79 años	3	375,5	18,8	26,4	327,5	16,4	23,1
≥80	1	621,1	10,4	17,5	391,3	6,5	11,0
TOTAL	19	162,2 (IC 89,2-235,1)	108,1 (IC 58,2-157,9)	130,7 (IC 67,3-194)	99,2 (IC 94,1-104,2)	66,3 (IC 62,8-69,9)	82,4 (IC 78,1-86,7)

Tabla 82. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, hombres (20-85+años) (*x100000)

Vejiga							
Tasa de Incidencia mujeres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	1,7	0,3	0,3
40-49 años	0	0,0	0,0	0,0	5,1	1,0	1,0
50-59 años	0	0,0	0,0	0,0	23,8	3,6	4,4
60-69 años	1	170,4	19,9	21,6	28,7	3,4	3,6
70-79 años	0	0,0	0,0	0,0	38,2	1,9	2,7
≥80	0	0,0	0,0	0,0	64,0	1,1	1,8
TOTAL	1	45,7 (IC -43,8-135,2)	19,9 (IC -19-58,8)	21,6 (IC -20,7-63,9)	18,6 (IC 16,5-20,7)	11,3 (IC 9,8-12,7)	13,8 (IC 12,1-15,5)

Tabla 83. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer vejiga, mujeres (20-85+años) (*x100000)

5.3.4.1.4. CÁNCER PROSTATA

La tasa de incidencia estandarizada de cáncer de próstata, el cáncer más frecuente en la muestra es superior en la población con SAHS en un 13,7% y un 17,6% en la estandarización mundial y europea respectivamente, sobre las cifras de la población de referencia.

Próstata							
Tasa de Incidencia hombres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40-49 años	0	0,0	0,0	0,0	10,8	2,2	2,1
50-59 años	4	108,0	16,2	19,8	143,3	21,5	26,2
60-69 años	11	516,7	60,3	65,5	582,4	68,0	73,8
70-79 años	12	1.501,9	75,1	105,8	724,8	36,2	51,0
≥80	0	0,0	0,0	0,0	324,8	5,4	9,1
TOTAL	27	230,4	151,6	191,0	188,5	133,3	162,4
		(IC 143,5-317,3)	(IC 93,9-209,2)	(IC 117,2-264,9)	(IC 181,6-195,4)	(IC 128,2-138,3)	(IC 156,3-168,5)

Tabla 84. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer próstata, hombres (20-85+años) (*x100000)

5.3.4.1.5. CÁNCER MAMA

El cáncer de mama, el más frecuente en mujeres de la muestra junto al colorrectal, a pesar de resultar la tasa de incidencia bruta un 8,9% superior en las mujeres con SAHS respecto a la población de Valladolid, al estandarizar por edad esta se sitúa un 44,2% y un 41,7% por debajo, según la estandarización mundial y europea respectivamente.

Mama							
Tasa de Incidencia mujeres*							
	Población SAHS				Valladolid_RECA INE_2008-2014		
Tramo edad	Eventos observados	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*	Tasa incidencia bruta*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-W*	Tasa incidencia estandarizada ASIR-E*
20-29 años	0	0,0	0,0	0,0	4,4	1,2	0,9
30-39 años	0	0,0	0,0	0,0	51,5	10,3	10,2
40-49 años	0	0,0	0,0	0,0	193,4	38,7	38,1
50-59 años	1	146,4	22,0	26,8	223,0	33,5	40,8
60-69 años	2	340,7	39,8	43,2	276,4	32,2	35,0
70-79 años	1	235,3	11,8	16,6	237,5	11,9	16,7
≥80	0	0,0	0,0	0,0	239,0	4,0	6,7
TOTAL	4	182,7	73,5	86,6	166,4	131,7	148,5
		(IC 3,7-361,8)	(IC -0,1-147,1)	(IC 0,6-172,6)	(IC 160-172,7)	(IC 126,3-137,1)	(IC 142,6-154,4)

Tabla 85. Tasa de incidencia bruta y estandarizada población mundial y europea, cáncer mama, mujeres (20-85+años) (*x100000)

5.3.4.1.6. RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS POR TIPOLOGÍA TUMORAL

Al comparar las tasas estandarizadas en función del tipo de cáncer entre población SAHS y los relativos a los de la provincia de Valladolid, en todos los casos a excepción del cáncer de mama, la incidencia es mayor en la población SAHS.

En el cáncer de colon, la tasa es superior en un 51% , que por sexos supone un 16% en hombres y un 70% en mujeres según la estandarización mundial. De acuerdo con la estandarización europea la población SAHS sufre un incremento en la tasa de incidencia del 54%, el 15% en hombres y el 83% en mujeres.

En el cáncer de pulmón, los pacientes con SAHS sufren una tasa de incidencia estandarizada con población mundial dos veces superior que la población general, un 30% en el caso de los hombres y 5,33 veces más en las mujeres. Si se ajusta con población europea, estas cifras resultan también dos veces superior, y un 29% más en el caso de los hombres y 5,32 veces más en las mujeres.

Para el cáncer de vejiga, los pacientes con SAHS sufren una tasa de incidencia estandarizada con población mundial 2,34 veces superior que la población general, un 63% más en el caso de los hombres y un 77% en las mujeres. De acuerdo al ajuste con población europea, se da una incidencia 2,26 veces superior, un 59% más en el caso de los hombres y 56% en las mujeres.

En cáncer de próstata, los hombres con SAHS sufren una tasa de incidencia estandarizada con población mundial un 14% superior y de acuerdo a la población europea un 18%.

Por último, el cáncer de mama de la población SAHS resulta ser inferior en las mujeres con SAHS en un 44% y un 42% de acuerdo con la estandarización mundial y europea respectivamente.

A pesar de estos incrementos porcentuales en las tasas, teniendo en cuenta la RTE y sus intervalos de confianza, sólo en cáncer de pulmón, en población total (RTE ASIR-W: 2,03; IC 1,17-2,82 y RTE ASIR-E: 2,07; IC 1,14-2,92) y en mujeres (RTE ASIR-W: 5,33; IC 2,47-11,61 y RTE ASIR-E: 5,32; IC 1,69-11) y en el cáncer de vejiga, también en población total (RTE ASIR-W: 2,34; IC 1,92-3,22 y RTE ASIR-E: 2,26; IC 1,29-3,14) y en mujeres (RTE ASIR-W: 1,77; IC 1,94-4,63 y RTE ASIR-E: 1,56; IC 1,71-4,12), parece existir un incremento de la incidencia de cáncer significativamente superior en población SAHS respecto a las de referencia. En la tabla se presenta la RTE por tipología tumoral por sexo y por población estandarizada.

		RAZÓN DE TASAS ESTANDARIZADAS POBLACIÓN SAHS (MUESTRA) / POBLACIÓN REFERENCIA (VALLADOLID)			
		Tasa estandarizada población mundial ASIR-W		Tasa estandarizada población europea, ASIR-E	
		RTE	IC 95%	RTE	IC 95%
CÁNCER COLON Y RECTO	TOTAL	1,51	(0,88-2,10)	1,54	(0,86-2,17)
	HOMBRES	1,16	(0,61-1,66)	1,15	(0,56-1,70)
	MUJERES	1,70	(0-3,12)	1,83	(0,01-3,45)
CÁNCER DE PULMÓN	TOTAL	2,03	(1,17-2,82)	2,07	(1,14-2,92)
	HOMBRES	1,30	(0,69-1,85)	1,29	(0,63-1,89)
	MUJERES	5,33	(2,47-11,61)	5,32	(1,69-11)
CÁNCER DE VEJIGA	TOTAL	2,34	(1,92-3,22)	2,26	(1,29-3,14)
	HOMBRES	1,63	(0,93-2,26)	1,59	(0,86-2,24)
	MUJERES	1,77	(1,94-4,63)	1,56	(1,71-4,12)
CÁNCER DE PRÓSTATA	HOMBRES	1,14	(0,73-1,51)	1,18	(0,75-1,57)
CÁNCER DE MAMA	MUJERES	0,56	(0-1,07)	0,58	(0-1,12)

Tabla 86. RTE Población SAHS /Valladolid por tipología tumoral (población mundial y población europea)



Discusión



6. DISCUSIÓN

La existencia de una potencial asociación de causalidad entre SAHS y cáncer ha generado gran interés en los últimos años. Esta relación, fundamentada en mecanismos fisiopatológicas intermediadores comunes en su aparición, ha conducido a su observación desde distintos ámbitos y puntos de vista: estudios experimentales, estudios poblacionales, expresando la gravedad del SAHS con el IAH comúnmente pero también con otros parámetros (CT90, sintomatología asociada,...), considerando potenciales factores de confusión de forma desigual (edad, hábitos tóxicos, comorbilidad, horas de sueño,...), estableciendo el diagnóstico del SAHS con distintas herramientas (PSG, PG, cuestionarios) y/o describiendo esta correlación en función de la tipología tumoral.

Los hallazgos en el ámbito experimental en animales e in-vitro parecen demostrar el potencial carcinogénico de la hipoxia intermitente, sin embargo, los estudios poblacionales, habitualmente retrospectivos, son inconsistentes en sus conclusiones sobre esta correspondencia y sus vinculaciones con determinados tipos de cáncer.

Dada esta ambigüedad y teniendo en cuenta la repercusión, magnitud, gravedad y evolución del cáncer, los hallazgos en este campo, especialmente aquellos con posible abordaje terapéutico, suponen potenciales oportunidades en el campo de la prevención, que requieren ser estudiadas y comprendidas.

Para profundizar en este conocimiento a través de este trabajo se examina la incidencia de cáncer en pacientes con SAHS mediante el análisis de sus tasas y se coteja con otras poblaciones. Antes de acometer los objetivos de nuestro estudio, comparamos las características generales de nuestra población con otras analizadas.

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA: ASPECTOS GENERALES Y GRAVEDAD SAHS

6.1.1. SEXO

En general y de forma notable, la proporción de SAHS es muy superior en los hombres respecto a las mujeres, como ocurre en la muestra objeto de estudio. Esta cuestión se relaciona con distintos factores anatómicos (26), diferencia en la distribución de la grasa corporal (28), susceptibilidad a la disfunción hipocápnica durante el sueño (31) y aspectos hormonales (33,34) entre otros, que justificarían parte de las diferencias en el período premenopáusico (7), pero no así a partir de determinada edad.

En nuestra población existe gran diferencia en la proporción de hombres y mujeres, que se manifiesta con una ratio de 5:1. Ésta es superior a la que considera la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (273) y el estudio de Marshall sobre una cohorte de 390 individuos seguidos durante 20 años, cuyas ratio de hombres/mujeres es 3:1. También supera la proporción de 2:1 hombres/mujeres que arrojan el estudio de Campos-Rodríguez del grupo español de estudio de sueño sobre una cohorte de 4.910 participantes (259); el estudio español multicéntrico de Martínez-García sobre 5.427 individuos (260); y el estudio de una población de 23.055 pacientes taiwaneses (253).

Sin embargo los resultados son semejantes a la proporción de 3:1 hasta 5:1 de diferentes estudios sobre población estadounidense con SAHS tratando diferencias de género en esta patología (26); al 4,8:1 de la Guía Española de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Sueño (274); o a la proporción encontrada en un estudio clínico sobre una muestra de 1.745 pacientes, de los cuales 1166 cumplieron criterios clínicos de SAHS, con una ratio 4,9:1 hombres/mujeres (22).

En cuanto a la proporción de hombres y mujeres, la diferencia entre ambos se incrementa con el aumento de gravedad, de forma que en los pacientes de nuestra muestra con SAHS leve la ratio es de 4,2:1; en SAHS moderado de 4,4:1; y en SAHS grave de 5,4:1 hombres por cada mujer. Lo mismo acontece en uno de los primeros estudios epidemiológicos que apuntó la asociación entre SAHS y cáncer, el estudio de la cohorte de Wisconsin, publicado en 2012 después de un seguimiento de 1.522 pacientes durante 22 años, donde la ratio hombre/mujer en SAHS leve se cuantifica en 1,8:1, 2,6 en SAHS moderado y alcanza el 3,5 en SASH grave.

Estas amplias diferencias generalizadas no pueden sustentarse únicamente en factores fisiológicos y debe considerarse un posible infradiagnóstico notable en la población femenina, probablemente debido a que las propias mujeres no reconocen los síntomas relacionados con el SAHS y por lo tanto no solicitan ayuda profesional, y a la dificultad de los propios profesionales para el diagnóstico cuando se asocia con síntomas relacionados con la depresión y la ansiedad, con circunstancias relacionadas con el estilo de vida familiar y con situaciones clínicas heterogéneas (7,22,275,276).

6.1.2. EDAD

La media de edad de la muestra es de 54,1 años, 53 en hombres y 60,1 en mujeres. Si nos referimos a la gravedad del SAHS, la media de edad en pacientes con SAHS leve es de 51 años, y de 55,2 en SAHS moderado y grave. La edad media es algo superior a la media de otras poblaciones estudiadas como la cohorte de Wisconsin, con una media de 50 años, sin existir diferencia de edad en función de la gravedad (247,248); a los 49 años de media según la Guía Española de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Sueño (274); o al estudio de Kendzerska sobre 10.149 participantes canadienses donde la media de edad es de 47, 50 y 52 años en SAHS leve, moderado y grave.

Sin embargo, nuestro resultado es muy similar a la edad de 51, 56 y 57 años en SAHS leve, moderado y grave respectivamente que describe el estudio multicéntrico sobre 4.910 pacientes de la cohorte española de Campos Rodríguez (259); o al estudio de Brenner sobre 5.243 israelíes, con 49, 53 y 54 años de media para las distintas gravedades respectivamente (277). Resultados también acordes con otras investigaciones que avalan un incremento de la gravedad del SASH relacionado con la edad (15,19,20).

En todo caso, como criterio de inclusión en los individuos que forman parte de la muestra, se considera una edad mínima de 20 años, lo que puede variar ligeramente el rango de edad de distintos estudios en población adulta y justificar parte de estas diferencias. En general, la heterogeneidad entre las distintas poblaciones hace difícil comparar ciertos resultados y condiciona las conclusiones que pueden alcanzarse.

Además, en el caso de investigaciones donde se lleva a cabo el seguimiento de una población determinada, como ocurre en estudio de la relación SAHS-cáncer, debe tenerse en cuenta que la edad de los participantes va incrementándose a lo largo del período de observación y que estos períodos son muy variables, máxime en patologías dependientes de la edad como el SAHS y el cáncer.

6.1.3. IMC

La obesidad es uno de los factores de riesgo más relevantes para padecer SAHS en ambos sexos (43). En la muestra, el 54,7% la padece, concretamente el 53,8% de los hombres y el 58,6% de las mujeres. El IMC medio (medido en kg/m^2) se sitúa en cifras superiores a 30, 31,1 en hombres y de 32,2 en mujeres, similar a la cifra de 32 del estudio de Campos-Rodríguez (259) y del estudio de Kenderska (251).

A medida que aumenta la gravedad del SAHS el IMC de los individuos de la muestra se incrementa. En SAHS leve el IMC es de 30,1, de 30,2 en SAHS moderado y de 32, 5 en SAHS grave, lo que se asemeja a las cifras publicadas sobre esta población, como los 29,7, 30,9 y 33,2 en SAHS leve, moderado y grave respectivamente del estudio multicéntrico de Campos-Rodríguez (259); o en la cohorte de Brenner sobre más de 5.000 pacientes con SAHS con valores de IMC de 28,3, 29,9 y 32, 6 (277) para SAHS leve, moderado y grave.

Algunos estudios arrojan cifras superiores en SAHS grave fundamentalmente, alcanzando un valor medio de 34,3 en SAHS moderado/ grave en el estudio de la cohorte de Marshall (278), y de 31,5, 33,3 y 37,2 en SAHS leve, moderado y grave en la cohorte de Wisconsin (247).

Si se comparan estos datos con la población general de Castilla y León, cuya prevalencia de obesidad en población adulta es del 22%, o a nivel nacional donde sufren obesidad el 18% (268), la población de la muestra sufre una prevalencia superior en un 59,8% a cifras de la de la Comunidad Autónoma y un 67,1% respecto a las cifras nacionales. Parece indiscutible establecer cierto grado de relación entre el incremento en la prevalencia de obesidad en población SAHS tal y como apuntan distintos estudios (50,247,259,278), y entre un mayor IMC la gravedad del síndrome (46).

Pero además de la relación obesidad-SAHS que también se evidencia en la población de este estudio, sigue creciendo el interés por entender el papel del IMC y su grado de implicación en la posible interrelación obesidad-SAHS-cáncer. Teniendo en cuenta que en todas ellas existen vías metabólicas, inmunitarias, biomecánicas e inflamatorias comunes (279), que existe suficiente evidencia para afirmar que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de padecer algunos tipos de cáncer (172) y que más del 50% de los pacientes con SAHS son obesos (44), parece necesario seguir profundizando en el conocimiento de esta posible interacción, máxime cuando la prevalencia de todas ellas están aumentando en todo el mundo (279).

6.1.4. TIPO DE PRUEBA UTILIZADO

En la muestra el 50,8% de los estudios de sueño fueron realizados con PSG y el 49,2% con PR. Algunos estudios utilizan en su estudio diagnóstico el 100% de PSG, método de elección en el diagnóstico de SAHS, (248,251,253,254); en otros se dan porcentajes variables entre ambas, 32% PSG y 68% PR (259), 35% PSG y 65% PR (260), y en ocasiones se aplican cuestionarios o criterios sintomáticos diferentes para establecer la muestra, como autocuestionarios sobre calidad y cantidad de sueño o existencia de ronquidos (250,252,278), aunque en este caso no sería considerado un diagnóstico válido de SAHS.

Estas diferencias entre los tipos de pruebas utilizadas en las distintas investigaciones pueden condicionar los resultados y la posibilidad de establecer conclusiones en lo que a diagnóstico y gravedad de SAHS se refiere, así como con los vínculos con otras patologías. Una vez más, la heterogeneidad en la metodología y en los criterios pueden condicionar la posible comparabilidad entre los resultados alcanzados.

6.1.5. GRAVEDAD SAHS

La muestra presenta un alto porcentaje de pacientes con SAHS moderado y grave, el 28,6% y el 44,5% respectivamente, lo que hace un total del 73,1% por encima del nivel leve. Este porcentaje es superior a otros estudios cuyos resultados son por otro lado muy variables. En los 1.522 participantes de Wisconsin, el 23 % y el 16 % presentaban criterios de SAHS moderado y grave (248); entre los 10.149 individuos canadienses del estudio de Kendzerska, un 28% y 37% presentaban SAHS moderado y grave (251); en los 400 residentes de Busselton, el 18% sufrían SAHS moderado o severo (278); y en los 4.910 pacientes de la cohorte multicéntrica de Campos-Rodríguez el 66% de pacientes presentaban SAHS moderado y severo (259).

Para entender la desigualdad entre los resultados se debe considerar que la metodología, la forma de selección de la muestra y los criterios de inclusión son altamente variables. En este estudio la población atendida ya presentaba un alto grado de sospecha clínica de padecer la enfermedad al ser derivada, lo que puede justificar un mayor porcentaje de gravedad que algunas de las investigaciones donde se estudia la población general o aquellas donde se incluyen todos los pacientes con sospecha de SAHS independientemente de que se diera un IAH>5 (251,260).

También han ido evolucionando a lo largo de los años los criterios diagnósticos y la sensibilidad y especificidad de los equipos utilizados, con los que esto puede suponer en el establecimiento del diagnóstico. Incluso los medios materiales y profesionales de los diferentes hospitales y el conocimiento y concienciación sobre esta patología determinan el abordaje de la población y el porcentaje de infradiagnóstico que pueda darse. Por lo tanto, es difícil hablar de comparaciones entre poblaciones que padecen SAHS con mayor o menor nivel de gravedad, sin tener en cuenta los factores aludidos.

6.2. INCIDENCIA DE CÁNCER PACIENTES CON SAHS VS. POBLACIÓN GENERAL

Si hablamos de incidencia en términos absolutos, es decir el volumen total de casos de cáncer acontecidos respecto al número de participantes, en la población de la muestra el porcentaje de afectados por cáncer incidente durante el seguimiento supone un 9,2% sobre el total. Esta cifra es similar al estudio de Martínez García (260), donde entre los 5.427 pacientes incluidos, 527 desarrollaron algún tipo de neoplasia durante los 4,5 años de seguimiento, un 9.7% sobre el total.

Encontramos cifras inferiores en el estudio de Kendzerska (251) donde se dieron 627 cánceres incidentes sobre el total de pacientes incluidos, resultando una afectación del 6,5% o en el estudio multicéntrico de Campos (259), en el que 261 pacientes desarrollaron un cáncer entre los 4.910 pacientes incluidos, 4,7% de la población afectada.

Por el contrario, nuestro porcentaje es inferior al resultado del estudio de Marshall (278), donde cuantifica 125 neoplasias entre 397 pacientes de edades comprendidas entre 45 y 65 años, seguidos durante 20 años, resultando una afectación del 31,2% sobre el total.

En todo caso, el valor de estas cifras es meramente descriptivo porque no guardan correlación dada la diferencia entre los períodos de seguimiento y no permite efectuar comparaciones si no se ponderan los resultados.

Por eso la relación entre la gravedad del SAHS y su posible implicación en el incremento de incidencia de cáncer se viene estudiando generalmente mediante el análisis de riesgos proporcionales o modelo de regresión para el riesgo, que permite analizar el efecto de otras variables distintas de la que se utiliza para definir los grupos, aunque las variables confusoras seleccionadas varían según el diseño de los estudios.

No obstante, en el marco de esta investigación se utilizan las tasas de incidencia para el análisis del riesgo. Este tipo de estudios es muy limitado y sólo se han encontrado dos que lleven a cabo en su metodología la estimación de las tasas de incidencia de cáncer en población SAHS (261,262). De acuerdo a los resultados se puede afirmar que las tasas de incidencia de cáncer en población SAHS son superiores en términos generales a la población de referencia, pero si se estandarizan por edad, se ajustan por sexo y se consideran los márgenes de los intervalos de confianza, aunque se mantenga cierto incremento, éste se relativiza llegando a equiparar sus resultados a la población general. Los resultados por tipología tumoral son desiguales en función del tipo de neoplasia. En los apartados siguientes se discuten en profundidad las tasas brutas y las estandarizadas por edad con población general, en población total y por sexo.

6.2.1. TASAS DE INCIDENCIA BRUTAS

Tras una media de 8,2 años de seguimiento se alcanza una tasa de incidencia bruta anualizada de 1.042,7 casos/ 100.000 expuestos (IC 872,9-1.212,4) o 1,04 casos por 100 personas-año. Comparado con otros estudios sobre población SAHS, supone una cifra superior en un 27% a la incidencia del estudio de Kendzerska sobre 9.629 pacientes (251), de 0,82 por 100 personas-año. Esta diferencia puede estar relacionada con que éste también incluye pacientes con sospecha de SAHS y no especifica el rango concreto de edad (sólo indica población adulta), por lo tanto es posible que incluyera pacientes menores de 20 años, algo más jóvenes que los de la muestra.

En la cohorte del estudio de Sillah, entre adultos de más de 20 años con SASH, recopilados durante 9 años (261), se identificaron 34.402 SAHS y 1.575 cánceres incidentes, lo que supuso una exposición de 181.674 personas-año, con una tasa por cada 100 personas-año de 0,87, también inferior a nuestro resultado en un 20%.

Si se realiza la comparación entre las tasas de incidencia de nuestra población SAHS respecto a la población general, esta resulta un 40,4% superior que la población de Valladolid para los mismos tramos de edad, que presenta una tasa bruta de 742,7.

Si nos remitimos a cifras en otros continentes (162), en Europa esta tasa es de 715,1 (muy similar a la de Valladolid); algo más baja que la de Oceanía y Norteamérica con 873,5 y 864,6; y muy superior a la de Sudamérica, Asia y África con 316, 277,4 y 157,6 casos respectivamente. Es decir, la tasa bruta de la

población SAHS es superior en todos los casos, desde el 19,4% superior a Oceanía hasta el 561,6% si se compara con África.

Por sexo, en hombres de la muestra la tasa bruta es de 1.075,4 (IC 887,6- 1.263,1), un 24% superior a las mujeres cuyo valor es de 868 (IC 477,7-1.258,3), diferencias generalizadas por género, donde los hombres llegan a superar en torno a un 50% la incidencia de cáncer de las mujeres (154,155).

La tasa de incidencia bruta en hombres de la muestra resulta un 19,6% más elevada que la población masculina de Valladolid, con una tasa de 898,9 (IC 883,7-914,0). El porcentaje llega al 46% al comparar a las mujeres SAHS respecto a la población de Valladolid, cuya tasa bruta es 594,6 (IC 582,6-606,6).

Estos resultados para España según la OMS, en hombres de la misma edad y para todos los tipos de cáncer, se sitúan en 803,9 y en mujeres en 529,8, lo que significa que la población con SAHS de la muestra soporta una tasa de incidencia un 34% más alta en hombres y un 64% en mujeres.

En definitiva, la tasa de incidencia bruta es la tasa de incidencia existente para la población analizada, sin duda muy alta en la población SAHS teniendo en cuenta los mismos tramos de edad. Sin embargo, no puede ser considerada un buen indicador en términos de correlación y puede resultar engañosa dada la diferente composición de edad de las poblaciones a comparar (aunque se analicen los mismos tramos de población). Además, las mujeres de la muestra cuentan con una n reducida tanto en población expuesta como en los eventos acontecidos, sus intervalos de confianza son elevados y los resultados tienen menor relevancia dada su potencia estadística.

Por otra parte, en lo que se refiere a las cifras de algunos continentes, existen sesgos importantes debido a la diferencia en la calidad de los registros de datos.

6.2.2. TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA

La estandarización es necesaria cuando se comparan varias poblaciones que difieren con respecto a la estructura de edad, porque ésta tiene una fuerte influencia en el riesgo de padecer cáncer. Para llevar a cabo el cálculo de las tasas estandarizadas puede optarse por el método indirecto o el directo.

El método indirecto se aplicó en el estudio de incidencia de cáncer en población SAHS realizado de forma paralela a este trabajo (263), donde se calculaban los casos esperados y los acontecidos, mediante un valor promediado de las tasas brutas de la muestra y de la población de referencia, para obtener la razón de

morbilidad estandarizada (RME) o estandarización indirecta. Sin embargo, en esta tesis se opta por el método directo de forma que se evita el sesgo de promediar las tasas entre diferentes anualidades y el resultado (la tasa numérica), puede resultar útil para comparar más poblaciones fuera del ámbito de esta investigación.

Otro aspecto para considerar en el cálculo de acuerdo a estandarizaciones con la población mundial y con la europea, es que éstas cuentan con magnitudes relativas a los grupos de edad objeto de estudio que difieren de forma significativa. Por eso, la tasa de estandarización con población mundial resulta inferior, dado que distribuye la población estándar asignando un peso del 60% sobre el total a los mayores de 20 años (criterio de inclusión), en contraposición al 71% que se asigna en la estandarización europea, asumiendo esta última una población más envejecida y similar a la nuestra. Esto no afecta a la razón de tasas, ya que se aplica el mismo estándar a las poblaciones que se pretenden comparar, pero sí a las cifras de las tasas.

Sobre las cifras, aunque se dispone de gran cantidad de información sobre prevalencia e incidencia a través de muchas instituciones de carácter internacional, nacional y local implicadas en investigación del cáncer (IARC, GCO, SEER, ENCR, ECIS, REDECAN o registros de cáncer locales entre otros), algunas de las cuales disponen de plataformas interactivas que incluso permiten adecuarse a necesidades individuales al filtrar los datos, existen dificultades significativas para llevar a cabo comparaciones entre resultados. Estos obstáculos, entre otros, vienen dados por la diferente calidad de los registros, su momento de implantación, los diferentes períodos de observación, la disponibilidad de acceso a estos datos desglosados por edades, la implicación de los estamentos en la transmisión de la información completa, la codificación, las diferencias en las estandarizaciones y la cadencia entre los años en que se producen los eventos y la disponibilidad efectiva de la información referida a ese tiempo.

Para analizar los resultados nos comparamos en primer lugar con población SAHS y después con población general. En nuestro estudio, la razón de tasas resultante entre la población SAHS y Valladolid, es de 1,27 (IC 95% 1,08-1,46) y de 1,31 (IC 95% 1,10-1,51) con estandarización mundial y europea respectivamente, lo que indica que si las dos poblaciones tuvieran la misma distribución por edad, en la población con SAHS se daría un 27% y un 31% de incremento de incidencia toda vez eliminado el efecto de la edad.

A pesar de las escasas publicaciones que analizan las tasas de incidencia de cáncer en esta población, nuestros resultados resultan casi idénticos a los hallados por Sillah en una cohorte muy superior (34.402 individuos con SAHS y 1.575 cánceres incidentes) (261), en población adulta mayor de 20 años diagnosticada entre 2005 y 2014. En su análisis lleva a cabo la estandarización de tasas por el método indirecto, calculando los eventos que cabrían esperarse en la población estudiada y estimando la razón de tasas respecto a la población general de Seattle. El resultado arroja un incremento del riesgo entre los pacientes con SAHS de 1,26 (IC 95% 1,20-1,32).

Dada la desigual composición de nuestra muestra según población masculina y femenina, el resultado en función del sexo es más representativo que el de la población global. Si se comparan los resultados ajustando las tasas por sexo, la RTE en hombres de nuestra población es de 1,19 (IC 95% 1-1,38) según estandarización mundial y de 1,21 (IC 95% 1-1,41) según la europea; y en mujeres de 1,13 (IC 95% 0,55-1,69) según estandarización mundial y 1,14 (IC 95% 0,58-1,67) de acuerdo con la europea. En el estudio de Sillah, los hombres con SAHS tienen un riesgo superior a la población general (RTE de 1,13; IC 95% 1,06-1,21), y las mujeres también (RTE 1,41 ;IC 95% 1,31-1.52), con intervalos de confianza más ajustados que en nuestra población, lo que permite confirmar dicho incremento de riesgo.

También el estudio de Gislason en 2016 (262) estimaba la tasa de incidencia de cáncer estandarizada entre 8.833 pacientes islandeses mayores de 20 años, diagnosticados de SAHS desde 1987 hasta 2014. Durante los 88.542 personas-año de seguimiento se dieron 869 casos de cáncer incidente, lo que resultó una RTE de 1,2 en menores de 65 años. Es decir, resultados también coherentes con la RTE de la muestra.

En estos casos y ante metodologías parecidas, se alcanzan resultados similares y consistentes, pero debido a la diferencia en el tamaño muestral, al ajustar nuestra población por edad y sexo, en el caso de los hombres el margen inferior del intervalo de confianza se iguala a uno y aunque no se puede afirmar que resulte una incidencia manifiestamente superior, sí que parece existir cierto incremento en las tasas de incidencia de cáncer en población SAHS. No así en las mujeres, cuyos amplios intervalos de confianza no permiten llegar a la misma conclusión.

El estudio paralelo a este trabajo que estudia (263) concluye que al ajustar la tasa de incidencia por sexo y estandarizarla por edad, ésta no resulta mayor que la población general (RME 1,06; IC 95% 0,84-1,32 en hombres y 0,90; IC 95% 0,50-1,63 en mujeres). Sin embargo cuando se amplía la n muestral, los años de

seguimiento y se lleva a cabo una búsqueda clínica activa (muestra final de este trabajo), los resultados se orientan hacia un incremento en las tasas que pudieran establecer cierta relación positiva entre SAHS y cáncer.

Si nos comparamos con cifras en población general, la tasa de incidencia estandarizada en cuatro regiones españolas de los que se disponen datos para períodos de tiempo similares (2002-2012), mismas edades y estandarización (150):

Los hombres de la población SAHS soportan una tasa un 16,1% superior a la del País Vasco, con 615,4 casos; un 24,6% respecto a Gerona con 553,4; un 34,5% más que Granada con 480,8 y un 34,5% superior a Tarragona con 556,2. Aunque tengamos en cuenta la horquilla del intervalo de confianza mínimo y máximo de las cuatro regiones y nos ubiquemos en la parte inferior, seguiría siendo superior a todas las regiones, excepto a la del País Vasco.

De forma similar, también las mujeres de población SAHS sufren cifras de incidencia superiores en un 24,1% que las mujeres del País Vasco cuya tasa es de 349 casos; un 27,5% a la población femenina de Gerona con 333,4; un 31,1% superior que Granada con 316,8; y un 25,1% más que en Tarragona con 344,8. En el caso de las mujeres, con un intervalo de confianza amplísimo dado el menor número de casos, si tomamos el margen inferior no se superaría en ningún caso las tasas de la población general de estas regiones.

Hay que tener en cuenta que entre las cifras de registros de estas regiones también se dan diferencias sustanciales entre los hombres de las regiones con mayor y menor tasa de incidencia, en concreto del 21,9%, y del 9,2% en las mujeres, relacionado entre otras cosas con la calidad de los registros.

Al referirnos a población española, según cifras estandarizadas (población mundial) del IARC con todos los datos disponibles de 14 registros, en mayores de 20 años (154), en población masculina la tasa es de 596,4 y en mujeres de 372, lo que supone que la población SAHS de la muestra soporta una tasa de incidencia estandarizada incrementada en un 18,7% en hombres y en un 19,1% en mujeres. Aun tomando en consideración el valor inferior de la horquilla del intervalo de confianza en hombres de la población SAHS, esta está por encima de la media española. No así en mujeres, donde una vez más el intervalo de confianza no permite llegar a esa determinación.

Si nos circunscribimos a los años 2002 y 2010 y tomamos el valor promedio de 9 regiones españolas (152) (se consideran estos datos por ser las cifras disponibles más próximas al intervalo de observación), la tasa

estandarizada por edad en hombres se sitúa en 545,9 casos y en mujeres en 328,8, y los resultados se mantienen en la misma línea, aunque algo superiores en cuanto al incremento de la tasa en población SAHS, un 25,6% más en hombres con SAHS y el 28,5% superior en mujeres con SAHS. Respecto al intervalo de confianza se mantiene la situación previa, en hombres con SAHS sigue manteniéndose por encima aun tomando el valor menor de la horquilla del intervalo de confianza, no así en mujeres.

Al comparar nuestra población SAHS con Irlanda, el país europeo con mayor tasa de incidencia estandarizada registrada, 612,2, el resultado es similar en ambos casos, situándose dentro del intervalo de confianza. Existen grandes diferencias entre países europeos (161), debidas posiblemente a la calidad de sus registros.

Entre continentes ocurre lo mismo, y las tasas estandarizadas varían desde los 687,8 casos por 100.000 en Oceanía a los 210,2 en el continente africano (162). Las diferencias entre ellos son demasiado profundas como para responder exclusivamente a causas clínicas y dependen en gran medida, de la calidad de los datos de los registros de cáncer siendo los países más desarrollados los que mayores tasas alcanzan. Por lo tanto es difícil llevar a cabo la comparación entre continentes con diferentes niveles de desarrollo tan acusados. Por eso sólo se contrasta con el continente europeo, cuya tasa estandarizada con población mundial es de 458,4 (162), y resulta un 28,1% superior.

En definitiva, nuestros resultados son consistentes con los únicos estudios encontrados de similares características. De las cifras analizadas puede generalizarse una alta tasa de incidencia estandarizada en la población general SAHS y en población SAHS masculina, al compararla con población general local, nacional e internacional. En concreto, cuando se compara con su propia provincia, la incidencia de cáncer en la población SAHS estudiada es un 27% mayor, porcentaje que se sitúa en el 19% en hombres y en el 13% en mujeres. Estos resultados sugieren que en población SAHS existen mayores tasas de cáncer, sin embargo, cuando tomamos en consideración los márgenes resultantes en sus intervalos de confianza, estas diferencias tan amplias a priori, se rebajan de forma sustancial.

Analizando la tasa de incidencia estandarizada por grupos de edad, en la población SAHS analizada no aparece cáncer incidente hasta el tramo de edad de 40 a 49 años. A partir de ahí, todas las tasas de los distintos tramos de edad son superiores a las de la población de Valladolid, a excepción del grupo de 50 a 59 años.

En el sexo masculino todos los grupos de edad en población SAHS tienen tasas superiores a la población de Valladolid de entre el 23,9% y 37,8%, excepto el grupo de 50 a 59 años que tiene una tasa un 44,8% inferior. Esto resultaría inconsistente con algunos estudios que avalan el mayor riesgo de cáncer incidente en población SAHS únicamente en menores de 50 años (250) o de 65 años (262). En las mujeres dada la n de la muestra no pueden generalizarse los resultados de las tasas por tramos de edad.

Debido al volumen de la muestra, se considera más representativo el análisis de la tasa global de la población SAHS a efectos de establecer consideraciones, que el análisis fragmentado de la muestra por grupos de edad.

6.3. DISTRIBUCIÓN DE NEOPLASIAS

Entre los 145 eventos de cáncer incidente de la muestra, los más frecuentes referidos a la población total resultan ser, en este orden, el cáncer de próstata con un 18,6%, el de colon y recto supone un 14,5%, y en tercer lugar se igualan el de vejiga y pulmón con un 13,8% sobre el total. En población masculina, es el cáncer de próstata el más frecuente, con un 21,4% de los casos, en segundo lugar el de vejiga con un 15,1% y en tercer puesto se igualan el colorrectal y el de pulmón, con un 13.5% cada caso. El cáncer de mama representa el 21,1% de las neoplasias en mujeres, igual que el colorrectal.

Al compararlo con otras poblaciones SAHS observadas, esta distribución resulta aproximada en cuanto a la tipología, con ciertas diferencias en la proporción entre ellos. En los resultados del estudio canadiense de Kendzerska (251), entre los 627 casos de neoplasias incidentes, el 19,9% corresponde al cáncer de próstata, el 12% al cáncer de mama, el 10,2% al de colon y recto y el 9,7% al de pulmón. En este estudio, el 58% de la muestra estaba formada por hombres, cifra muy inferior a la nuestra, aspecto que puede explicar la divergencia en la relevancia del cáncer de mama, que en nuestro caso se limita a 5 casos, un 3,4% sobre el total. Sin embargo, el porcentaje de cáncer de próstata es similar al nuestro aunque la proporción de hombres es inferior.

En el estudio de Gozal (258) sobre 48.015 cánceres incidentes, el de próstata resulta el más frecuente con un 23,3% sobre el total, seguido del cáncer de mama con un 21,1%, en tercer lugar el melanoma que representa el 12,9% y en cuarto lugar se sitúa el cáncer colorrectal y el de pulmón, que se igualan con un 11%. En esta cohorte todos los participantes tienen más de 30 años y el 53,2% son hombres, y por lo tanto

es lógico el incremento en el porcentaje de cáncer de mama respecto a nuestra muestra. Sin embargo, el de próstata es también superior a pesar de que su proporción de población masculina sea inferior. El melanoma cobra una relevancia especial en comparación con nuestra muestra en la que sólo supone un 1,4% sobre el total.

Si nos comparamos con la cohorte multicéntrica española de Campos Rodríguez (259), tampoco difiere la tipología tumoral más habitual, aunque sí su jerarquía. Entre los 261 casos de cáncer incidente encontrados, es el colorrectal el más frecuente, con un 16,5% sobre el total, seguido muy de cerca por el de próstata que supone el 16,1%, el de pulmón en tercer lugar con un 9,2% y el de mama en esta ocasión supone el 7,7% sobre el total. En esta cohorte los hombres representan un 66,7% sobre el total, lo que puede justificar la diferencia en el peso del cáncer de mama y de próstata respecto a la muestra.

En el estudio de Gislason (262), entre los 8.833 islandeses diagnosticados de SAHS de los que el 70% son hombres, el cáncer incidente más común fue el de próstata (32%) y en las mujeres el de mama (28%), semejante situación a la de la muestra en función del sexo.

Dada la proporción de hombres de nuestra población y la dependencia de algunos cánceres con el sexo, se compara la distribución de neoplasias por sexo con la de la población general. Si nos remitimos a la población masculina de Valladolid durante el 2014, el cáncer de próstata es el más frecuente con un 18,4%, seguido del cáncer de colon y recto con un 17,5% y del de pulmón con un 12,9%: El cáncer de vejiga tendría un lugar más discreto en cuanto a frecuencia, situándose en cuarto lugar con un 10,5% sobre el total frente al 15% de nuestra muestra. En población española masculina, el GCO cuantifica en el 20,4%, el 14,7% y el 13,2% los cánceres de próstata, colorrectal y de pulmón respectivamente (165).

En mujeres de la muestra el cáncer de mama es inferior en ocho puntos porcentuales a Valladolid y a la estimación de la GCO en nuestro país. Sin embargo la frecuencia del cáncer de colon y recto es superior a Valladolid donde supone un 11,4 % y a España en donde representa el 12,7%.

Se puede afirmar que la distribución de cáncer en la muestra es representativa con distintas poblaciones, guarda una distribución análoga con otros estudios en pacientes SAHS, a la general de la provincia y casi idéntica a la de nuestro país. Sin embargo, en mujeres, dado el número de neoplasias, resulta difícil extrapolar resultados dada la N muestral.

6.4. INCIDENCIA POR TIPOLOGÍA TUMORAL

Como ya se ha mencionado, existe mucha variabilidad entre investigaciones que afrontan la posible relación del SAHS como factor de riesgo en la incidencia de cáncer y limitada información sobre las tasas de incidencia. Sin embargo, recientes estudios coinciden en que esta vinculación puede estar asociada únicamente a determinada tipología tumoral (219,249,261,277), y por lo tanto puede resultar de gran interés que las líneas de investigación se centren en ese aspecto y atender a posibles relaciones específicas entre el SAHS y algunos tipos concretos de cáncer. Por eso en este estudio se analizan los resultados de los cánceres más relevantes de la muestra, dado que el volumen de casos no permite analizar toda la tipología tumoral.

6.4.1. CÁNCER COLON Y RECTO

En la literatura científica no existe un criterio uniforme en cuanto a la relación entre la población SAHS y el cáncer de colon y recto. Algunos estudios defienden la existencia de esta relación positiva, como el estudio prospectivo de Zangh en 2013 (252), sobre más de 100.000 participantes, que analizaba esta tipología tumoral. A pesar de no resultar comparable por no existir un diagnóstico confirmado de SAHS, ni una metodología similar, concluye que las personas con ronquidos regulares, mayor duración de sueño y sobrepeso (aspectos habitualmente relacionados con la población SAHS), se asocian a un mayor riesgo de incidencia de cáncer de colon y plantea la posibilidad de que la apnea y la hipoxia consecuente pudieran contribuir.

Por su parte, Lee S., en un estudio observacional en Corea sobre 163 pacientes con cáncer colorrectal publicado en 2017 (280), afirma que el SAHS se asocia a un mayor riesgo de neoplasia colorrectal avanzada. Cuantifica el riesgo en 3 veces superior después de ajustar la edad, sexo, IMC y tabaquismo (OR, 3.03; IC 95%, 1,44-6,34).

También Brenner en 2018 (277) al analizar una cohorte de más de 5.000 pacientes con SAHS, ajustado por edad, sexo e IMC, estima un riesgo de incidencia superior para los tipos de cáncer analizados entre los que

incluye el de colon y recto (OR 3,7, IC 1.12–12.45), limitada a pacientes menores de 45 años con SAHS severo y un IAH alto (> 57 / h).

Por el contrario, otras dos investigaciones no sólo no demuestran esta significación, sino que además plantean una relación inversa entre el SAHS y el riesgo de padecer cáncer colorrectal incidente. En el primero, Gozal (258), en su estudio retrospectivo publicado en 2016 sobre una gran cohorte de pacientes que analiza la incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer, encuentra en términos generales una incidencia similar de la población SAHS con la población general, que si se analiza por subtipos, resulta menor en población SAHS en el caso del cáncer de colon (OR 0,87; IC 0,83-0,91) y recto (OR 0,77; IC 0,72-0,82).

En el segundo caso, el estudio de Sillah de 2018 (261) considera para la totalidad de la muestra una tasa de incidencia mayor en pacientes con SAHS respecto a la población general, pero al analizar estas tasas por tipología tumoral estima una tasa de incidencia significativamente menor en el cáncer colorrectal cuando se relaciona con SAHS (RTE 0,71; IC 0,56-0,89).

Otros resultados no encuentran vinculación positiva ni negativa, como el estudio de Tetyana (251), donde el cáncer colorrectal aparece en tercer lugar entre los más frecuentes después del de próstata y el de mama, y no encuentra asociación significativa independiente en cualquiera de los subtipos (OR 1,02, IC 0,80-1,31).

Tampoco Hui Feng (281) encontró incremento significativo del riesgo en un estudio de más de 200.000 participantes, a pesar de haber hallado asociación significativa limitada a otra tipología tumoral, fundamentalmente en pacientes mayores de 45 años.

Nuestros resultados son equiparables a estos últimos casos (251,281). A pesar de tener tasas superiores a la población de referencia, no se puede confirmar un incremento significativo de riesgo de cáncer colorrectal incidente en la población SAHS de la muestra dada la RTE en hombres 1,16 (0,61-1,66) y en mujeres 1,70 (0-3,12).

Si se realiza esta comparación con población general en los mismos tramos de edad (157), los hombres de la muestra sufren una tasa estandarizada de incidencia un 30% superior y un 90% en el caso de las mujeres que la población española.

No existe uniformidad en los resultados publicados, ni los nuestros permiten inferir conclusiones claras en la relación al SAHS y la hipoxia relacionada con el cáncer colorrectal. No obstante, en nuestro estudio, en el caso de los hombres, la tasa de incidencia es considerablemente superior a la población general al estandarizarla por edad aunque no se mantiene este incremento al considerar los intervalos de confianza. En el caso de las mujeres, como en todos los subtipos de cáncer, el volumen de casos no permite extraer conclusión alguna.

6.4.2. CÁNCER PULMÓN

La relación positiva entre población SAHS y el cáncer de pulmón no ha sido demostrada en los estudios analizados. El estudio de cohorte retrospectivo de Li I en 2017 (282) sobre medio millón de sujetos estima una incidencia de diagnósticos de cáncer de pulmón similar en población SAHS, aunque sí la relaciona con un mayor riesgo de mortalidad.

En el estudio de Tetyana (251) el cáncer de pulmón aparece como el cuarto más frecuente en incidencia y aunque no establece asociación estadísticamente significativa, vincula el CT90 como posible factor de riesgo en cánceres relacionados con el tabaco, como es el cáncer de pulmón, pudiendo actuar como potenciador de los efectos de la hipoxia intermitente.

Tampoco en el estudio de Hui Feng (281) se demuestra una asociación significativa entre el cáncer de pulmón y el SAHS.

Incluso el estudio de Sillah (261) muestra una relación inversa entre ambos hallando una tasa de incidencia de cáncer de pulmón significativamente menor en población SAHS (RTE 0,66; IC 0,65-0,79), pudiendo ser considerado un factor protector.

Sin embargo, cuando se estudia la prevalencia de SAHS en pacientes con cáncer de pulmón éste es altamente prevalente. El estudio observacional de Cabezas (283) de 2019 sobre 66 pacientes con cáncer de pulmón concluye que el 80% de los diagnosticados padecía SAHS y el 50% SAHS moderado o grave, aunque no se refiere a la apnea como un evidente factor de riesgo causante, sino concomitante.

En el mismo sentido, otro estudio en Alemania sobre 100 pacientes con cáncer de pulmón recién diagnosticado concluía que existía una prevalencia de SAHS del 49%, de los que el 17% sufría un grado moderado / severo (284).

Nuestros resultados para la población total y para la femenina no se corresponden con los analizados en otras investigaciones y apuntan a un incremento significativo del riesgo en población SAHS, con una RTE 2,03 (IC 1,17-2,82) y 5,33 (IC 2,47-11,61) respectivamente. Sin embargo, en hombres, que son la población más representativa de la muestra, la RTE resultante es de 1,30 (0,69-1,85), por lo que no puede hablarse de un claro incremento del riesgo, resultados consistentes con otras poblaciones SAHS objeto de estudio (251,281).

Si comparamos las cifras de la muestra con las de la población general, la tasa de incidencia estandarizada en el cáncer de pulmón es superior en los hombres con SAHS respecto a Valladolid en un 29,7% y en mujeres con SAHS la cifra alcanza supera en 5,3 veces a la población general. En comparación con la población española (157), los hombres de la muestra sufren una tasa de incidencia un 45% superior y cuatro veces superior en el caso de las mujeres.

Por lo tanto, también en esta ocasión hablamos de una tasa de incidencia estandarizada en hombres superior a la general aunque sin que esta sea definitiva al considerar los intervalos de confianza. Las mujeres de la muestra sí presentan tasas de incidencia superiores, pero estos resultados se ven condicionados por el bajo volumen de casos.

6.4.3. CÁNCER VEJIGA

El cáncer de vejiga no es uno de los subtipos frecuentemente estudiados en la relación SAHS-cáncer. Entre los que analizan esta asociación se encuentra el estudio de Hui Feng Fang (281) en el análisis de casos y controles en población taiwanesa con insomnio, parasomnia y SAHS. Concluye que en el grupo con diagnóstico de SAHS se encuentra mayor riesgo de incidencia de cáncer de vejiga (OR 2.91;IC 1.30–6.50).

El estudio retrospectivo de Gozal (258) sobre una gran cohorte de pacientes encuentra una incidencia superior de cáncer de vejiga en población SAHS tras ajustar por edad, sexo (OR 1,07; IC 1.02–1.13), pero al ajustar el riesgo por comorbilidades ésta se iguala a la población de referencia.

Los resultados de la primera investigación (281) son acordes con los de la población total de la muestra y la población femenina: RTE 2,34 (IC 1,92-3,22) y 1,77 (IC 1,94-4,63) respectivamente, en la que existe un claro incremento de riesgo. Sin embargo, la RTE de los hombres de la muestra es 1,63 (IC 0,93-2,26), resultado consistente con los resultados de Gozal (258), y a pesar de existir una incidencia mayor de cáncer de vejiga

en esa población, tampoco puede afirmarse que exista un incremento de riesgo categórico al considerar los intervalos de confianza.

La tasa de incidencia para el cáncer de vejiga es superior en los hombres con SAHS respecto a la población general en un 63% y en un 77% en las mujeres respecto a la población de la provincia. Si se comparan con cifras nacionales (157), resultan tasas estandarizadas 2,37 veces superiores a los hombres y 2,14 veces superiores en mujeres.

En conclusión, la tasa de incidencia estandarizada en hombres es superior a la población general, pero al tener en cuenta el rango inferior del intervalo de confianza deja de ser un incremento de riesgo concluyente. Las mujeres de la muestra sí presentan tasas de incidencia superiores, pero esta población es menos representativa en este estudio.

6.4.4. CÁNCER PROSTATATA

Diferentes estudios tratan de delimitar la asociación existente entre el SAHS y el riesgo de incidencia de cáncer de próstata. En este sentido, Hui Feng (281) en su estudio sobre patología de sueño, apoya la relación positiva entre ambos y establece un incremento estadísticamente significativo del riesgo de padecer cáncer de próstata en población SAHS (OR 3,69; IC 1,98 a 6,89).

Del mismo modo el estudio longitudinal de Chung en 2016, en Taiwán, que incluía más de 1.200 hombres con SAHS y casi 5.000 sin SAHS (257) con el objeto de investigar la asociación con la comorbilidad urológica, concluye que existe un incremento de riesgo de incidencia de cáncer de próstata en población SAHS (OR 2.14; IC 1,03-4,43) y una prevalencia significativamente superior de cáncer de próstata (0,97% vs. 0,40%).

Por el contrario otras investigaciones arrojan resultados opuestos que defienden una correspondencia inversa entre SAHS y cáncer de próstata. En el estudio de tasas de Sillah (261), a pesar de mostrar elevada incidencia en población SAHS para determinados tipos de cáncer, el cáncer de próstata resulta presentar una tasa de incidencia estandarizada inferior a la población general, RTE 0,87 (IC 0,76- 1,00) a pesar de ser el segundo en términos de frecuencia.

También el estudio de Gozal (258) concluye en su análisis por tipología tumoral que el SAHS tiene una relación inversa con el cáncer de próstata, de forma que el riesgo de padecerlo es significativamente menor (OR 0,93; IC 0,90-0,96).

Nuestro resultado se sitúa entre los expuestos anteriormente sin llegar a equipararse a ninguno de ellos. Resulta una incidencia de cáncer de próstata superior en la población masculina con SAHS, RTE 1,14 (0,73-1,51), que cuando tiene en cuenta los intervalos de confianza no permite confirmar tal incremento.

En comparación con la población general, los hombres de la muestra con SAHS sufren una tasa de incidencia estandarizada un 14% superior a la de Valladolid y un 25% superior respecto a la tasa española (157).

También en este tipo de cáncer, el más frecuente de toda la muestra, la tasa de incidencia es superior a la población general, pero al tener en cuenta los intervalos de confianza no permite afirmar un claro incremento del riesgo.

6.4.5. CÁNCER MAMA

Por último analizamos el cáncer de mama por su relevancia en el grupo de mujeres (igualado al colorrectal) y por su magnitud en la población femenina general, a pesar de la pequeña n muestral.

Existen diferentes estudios que respaldan el incremento de riesgo que podría suponer el SAHS en el desarrollo de cáncer de mama. Chang en 2014 (254), sobre una cohorte de 846 mujeres taiwanesas diagnosticadas de SAHS y 4.230 sin diagnosticar, seguidas durante 5 años, concluyó que existía mayor riesgo de cancer de mama en mujeres con SAHS (OR 2,09; IC 1,06-4,12), avalando la posible asociación entre ambos.

Hui Feng (281) revela que en cualquiera de los tres trastornos de sueño estudiados (insomnio, parasomnia, y SAHS) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer que en aquellos sin estos patología de sueño, específicamente el cáncer de mama. En concreto, después de ajustar los factores de confusión de edad, sexo y aspectos socio culturales, se observa un riesgo significativamente mayor (OR 2,10; IC 1,16–3,80).

También Sillah (261) encuentra tasas de incidencia estandarizadas superiores en cáncer de mama en población SAHS respecto a la población general (RTE 1.43, IC 95% 1,76–2,00).



Por el contrario, Gozal (258) estima una incidencia para este tipo de tumor en población SAHS significativamente inferior a la población general (0,95; IC 0,93–0,99).

El estudio observacional de Campos Rodríguez (285) sobre 83 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, también concluye que el SAHS no afecta a la agresividad del cáncer de mama, aunque el número de pacientes es muy reducido ya que sólo 11 sobre el total sufren SAHS moderado (IAH>15).

El resultado de nuestro estudio guarda relación con aquellos que no respaldan que exista incremento en el riesgo de sufrir cáncer de mama incidente en mujeres con SAHS (RTE 0,56; IC 0-1,07).

En las mujeres de la muestra se obtiene una tasa estandarizada un 44% inferior a la de Valladolid e inferior también en un 41,5% a la española. En todo caso, como ocurre en el estudio de Campos, no puede decirse que sea un resultado representativo dado el tamaño muestral.





Fortalezas, limitaciones y futuras líneas de investigación



7. FORTALEZAS, LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

7.1. FORTALEZAS

Aunque la relación SAHS-cáncer ha sido motivo de múltiples investigaciones en los últimos años, son muy pocos los trabajos que consideran las tasas de incidencia de cáncer en este colectivo como objeto de análisis tal y como se ha llevado a cabo. Aunque se añade diversidad a la ya existente en la metodología de estudio de esta interacción también plantea nuevas posibilidades y oportunidades.

En cuanto a la metodología aludida, el establecimiento de las tasas de incidencia a través del cálculo de años efectivos a riesgo de toda la población SAHS que ha participado en cualquier momento del período de estudio, permite alcanzar cifras más próximas a las reales que el cálculo de las tasas anualizadas mediante promedios.

Por otro lado se aplica un método de estandarización directa con poblaciones externas (europea y mundial), que emplea la composición poblacional de referencia por estrato de población para proceder a estandarizar, y se obtienen tasas de incidencia que facilitan la comparación de tasas a nivel nacional, internacional y a lo largo del tiempo. De esta forma se pone a disposición de cualquier evaluador interesado los resultados obtenidos, de forma que puedan utilizarse y llegado el caso ampliarse.

Además, esta observación se efectúa por tipología tumoral, que es la recomendación de muchos de los estudios más recientes en este ámbito dada la inconsistencia en los resultados alcanzados (219,261,262,277).

7.2. LIMITACIONES

Son muchas las limitaciones encontradas en este trabajo, algunas de las cuales ya se han ido mencionando a lo largo del documento. Entre las principales se encuentran la dificultad en la identificación y el registro de los factores de riesgo y de la comorbilidad vinculada tanto al SAHS como al cáncer, que podrían contribuir de manera similar e interactuar entre ellas.

La falta de registro en las historias clínicas de los pacientes y la dificultad de la explotación de estos datos con medios electrónicos (muchas de las historias clínicas se remontan a periodos previos a la digitalización o no se codifica la información clínica del paciente), hacen que se pierda información relevante en el análisis de los factores de confusión. Por ejemplo, no se analiza el hábito tabáquico, factor de riesgo demostrado relacionado con el cáncer, a pesar de su búsqueda activa, por no disponer de un volumen de datos suficiente. Es habitual encontrar en las historias de los pacientes reflejado “fumador” o “exfumador”, pero cuando se trata de pacientes no fumadores en muchas ocasiones no se contempla de forma expresa, así que se diluye con la falta de registro. A pesar de este factor, no hay ningún estudio que demuestre de forma definitiva la asociación del tabaco y el SAHS (286) y por lo tanto podemos considerar el hábito tabáquico en pacientes SAHS semejante al de la población general.

En definitiva, no se puede establecer una asociación de causalidad entre los pacientes con SAHS y el cáncer, sin tener contemplados muchos de los factores que pueden condicionar la aparición de la enfermedad neoplásica. A pesar de que en la muestra estudiada se registra el sexo, la edad y la obesidad, factores relevantes en la aparición del cáncer, no se disponen de datos registrados de suficiente entidad sobre comorbilidad, realización de actividad física, consumo de tóxicos o infecciones, entre otros.

Otra de las grandes limitaciones, de esta y de muchas otras investigaciones relacionadas (251,254,259,277), es el carácter retrospectivo del estudio. Aunque la realización de un análisis prospectivo represente muchos años para obtener la muestra y para el seguimiento de la población, es la forma óptima de recabar toda la información necesaria e ideada de antemano.

Siguiendo con otras limitaciones que necesariamente han de ser mencionadas, la utilización de pruebas diferentes en el diagnóstico del sueño según pacientes de la muestra (PR y PSG), igual que ocurre en su aplicación en los distintos estudios, puede condicionar los resultados diagnósticos alcanzados. Aunque la utilización de ambos está contemplada dentro de la práctica apropiada según las recomendaciones de las sociedades científicas, el método de elección es la PSG, a pesar de que no siempre sea la mejor opción en términos de coste-eficiencia.

Por otra parte, sobre los registros de cáncer, herramientas esenciales e indispensables en este estudio, se debe de tener en cuenta que la calidad de la información que proporcionan es muy variable según zonas,

no comprenden el total de la población y el acceso a datos definitivos de años recientes se retrasa de forma significativa.

Sobre las tasas de incidencia también hay que referirse a distintos inconvenientes:

- El tiempo de observación de la población de referencia (provincia de Valladolid) para el cálculo de sus tasas (2008-2014) es diferente al de observación de la muestra (2002-2014). Al no disponer de datos en RECA para su consulta pública hasta 2005, se considera este período coincidiendo con el momento de finalización de inclusión de pacientes en la muestra SAHS, hasta su finalización.
- Para poder efectuar el estudio de las tasas en los diferentes tipos de tumores se deben fragmentar los eventos observados en la muestra por tipos de neoplasia, resultando un número demasiado pequeño de casos para considerar los resultados representativos, máxime en la población femenina de la muestra que supone en torno a un 16% sobre el total.
- No se comparan las tasas de incidencia por cada nivel de gravedad de SAHS por tipología tumoral debido al tamaño muestral. Sin embargo, es un factor relevante al distinguir entre situaciones clínicas leves y graves, si la muestra fuera tuviera la suficiente entidad para no ver limitada su potencia estadística.
- La muestra analizada se constituye por toda la población diagnosticada de SAHS en la Unidad del Sueño del área Oeste de Valladolid durante dieete años. A pesar de esto, es importante seguir aumentando el tamaño muestral de forma que a pesar de seccionar la muestra en cuantos factores pretendamos analizar, el volumen de casos permita alcanzar resultados significativos.
- En relación a las poblaciones de referencia utilizadas para la estandarización de las tasas, aunque sigan siendo de aplicación entre las principales organizaciones y en consecuencia también en este estudio, la última actualización de la población mundial utilizada en la IARC se remonta a 1996 (146). La distribución de la población dista mucho de las cifras actuales, asignándoles un porcentaje de población de hasta 20 años muy superior a la de la nueva población mundial estándar de la OMS (145) (40% frente al 25 %). Lo mismo ocurre con la población estándar europea (147) de 1976, utilizada por el ECIS, aunque desde hace unos años emplean la nueva población estándar europea (148), más acorde a la distribución poblacional actual.

Sobre las enfermedades objeto de análisis (SAHS y cáncer), sus períodos de latencia son otra limitación destacada. Ambas cuentan con períodos desarrollo que pueden dilatarse durante años o décadas antes de su diagnóstico y por lo tanto, aunque se equipara la fecha de diagnóstico a la fecha de aparición de la enfermedad y restringimos nuestra investigación a los cánceres hallados después de la fecha de diagnóstico de SAHS, no podemos estar seguros de que el cáncer no estuviera presente antes del SAHS y viceversa.

7.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y por lo tanto es extremadamente importante hacer todo lo posible para clarificar los potenciales factores de riesgo relacionados, en particular los que se pueden tratar o modificar.

Dada la prevalencia y las posibilidades de tratamiento del SAHS, debemos seguir investigando la posible relación de causalidad que sugieren distintos resultados, de forma que se puedan actuar en el ámbito de la prevención.

Las cifras resultantes no hacen sino motivar la necesidad de ampliar futuras líneas de investigación prospectivas y homogéneas en lo que a metodología y factores de riesgo controlados se refieren. De igual forma se necesita disponer de información clínica codificada y fiable para constituir grandes bases de datos de pacientes informatizadas y completas en el ámbito de la sanidad en la época del big data.

Este trabajo puede servir como punto de partida para abordar observaciones poblacionales más amplias en cuanto a tamaño muestral, contenido de información clínica, período de observación o incluso para involucrar a más centros de la propia Comunidad en estudios de grandes cohortes que permitan esclarecer las interrelaciones entre diferentes factores mencionados a lo largo del trabajo.



Conclusiones



8. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia bruta de cáncer (referida a 100.000 expuestos) en población SAHS mayor de 20 años resultante es de 1.075,4 (IC 95% 887,6-1.263,1) en hombres y de 868,0 (IC 95% 477,7-1.258,3) en mujeres. Se puede afirmar que son considerablemente superiores a las de la población de referencia de Valladolid para el mismo tramo de edad, que alcanza la cifra de 898,9 (IC 95% 883,7-914,0) en hombres y de 594,6 (IC 95% 582,6-606,6) en mujeres. Aunque la tasa bruta no permite llevar a cabo comparaciones entre poblaciones no homogéneas, relativiza el número de casos incidentes en relación con el tamaño de la población.

La tasa estandarizada por sexo y edad en población SAHS masculina de acuerdo a la población mundial (ASIR-W) resulta de 733,8 (IC 95% 602,3-865,2) y según estandarización europea (ASIR-E) de 915,8 (IC 95% 744,0-1.087,6). En mujeres con SAHS se obtiene una ASIR-W de 460,1 (IC 95% 217,9-702,3) y una ASIR-E de 540,2 (IC 95% 271,4-809,0). En la población de referencia la ASIR-W resultante en hombres es de 616,4 (IC 95% 605,3-627,4) y la ASIR-E de 755,8 (IC 95% 742,7-768,8); y en mujeres se obtiene una ASIR-W de 407,1 (IC 95% 397,9-416,3) y una ASIR-E de 474,6 (IC 95% 464,4-484,9). Es decir, una vez ajustada la estructura de edad, en ambos sexos se mantiene el incremento de incidencia en población SAHS respecto a la de referencia.

Según la Razón de Tasas Estandarizadas (RTE), los hombres con SAHS presentan mayor incidencia de cáncer, pero este incremento llega a equipararse a la población de referencia si consideramos el margen inferior del intervalo de confianza (ASIR-W: RTE 1,19; IC 95% 1-1,38 | ASIR-E: RTE 1,21; 1-1,41). Las mujeres con SAHS también muestran una incidencia superior, pero esta no se mantiene cuando se consideran sus amplios intervalos de confianza debido al pequeño tamaño muestral (ASIR-W: RTE 1,13; IC 95% 0,55-1,69 | ASIR-E: RTE 1,14; 0,58-1,67).

La desigual distribución de hombres y mujeres en la muestra (84% hombres) hace necesario remitirnos a resultados desagregados por sexo para lograr cifras representativas. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el SAHS podría estar relacionado con un incremento del cáncer incidente en población masculina, pero deben interpretarse en el contexto de las limitaciones del estudio.

- La distribución de los principales tipos de cáncer en los hombres de la muestra (el cáncer de próstata resulta el más frecuente, con un 21,4% de los casos, en segundo lugar el de vejiga con un 15,1% y en tercera posición se igualan el colorrectal y el de pulmón, con un 13,5%), guarda semejanza con otros estudios análogos sobre población SAHS, con la población de referencia de la provincia y resulta muy similar a la de nuestro país. Sin embargo, en las mujeres con SAHS (el cáncer de mama representa el 21,1%, igual que el colorrectal, siendo estos dos los más frecuentes), dado el escaso número de neoplasias, resulta difícil llevar a cabo comparaciones.
- En el análisis de los principales tipos de cáncer de la muestra, todas las tasas de incidencia resultantes ajustadas por edad, sexo y por tipología tumoral, presentan una RTE superior a la unidad (excepto en el cáncer de mama), lo que apoyaría la asociación entre el incremento de incidencia en estos tipos de cáncer en población SAHS. No obstante, este incremento se reduce sustancialmente al considerar los amplios intervalos de confianza en la mayoría de los casos, por lo que los resultados no permiten ser categóricos.

Se dan tasas de incidencia estandarizadas incrementadas de forma significativa en cáncer de pulmón, en población total (ASIR-W: RTE 2,03; IC 95% 1,17-2,82 | ASIR-E: RTE 2,07; IC 95% 1,14-2,92) y en mujeres (ASIR-W: RTE 5,33; IC 95% 2,47-11,61 | ASIR-E: RTE 5,32; IC 95% 1,69-11); y también en cáncer de vejiga, en población total (ASIR-W: RTE 2,34; IC 95% 1,92-3,22 | ASIR-E: RTE 2,26; IC 95% 1,29-3,14) y en mujeres (ASIR-W: RTE 1,77; IC 95% 1,94-4,63 | ASIR-E: RTE 1,56; IC 95% 1,71-4,12). Sin embargo tanto la población total como la de mujeres de la población estudiada se consideran menos representativas que la población masculina.

Sobre la consistencia entre los resultados por tipología tumoral respecto a diferentes investigaciones en población SAHS, cabe destacar la alta heterogeneidad en las conclusiones alcanzadas, a excepción de algún tipo de neoplasia como el melanoma, sobre el que todos los estudios concluyen que la hipoxia intermitente aumenta su crecimiento y metástasis, que no ha podido ser analizado en este trabajo dada su baja representatividad.



Bibliografía



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966 Feb;1(2):167–86.
2. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 1973 Aug 31;181(4102):856–8.
3. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol.* 2005;41(4):7–9.
4. AASM - American Academy of Sleep Medicine [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://aasm.org/about/>
5. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.separ.es/SEPAR>
6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009 Jun 15;5(3):263–76.
7. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011 Mar 1;47(3):143–56.
8. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med J Clin Sleep Med J Clin Sleep Med.* 2017;1313(3):479–504.
9. Marín Trigo JM, Burgos Rincón F, Cobos Barroso N, Casanova Macario C, Cueto Ladrón de Guevara A, de Miguel Díez J, et al. Manual SEPAR de Procedimientos. Procedimientos de patología respiratoria del sueño y ventilación mecánica no invasiva [Internet]. Available from: <http://www.luzan5.es>
10. Eguía V, Cascante J. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento

- médico. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30:53–74.
11. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006–14.
 12. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3):685–9.
 13. Hrubos-Strøm H, Randby A, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Einvik G, Benth J, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res.* 2011 Mar 1;20(1pt2):162–70.
 14. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J.* 2013 Mar 1;41(3):610–5.
 15. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310–8.
 16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
 17. Udwadia ZF, Doshi A V., Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of Sleep-disordered Breathing and Sleep Apnea in Middle-aged Urban Indian Men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jan 15;169(2):168–73.
 18. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Middle-aged Korean Men and Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Nov 15;170(10):1108–13.
 19. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 Apr 22;162(8):893–900.
 20. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Elderly. *Sleep.* 1991 Nov 1;14(6):486–95.
 21. Martínez-García MÁ, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. *Arch Bronconeumol.* 2010 Sep 1;46(9):479–88.

22. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004 Oct;98(10):984–9.
23. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005 Dec;99(6):2440–50.
24. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3):608–13.
25. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005 Nov;99(5):2020–7.
26. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Implications. *Sleep Med Rev*. 2008 Dec;12(6):481–96.
27. Trinder J, Kay A, Kleiman J, Dunai J. Gender differences in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol*. 1997 Dec;83(6):1986–97.
28. Tishler P V., Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of Sleep-Disordered Breathing in an Urban Adult Population. *JAMA*. 2003 May 7;289(17):2230–7.
29. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ, et al. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 54:323–328.
30. Mohsenin V. Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003 Nov;4(6):523–9.
31. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, BADR John D Dingell MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2000;89:192–9.
32. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil J V, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol*. 1983 Apr;54(4):874–9.
33. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal Status and Sleep-disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1181–5.



34. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of Menopause on the Prevalence and Severity of Sleep Apnea. *Chest*. 2001 Jul;120(1):151–5.
35. Valipour A. Gender-related Differences in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pneumologie*. 2012 Sep 17;66(10):584–8.
36. Krishnan V CN. Gender differences in obstructive sleep apnea, in *Obstructive sleep apnea: diagnosis and treatment*. CKushida, Ed Healthc New York. 2007;247–60.
37. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 1992 May 1;55(5):950–4.
38. Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Dec;175(6):1594–600.
39. Izci B, Martin SE, Dundas KC, Liston WA, Calder AA, Douglas NJ. Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women. *Sleep Med*. 2005 Mar;6(2):163–9.
40. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo J 'Emeka, Schwab RJ. Changes in Symptoms of Sleep-Disordered Breathing During Pregnancy. *Sleep*. 2005 Oct;28(10):1299–305.
41. Macey PM, Kumar R, Yan-Go FL WM. Sex Differences in White Matter Alterations Accompanying Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2012;35(12) p. 1603–1613.
42. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2007 Sep;30(9):1173–80.
43. Thurnheer R, Wraith PK, Douglas NJ. Influence of age and gender on upper airway resistance in NREM and REM sleep. *J Appl Physiol*. 2001 Mar;90(3):981–8.
44. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Aug;154(2):279–89.
45. Kyzer C. Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg*. 1998;22(9):998–1001.
46. Sato M, Suzuki M, Suzuki J, Endo Y, Chiba Y, Matsuura M, et al. Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci*. 2008



- Mar;55(1):43–7.
47. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522–30.
 48. Resta O, Foschino-Barbaro M, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes*. 2001 May 7;25(5):669–75.
 49. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord AAJ, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jul;269(7):1865–71.
 50. Nguyen TL, Phan JAK, Hee L, Moses DA, Otton J, Terreblanche OD, et al. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):715–25.
 51. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Feb;129(2):247–50.
 52. Dolly FR, Block AJ. Increased Ventricular Ectopy and Sleep Apnea following Ethanol Ingestion in COPD Patients. *Chest*. 1983 Mar;83(3):469–72.
 53. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 Dec;12(6):801–5.
 54. Hu FB, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Speizer FE, Rosner B, et al. Prospective Study of Snoring and Risk of Hypertension in Women. *Am J Epidemiol*. 1999 Oct 15;150(8):806–16.
 55. Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, Jõgi R, Jensen EJ, Lindberg E, et al. The Influence of Active and Passive Smoking on Habitual Snoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 1;170(7):799–803.
 56. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Shahar E, et al. Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease Risk Factors : The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*.

- 2001 Jul 1;154(1):50–9.
57. Mason M, Chong K SI. Effect of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Issue 4.
 58. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Sánchez AM. Síndromes de apneas-hipopneas durante el sueño e insuficiencia cardiaca. *Rev Española Cardiol.* 2007 Apr 1;60(4):415–27.
 59. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M Q-SM. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep.* 1986;9(4):469–77.
 60. Will MJ, Ester MS, Ramirez SG, Tiner BD, McAnear JT, Epstein L. Comparison of Cephalometric Analysis With Ethnicity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep.* 1995 Dec;18(10):873–5.
 61. Redline S, Tishler P V, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):186–92.
 62. Lofaso F, Coste A, d’Ortho MP, Zerah-Lancner F, Delclaux C, Goldenberg F, et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2000 Oct;16(4):639–43.
 63. Atkins M, Taskar V, Clayton N, Stone P, Woodcock A. Nasal Resistance in Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 1994 Apr;105(4):1133–5.
 64. Cano Pumarega IM, Cantollá, Durán(dir) J, Esteban de la Torra (dir) A. Asociación entre apneas-hipopneas del sueño e hipertensión arterial en la población general. Tesis doctoral. Universidad Europea de Madrid; 2017.
 65. Ramirez J-M, Garcia AJ, Anderson TM, Koschnitzky JE, Peng Y-J, Kumar GK, et al. Central and peripheral factors contributing to obstructive sleep apneas. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 Nov 1;189(2):344–53.
 66. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O’Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):47–112.
 67. Capote F, Masa , Jiménez A, Peces-Barba , Amilibia RR. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:21–7.

68. Esteller Moré E, Vila Martín J, Vilaseca González I, Ángel Díaz Herrera M, Carrasco Llatas M, Ferré Masó A, et al. Guía de práctica clínica sobre la exploración física de la vía aérea superior en el Síndrome de Apnea-Hipoapnea Obstructiva del Sueño del adulto [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <http://ses.org.es/wp-content/uploads/2018/05/guia-practica-vas-sahos.pdf>
69. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1994 Jun;17(4):372–7.
70. Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, González-Mangado N, Jiménez A et al. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de Consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. *Arch Bronconeumol*. 1995;31.
71. Indications and Standards for Cardiopulmonary Sleep Studies. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Feb;139(2):559–68.
72. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997 Jun;20(6):406–22.
73. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr;28(4):499–523.
74. McNicholas WT. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):154–60.
75. Sánchez Armengol A, Carmona Bernal C, Asensio Cruz MI, Caballero Eraso C. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from: https://www.neumosur.net/files/grupos-trabajo/suenio/POLISOMNOGRAFIA_Neumologia-3_ed.pdf
76. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007 Dec 15;3(7):737–47.

77. Durán-Cantolla J, Mar J, de La Torre Muñecas G, Rubio Aramendi R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado español. Arch Bronconeumol. 2004 Jan;40(6):259–67.
78. Duran Cantolla J, Amilibia Alonso J, Barbé Illa F, Capote Gil F, González-Mangado N, Jiménez Gómez A, et al. Disponibilidad de recursos técnicos para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Métodos diagnósticos. Arch Bronconeumol. 2005;41(4):30-36.
79. Terán Santos J, Fernández García C, Cordero Guevara J. Situación en España de los recursos diagnósticos y de los tratamientos con presión positiva continuo sobre la vía aérea en el síndrome de apneashipopneas obstructivas del sueño. Arch Bronconeumol. 2000;36:494–9.
80. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol. 2010 Dec 28;7(12):677–85.
81. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2007 Jun 15;3(4):409–15.
82. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. Circulation Lippincott Williams & Wilkins; Nov 21, 2000 p. 2607–10.
83. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2003 Sep;4(5):403–7.
84. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. Circ J. 2005 Feb;69(2):221–6.
85. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. Circulation. 2008 Apr 29;117(17):2270–8.
86. Duchna H-W, Stoohs R, Guilleminault C, Christine Anspach M, Schultze-Werninghaus G, Orth M. Vascular endothelial dysfunction in patients with mild Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Wiener



- Medizinische Wochenschrift. 2006 Nov;156(21–22):596–604.
87. Ip MSM, Tse H-F, Lam B, Tsang KWT, Lam W-K. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):348–53.
 88. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–84.
 89. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):103–7.
 90. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Burnier M, Clement DL, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
 91. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
 92. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 6;49(5):565–71.
 93. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):910–6.
 94. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589–94.
 95. Lee C-H, Khoo S-M, Tai B-C, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients Admitted for Acute Myocardial Infarction. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1488–95.
 96. Latshang TD, Furian M, Aeschbacher SS, Ulrich S, Osmonov B, Mirrakhimov EM, et al. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. *Eur Respir J*. 2017 Feb 1;49(2):1601530.
 97. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular Signatures of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Review and Perspective. *Sleep*. 2009 Apr;32(4):447–70.



98. Wyler AR, Weymuller EA. Epilepsy complicated by sleep apnea. *Ann Neurol.* 1981 Apr;9(4):403–4.
99. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia.* 2003 Jun;44(6):836–40.
100. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology.* 2000 Oct 10;55(7):1002–7.
101. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007 Mar;7(2):161–6.
102. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1447–51.
103. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe Sleep Apnea and Risk of Ischemic Stroke in the Elderly. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2317–21.
104. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea. *Circulation.* 2008 Aug 26;118(9):955–60.
105. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):269–77.
106. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010 Apr 15;6(2):131–7.
107. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive Sleep Apnea Is a Risk Factor for Death in Patients With Stroke. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 11;168(3):297.
108. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 15;172(12):1590–5.
109. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745–9.
110. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-Disordered

- Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 15;160(6):521–30.
111. Abrams B. Cancer and sleep apnea – The hypoxia connection. *Med Hypotheses.* 2007 Jan;68(1):232.
112. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009 Dec 15;5(6):573–81.
113. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Thacker SB, Moolenaar RL, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. *MMWR.* 2013;61:1033–50.
114. Ancoli-Israel S, Czeisler CA, George CF, Christian Guilleminault F, Allan Pack BI. Expert Panel Recommendations Obstructive Sleep Apnea and Commercial Motor Vehicle Driver Safety Medical Expert Panel Members [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.fmcsa.dot.gov/sites/fmcsa.dot.gov/files/docs/Sleep-MEP-Panel-Recommendations-508.pdf>
115. Terán-Santos J, Egea Santaolalla C, Montserrat JM, Masa Jiménez F, Librada Escribano MV, Mirabet E, et al. Apnea del sueño y conducción de vehículos. Recomendaciones para la interpretación del nuevo Reglamento General de Conductores en España. *Arch Bronconeumol.* 2017 Jun 1;53(6):336–41.
116. Siyam MA, Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg.* 2002 Oct;95(4):1098–102.
117. Chung SA, Yuan H, Chung F. A Systemic Review of Obstructive Sleep Apnea and Its Implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2008 Nov;107(5):1543–63.
118. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative Complications in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Undergoing Hip or Knee Replacement: A Case-Control Study. *Mayo Clin Proc.* 2001 Sep;76(9):897–905.
119. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 1996 Jun;7(6):475–8.
120. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American

- Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006 May;104(5):1081–93; quiz 1117–8.
121. OMS_Organización Mundial de la Salud. Cáncer_Datos y cifras [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
 122. Marjanovic ND, Weinberg RA, Chaffer CL. Cell plasticity and heterogeneity in cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):168–79.
 123. Berdasco M, Esteller M. Aberrant Epigenetic Landscape in Cancer: How Cellular Identity Goes Awry. *Dev Cell*. 2010 Nov 16;19(5):698–711.
 124. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029–33.
 125. Cancer Today [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=0#collapse-group-0-4
 126. Las Cifras del Cáncer en España 2016. SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2016 [cited 2019 May 19]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
 127. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 19(7):799–825.
 128. Las cifras del Cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Internet]. Las cifras del cáncer en España 2018. 2018. p. 24. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
 129. Estrategia Regional de Atención al Paciente Oncológico en Castilla y León, SACYL, Sanidad de Castilla y León. IV Plan de Salud de Castilla y León. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/atencion-paciente-oncologico>.

130. Sohier R, Sutherland A. The Origin of the International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 22]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/The-Origin-Of-The-International-Agency-For-Research-On-Cancer-2015>
131. International Agency for Research on Cancer. CI5 I-X [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5I-X/Default.aspx>
132. International Agency for Research on cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
133. International Association of Cancer Registries [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=111&Itemid=435
134. International Agency for Research on Cancer - IACR Official Website [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_cbadvsearch&Itemid=166
135. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and Results Program. Site Recode ICD-O-3 [Internet]. [cited 2019 May 29]. Available from: https://seer.cancer.gov/siterecode/icdo3_d01272003/
136. ENCR | European Network of Cancer Registries [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: <https://www.encl.eu/registries-network>
137. ECIS_European Cancer Information System_ Data explorer [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?§0-1>
138. ECIS_European Cancer Information System_Cancer burden statistics and trends across Europe [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
139. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR AA et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan).
140. REDECAN_Red Española de Regsitros de Cáncer_ Quiénes somos [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <http://www.redecan.es/redecan.org/es/page04b2.html?id=14&title=quienes-somos>
141. Decreto 122/2002, de 7 de noviembre, por el que se aprueba la Estrategia Regional contra el cáncer en Castilla y León 2002-2004 | Institución [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from:

- <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/recopilacion-normativa/planes-sanitarios/decreto-122-2002-7-noviembre-aprueba-estrategia-regional-ca>
142. Orden SAN/205/2005, de 8 de febrero, por la que se crea el registro poblacional de cáncer de Castilla y León | Institución [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/recopilacion-normativa/salud-publica/epidemiologia/orden-san-205-2005-8-febrero-crea-registro-poblacional-canc>
143. Registro poblacional de cáncer de Castilla y León_Acceso a Consulta Pública | Profesionales [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer/acceso-consulta-publica>
144. REDECAN - Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=112&title=registro-poblacional-de-cancer-de-castilla-y-leon>
145. OPS/OMS | INDICADORES DE SALUD: Aspectos conceptuales y operativos (Sección 2) [Internet]. [cited 2019 Oct 24]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&limitstart=4&lang=es
146. Age distribution of the world standard population used for age standardization in CI5. [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/glossary.aspx>
147. Waterhouse, J.,Muir, C.S.,Correa, P.,Powell J. VOLUME III Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III IARC Scientific Publications, No. 15, Lyon, IARC. 1976.
148. Eurostat. 2013 edition Revision of the European Standard Population Report of Eurostat's task force [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 6]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f>
149. CI5plus - Home _International Agency for Research on Cancer [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
150. CI5plus_All cancers excluding non-melanoma skin (C00-96/C44) (2002-2012) Male, age [20-85+]

- [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/table3_sel.aspx
151. CI5plus_All cancers excluding non-melanoma skin (C00-96/C44) (2002-2012) Female, age [20-85+] [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/table3_sel.aspx
152. CI5plus_Spain (9 registries) All cancers excluding non-melanoma skin, Male age [20-85+] [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/table3_sel.aspx
153. CI5plus_Spain (9 registries) All cancers excluding non-melanoma skin, Female age [20-85+] [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/table3_sel.aspx
154. Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI. Crude and Age-Standardised Rate. Male, age (20-85+) [Internet]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Pages/summary_table_pop_sel.aspx
155. Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI. Crude and Age-Standardised Rate. Female, age (20-85+) [Internet]. Available from: http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Pages/summary_table_pop_sel.aspx
156. ECIS - European Cancer Information System_Spain_male_All sites but non melanoma skin, 2002 to 2014 [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%24-1%24-ES%24-172,173,174,175,176,178,179,180,181,182,185,183,184,186%24-1%24-3-0%24-20,85%24-2002,2014%24-7-2%24-AgeSpecificRates%24-13-Y%24-16-N%24-TrendsByAge%24-18-6%24-16-N%24-TrendsByPeriod%24-10-ASR_EU_NEW%24-16-N%24-TrendsB
157. Global Cancer Observatory_Estimated number of new cases in 2018, Spain, both sexes, ages 20+ [Internet]. [cited 2019 Jun 30]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
158. Global Cancer Observatory_Estimated number of new cases in 2018, worldwide, males, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
159. Global Cancer Observatory_Estimated number of new cases in 2018, Spain, females, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group

- table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
160. Global Cancer Observatory_Europe: Estimated crude incidence rates in 2018, all cancers, both sexes, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=crude_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
161. Global Cancer Observatory_Europe_Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
162. Global Cancer Observatory_Continents_Estimated number of new cases in 2018, all cancers, both sexes, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
163. Global Cancer Observatory_Map (world) Estimated crude incidence rates in 2018, all cancers, both sexes, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=crude_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group
164. Global Cancer Observatory_Map (world) age-standardized incidence rates in 2018, all cancers, both sexes, ages 20+ [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=crude_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group

165. Global Cancer Observatory [Internet]. 2018 [cited 2019 May 19]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
166. NIH_National Cancer Institute. Age and cancer risk [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
167. Serra Musach J, Genestar Pujana M (dir). Estudi de l'evolució i el tractament del càncer des d'una perspectiva de la biologia de sistemes [Internet]. Tesis Doctoral. Universidad Politècnica de Catalunya. 2015. Available from: <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/96197>
168. 2015 G. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England). 2016 Oct 8;388(10053):1659–724.
169. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: International evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev*. 2002 Aug;2:94–100.
170. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
171. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jan 20;90(2):299–303.
172. Robles-Agudo F, Sanz-Segovia F, López-Arrieta JM, Beltrán de la Ascensión M. Alimentación y cáncer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005 Jun 1;40(3):184–94.
173. Seymour JD, Calle EE, Flagg EW, Coates RJ, Ford ES, Thun MJ, et al. Diet Quality Index as a Predictor of Short-term Mortality in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):980–8.
174. Institute of Medicine and National Research Council. Fulfilling the Potential of Cancer Prevention and Early Detection [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press. National Academies Press (US); 2003 [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223926/>
175. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Dec 1;3(8):687–95.
176. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity,



- and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995 Mar 1;122(5):327–34.
177. Martinez ME, Heddens D, Earnest DL, Bogert CL, Roe D, Einspahr J, et al. Physical Activity, Body Mass Index, and Prostaglandin E2 Levels in Rectal Mucosa. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 2;91(11):950–3.
178. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control.* 1997 Jul;8(4):649–67.
179. Vainio H (Harri), Bianchini F. Weight control and physical activity. *Eur J Cancer Prev.* 2002;2:94–100.
180. Connor J. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction.* 2017 Feb;112(2):222–8.
181. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, et al. Alcohol Consumption and Mortality among Middle-Aged and Elderly U.S. Adults. *N Engl J Med.* 1997 Dec 11;337(24):1705–14.
182. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2016 Sep;4(9):e609–16.
183. Hejmadi M. Introduction to cancer biology [Internet]. BoonBooks.com; 2010 [cited 2019 May 18]. p. 46. Available from: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/introduction-to-cancer-biology>
184. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.* 2000 Dec;21(6):167–223.
185. Universidad de Salamanca. Centro de investigación del Cáncer - Comprehensive Cancer Center Research [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: <http://www.cicancer.org/es>
186. Mendiola AV, Cruz IS. Metabolismo energético y cáncer. *Vertientes.* 2014;17(2):108–13.
187. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv.* 2016;2(5):e1600200.
188. Altman BJ, Stine ZE, Dang C V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(10):619–34.
189. White E. Exploiting the bad eating habits of Ras-driven cancers. *Genes Dev.* 2013 Oct 1;27(19):2065–71.
190. Rabinovich S, Adler L, Yizhak K, Sarver A, Silberman A, Agron S, et al. Diversion of aspartate in ASS1-deficient tumors fosters de novo pyrimidine synthesis. *Nature.* 2015;527(7578):379.



191. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20;21(3):297–308.
192. Das A, Toma-Das I, Karlsson M. Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia. Vol. 48, *MEDICINE AND BIOLOGY Phys. Med. Biol.* 2003.
193. Zeng W, Liu P, Pan W, Singh SR, Wei Y. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28;356(2):263–7.
194. Davidson SM, Jonas O, Keibler MA, Hou HW, Luengo A, Mayers JR, et al. Direct evidence for cancer-cell-autonomous extracellular protein catabolism in pancreatic tumors. *Nat Med*. 2017 Feb;23(2):235–41.
195. Szenajch J, Wcislo G, Jeong J-Y, Szczylik C, Feldman L. The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2010 Aug;1806(1):82–95.
196. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, Sabatini DM. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell*. 2015 Jul 30;162(3):540–51.
197. Davidson SM, Papagiannakopoulos T, Olenchock BA, Heyman JE, Keibler MA, Luengo A, et al. Environment Impacts the Metabolic Dependencies of Ras-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Metab*. 2016 Mar 8;23(3):517–28.
198. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF α Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing. *Science (80-)*. 2001 Apr 20;292(5516):464–8.
199. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004 May;5(5):343–54.
200. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer*. 1955 Dec;9(4):539–49.
201. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*. 2010 Feb 4;29(5):625–34.



202. Eltzhig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):656–65.
203. Semenza GL. Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):537–47.
204. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relación entre apnea del sueño y cáncer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):456–61.
205. Barceló A, Barbé F. Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jul 1;41(7):393–9.
206. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2005;127:1674–1679.
207. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep*. 2012 Feb 1;32(1):1–15.
208. Mills PJ, Natarajan L, von Känel R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2009 Nov;13(4):415–20.
209. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71–82.
210. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012 Mar 1;39(3):746–67.
211. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec;3(10):721–32.
212. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J*. 2008;275(12):2991–3002.
213. Cairns RA, Kalliomaki T, Hill RP. Acute (cyclic) hypoxia enhances spontaneous metastasis of KHT murine tumors. *Cancer Res*. 2001 Dec 15;61(24):8903–8.
214. Rofstad EK, Gaustad J-V, Egeland TAM, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer*. 2010 Oct 1;127(7):1535–46.
215. Vaupel P. The Role of Hypoxia-Induced Factors in Tumor Progression. *Oncologist*. 2004 Nov 1;9(suppl_5):10–7.



216. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2012 Apr;33(4):207–14.
217. Palazón A, Aragonés J, Morales-Kastresana A, de Landázuri MO, Melero I. Molecular Pathways: Hypoxia Response in Immune Cells Fighting or Promoting Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 1;18(5):1207–13.
218. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, Saliez J, Lair F, Gregoire V, et al. Preconditioning of the Tumor Vasculature and Tumor Cells by Intermittent Hypoxia: Implications for Anticancer Therapies. *Cancer Res.* 2006 Dec 15;66(24):11736–44.
219. Almendros I, Gozal D. Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners? *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;(June).
220. Matsumoto S, Yasui H, Mitchell JB, Krishna MC. Imaging cycling tumor hypoxia. *Cancer Res.* 2010;70(24):10019–23.
221. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia.* 2015;83.
222. Semenza GL. Hypoxia, Clonal Selection, and the Role of HIF-1 in Tumor Progression. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2000 Jan 29;35(2):71–103.
223. Hsieh C-H, Lee C-H, Liang J-A, Yu C-Y, Shyu W-C. Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity. *Oncol Rep.* 2010 Dec;24(6):1629–36.
224. Lewis C, Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies. *Am J Pathol.* 2005 Sep;167(3):627–35.
225. Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical Experience with 118 Brain Tissue Oxygen Partial Pressure Catheter Probes. *Neurosurgery.* 1998 Nov;43(5):1082–94.
226. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Brain tissue oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH during hypothermic circulatory arrest. *Surg Neurol.* 1996 Jul 1;46(1):75–9.
227. Cervós-Navarro J, Diemer NH. Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit Rev Neurobiol.* 1991;6(3):149–82.



228. Carreau A, El Hafny-Rahbi B, Matejuk A, Grillon C, Kieda C. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. *J Cell Mol Med.* 2011 Jun;15(6):1239–53.
229. Vaupel P, Höckel M, Mayer A. Detection and Characterization of Tumor Hypoxia Using pO_2 Histography. *Antioxid Redox Signal.* 2007 Aug;9(8):1221–36.
230. Kimura H, Braun RD, Ong ET, Hsu R, Secomb TW, Papahadjopoulos D, et al. Fluctuations in red cell flux in tumor microvessels can lead to transient hypoxia and reoxygenation in tumor parenchyma. *Cancer Res.* 1996 Dec 1;56(23):5522–8.
231. Dewhirst MW, Kimura H, Rehms SW, Braun RD, Papahadjopoulos D, Hong K, et al. Microvascular studies on the origins of perfusion-limited hypoxia. *Br J Cancer Suppl.* 1996 Jul;27:S247-51.
232. Wenger RH, Kurtcuoglu V, Scholz CC, Marti HH, Hoogewijs D. Frequently asked questions in hypoxia research. *Hypoxia (Auckland, NZ).* 2015;3:35–43.
233. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, Saliez J, Lair F, Grégoire V, et al. Preconditioning of the Tumor Vasculature and Tumor Cells by Intermittent Hypoxia: Implications for Anticancer Therapies. *Cancer Res.* 2006;66(24):11736–44.
234. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimenti L, Navajas D, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med.* 2012 Dec;13(10):1254–60.
235. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R MU. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:A2302.
236. Liu Y, Song X, Wang X, Wei L, Liu X, Yuan S, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on biological behavior and hypoxia-associated gene expression in lung cancer cells. *J Cell Biochem.* 2010;111(3):554–63.
237. Luoto KR, Kumareswaran R, Bristow RG. Tumor hypoxia as a driving force in genetic instability. *Genome Integr.* 2013 Oct 24;4(1):5.
238. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012 Jan

- 1;39(1):215–7.
239. Li L, Ren F, Qi C, Xu L, Fang Y, Liang M, et al. Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2018;19(1):28.
240. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabañas ML, Campos-Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 May 1;186(3):303–7.
241. Lian Li , Maoli Liang , Yinshan Fang , Jie Cao BC. Antioxidant Tempol Ameliorates Intermittent Hypoxia-Induced Melanoma Lung Metastasis in a Mouse Model of OSA. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:a7741.
242. Perini S, Martinez D, Montanari CC, Fiori CZ. Enhanced expression of melanoma progression markers in mouse model of sleep apnea. *Rev Port Pneumol (English Ed.* 2016 Jul;22(4):209–13.
243. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent Hypoxia-induced Changes in Tumor-associated Macrophages and Tumor Malignancy in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1;189(5):593.
244. Gallego-Martin T, Farré R, Almendros I, Gonzalez-Obeso E, Obeso A. Chronic intermittent hypoxia mimicking sleep apnoea increases spontaneous tumorigenesis in mice. *Eur Respir J.* 2017 Feb 1;49(2):1602111.
245. Almendros I, Martinez-Garcia MÁ, Obeso A, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Cancer: Insights from Intermittent Hypoxia Experimental Models. *Curr Sleep Med Reports.* 2017 Mar 1;3(1):22–9.
246. van de Schootbrugge C, Schults EMJ, Bussink J, Span PN, Grénman R, Pruijn GJM, et al. Effect of hypoxia on the expression of α B-crystallin in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2014 Apr 11;14:252.
247. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008 Aug;31(8):1071–8.
248. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul

- 15;186(2):190–4.
249. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Cancer and OSA. *Chest*. 2016 Aug;150(2):451–63.
250. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, et al. Symptoms of Sleep Disordered Breathing and Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study. *Sleep*. 2013;36(10):1429–35.
251. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ*. 2014;186(13):985–92.
252. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, et al. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep*. 2013 May 1;36(5):681–8.
253. Chen J-C, Hwang J-H. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014 Jul;15(7):749–54.
254. Chang W-P, Liu M-E, Chang W-C, Yang AC, Ku Y-C, Pai J-T, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014 Sep;15(9):1016–20.
255. Martinez-Garcia M-A, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1661–8.
256. Martínez-García MÁ, Riveiro-Falkenbach E, Rodríguez-Peralto JL, Nagore E, Martorell-Calatayud A, Campos-Rodríguez F, et al. A prospective multicenter cohort study of cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2017 Dec;27(6):558–64.
257. Chung S-D, Hung S-H, Lin H-C, Tsai M-C, Kao L-T. Obstructive sleep apnea and urological comorbidities in males: a population-based study. *Sleep Breath*. 2016 Dec 7;20(4):1203–8.
258. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep*. 2016;39(8):1493–1500.
259. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Duran-Cantolla J, Peña M de la, Masdeu MJ, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cancer Incidence in a Large Multicenter Spanish Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99–105.

260. Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med.* 2014;15(7):742–8.
261. Sillah A, Watson NF, Schwartz SM, Gozal D, Phipps AI. Sleep apnea and subsequent cancer incidence. *Cancer Causes Control.* 2018;29(10):987–94.
262. Thorarinn Gislason EFG. Obstructive sleep apnea and cancer_ A nationwide epidemiological survey. *Eur Respir J.* 2016;48:341.
263. Castilla Perera DE, Burgos Díez P, Félix DC, Matías T, Ruíz A. Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general. *EVIDENTIA.* 2019;16:E12258.
264. López-Padilla D, Gallo González V, Ojeda Castillejo E, Tinedo JT, López Martín S. Síndrome de apnea e hipopnea del sueño y cáncer. *Rev Patol Respir.* 2019;22(1):14–21.
265. Sanidad de Castilla y León (SACYL). Área de Salud de Valladolid Oeste. Guía de Ordenación Sanitaria de Castilla y León [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/organizacion/ordenacion-sistema-sanitario/guia-ordenacion-sanitaria-castilla-leon/area-salud-valladolid-oeste>
266. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población por comunidades, edad (3 grupos de edad), Españoles/Extranjeros, Sexo y Año. [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=02001.px>
267. Sanidad de Castilla y León (SACYL). Población de Tarjeta Sanitaria | Transparencia Sanidad [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/informes-estadisticos/ordenacion-alfabetica/poblacion-tarjeta-sanitaria>
268. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de salud. Productos y Servicios / Publicaciones / [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
269. Rosales Ricardo Y. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos: una revisión. *Nutr Hosp.*

- 2012;27(6):1803–9.
270. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población por provincias, edad (grupos quinquenales), Españoles/Extranjeros, Sexo y Año. [Internet]. [cited 2019 Aug 11]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=03002.px>
271. SERGAS. Ajuste de tasas [Internet]. Epidat 4: Ayuda de Ajuste de tasas. 2014. p. 7–8. Available from: <http://dxsp.sergas.es soporte.epidat@sergas.es>
272. REDECAN. Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León. Valladolid 2014. [Internet]. [cited 2019 Aug 11]. Available from: <https://servicios.jcyl.es/reports/rwservlet>
273. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J el GE de S (GES). Documento de consenso nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipoapneas del Sueño. Arch Bronconeumol. 2005;41:1–110.
274. Sociedad Española de Sueño. Guía Española de Práctica Clínica: Utilización de los Dispositivos de Avance Mandibular (DAM) en el tratamiento de pacientes adultos con Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño [Internet]. [cited 2019 Nov 19]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_564_SES_Guia-DAM-2017_compl.pdf
275. Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. Biomed Res Int. 2016;2016:1–9.
276. Phillips BA. Differences Between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Yearb Pulm Dis. 2006 Jan;2006:215–6.
277. Brenner R, Kivity S, Peker M, Reinhorn D, Keinan-Boker L, Silverman B, et al. Increased risk for cancer in young patients with severe obstructive Sleep Apnea. Respiration. 2018;97(1):15–23.
278. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. J Clin Sleep Med. 2014;10(4):355–62.
279. Almendros I, Farré MAMR, Gozal D. Obesity , sleep apnea , and cancer [Internet]. International Journal of Obesity. Springer US; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-020-0549-z>
280. Lee S, Kim BG, Kim JW, Lee KL, Koo DL, Nam H, et al. Obstructive sleep apnea is associated with an

- increased risk of colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(3):568-573.e1.
281. Fang H-F, Miao N-F, Chen C-D, Sithole T, Chung M-H. Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study. *J Cancer.* 2015;6(11):1140–7.
282. Li L, Lu J, Xue W, Wang L, Zhai Y, Fan Z, et al. Target of obstructive sleep apnea syndrome merge lung cancer: based on big data platform. *Oncotarget.* 2017;8(13).
283. Cabezas E, Pérez-Warnisher MT, Troncoso MF, Gómez T, Melchor R, Pinillos EJ, et al. Sleep disordered breathing is highly prevalent in patients with lung cancer: Results of the sleep apnea in lung cancer study. *Respiration.* 2019 Jan 1;97(2):119–24.
284. Dreher M, Krüger S, Schulze-Olden S, Keszei A, Storre JH, Woehrle H, et al. Sleep-disordered breathing in patients with newly diagnosed lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):1–6.
285. Campos-Rodriguez F, Cruz-Medina A, Selma MJ, Rodriguez-de-la-Borbolla-Artacho M, Sanchez-Vega A, Ripoll-Orts F, et al. Association between sleep-disordered breathing and breast cancer aggressiveness. *PLoS One.* 2018;13(11):3–5.
286. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Tabaco y trastornos del sueño. Vol. 45, *Archivos de Bronconeumología.* 2009. p. 449–58.
287. Ming-Ju Tsai , Kuan-Li Wu , Chia-Min Chen , Yi-Hung Pan , Yu-Chieh Chung , Yi-Hsin Yang , Chung-Yao Hsu M-SH. Lower Cancer Incidence In Patients Of Sleep Apnea - A Nationwide Population-Based Study. *Am J Respir Crit Care Med .* 2014;189:A2416.
288. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(10):1289–94.
289. Martínez-García MÁ, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Cancer and OSA: Current Evidence From Human Studies. *Chest.* 2016;150(2):451–63.
290. Zhang X-B, Peng L-H, Lyu Z, Jiang X-T, Du Y-P. Obstructive sleep apnoea and the incidence and mortality of cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Mar;26(2):e12427.
291. Molin MD, Brant A, Blackford AL, Griffin JF, Shindo K, Barkley T, et al. Obstructive sleep apnea and



- pathological characteristics of Resected pancreatic Ductal adenocarcinoma. PLoS One. 2016;11(10):1–13.
292. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Nagore E, Martorell A, Rodriguez-Peralto JL, Riveiro-Falkenbach E, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Independently Associated With Increased Aggressiveness of Cutaneous Melanoma. Chest. 2018 Dec;154(6):1348–58.
293. Santamaria-Martos F, Benítez I, Girón C, Barbé F, Martínez-García MA, Hernández L, et al. Biomarkers of carcinogenesis and tumour growth in patients with cutaneous melanoma and obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2018;51(3):2018–9.
294. Cubillos-Zapata C, Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, De La Torre MS, Nagore E, Martorell-Calatayud A, et al. Soluble PD-L1 is a potential biomarker of cutaneous melanoma aggressiveness and metastasis in obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J. 2019;53(2):1–7.



Anexo



10.ANEXO

Tabla 4. Tasas incidencia por tipos de cáncer, hombres, España, 2008-2012, edad 20-85+, 14 registros.

Cáncer. Hombres (20-85+)	Tasa incidencia bruta (DE)	Tasa estandarizada (ASIR-W) (DE)
Todos los sitios	803,9 (1,98)	596,4 (1,57)
Todos los sitios excepto piel no melanoma	743,6 (1,91)	555,3 (1,52)
Próstata (C61)	156,0 (0,87)	117,4 (0,69)
Pulmón (incl. Tráquea y bronquios) (C33-34)	109,6 (0,73)	81,9 (0,58)
Vejiga (C67)	81,2 (0,63)	57,9 (0,48)
Colon (C18)	73,2 (0,60)	50,7 (0,45)
Cáncer de piel no melanoma (C44)	60,3 (0,54)	41,1 (0,40)
Recto (C19-20)	38,8 (0,44)	28,3 (0,34)
Estómago (C16)	27,0 (0,36)	18,8 (0,27)
Hígado (C22)	21,5 (0,32)	16,4 (0,26)
Linfoma no Hodgkin (C82-86, C96)	20,2 (0,31)	16,0 (0,26)
Riñón (C64)	19,9 (0,31)	15,4 (0,25)
Laringe (C32)	18,4 (0,30)	15,3 (0,26)
Páncreas (C25)	17,5 (0,29)	12,8 (0,23)
Otros y no especificados	15,9 (0,28)	10,6 (0,20)
Melanoma (C43)	12,4 (0,25)	10,1 (0,21)
Cerebro, sistema nervioso (C70-72)	11,1 (0,23)	9,1 (0,20)
Esófago (C15)	10,7 (0,23)	8,4 (0,19)
Mieloma múltiple (C90)	7,9 (0,20)	5,5 (0,15)
Leucemia mieloide (C92-94)	7,6 (0,19)	5,5 (0,15)
Leucemia linfoide (C91)	6,6 (0,18)	4,8 (0,14)
Testículo (C62)	6,6 (0,18)	7,2 (0,21)
Vesícula biliar etc. (C23-24)	6,5 (0,18)	4,1 (0,12)
Síndromes mielodisplásicos (MDS)	6,1 (0,17)	3,5 (0,11)
Boca (C03-06)	5,8 (0,17)	4,9 (0,15)
Labio (C00)	5,6 (0,16)	3,7 (0,12)
Lengua (C01-02)	5,5 (0,16)	4,6 (0,14)
Trastornos mieloproliferativos (MPD)	4,8 (0,15)	3,5 (0,12)
Tiroides (C73)	4,5 (0,15)	4,2 (0,14)
Hipofaringe (C12-13)	4,1 (0,14)	3,5 (0,13)
Linfoma de Hodgkin (C81)	3,9 (0,14)	4,0 (0,15)
Tejido conectivo y blando (C47 + C49)	3,8 (0,14)	3,0 (0,12)
Pene (C60)	2,3 (0,11)	1,6 (0,08)
Intestino delgado (C17)	2,2 (0,10)	1,6 (0,08)
Amígdala (C09)	2,1 (0,10)	1,9 (0,09)
Enfermedades inmunoproliferativas (C88)	2,0 (0,10)	1,6 (0,08)
Pelvis renal (C65)	2,0 (0,10)	1,4 (0,08)
Mesotelioma (C45)	1,9 (0,10)	1,4 (0,08)
Nasofaringe (C11)	1,8 (0,09)	1,6 (0,09)
Otras orofaringes (C10)	1,8 (0,09)	1,6 (0,08)
Glándulas salivales (C07-08)	1,5 (0,08)	1,1 (0,07)
Faringe no especificada (C14)	1,4 (0,08)	1,2 (0,07)
Otros órganos urinarios (C68)	1,3 (0,08)	0,9 (0,06)
Mama (C50)	1,3 (0,08)	1,0 (0,07)
Uréter (C66)	1,3 (0,08)	0,9 (0,06)
Nariz, senos nasales. (C30-31)	1,3 (0,08)	1,0 (0,07)
Sarcoma de Kaposi (C46)	1,2 (0,08)	1,0 (0,07)
Ano (C21)	1,2 (0,08)	0,9 (0,06)
Otros órganos torácicos (C37-38)	1,1 (0,07)	0,9 (0,07)
Hueso (C40-41)	1,0 (0,07)	0,9 (0,07)
Ojo (C69)	0,8 (0,06)	0,7 (0,05)
Leucemia no especificada (C95)	0,6 (0,05)	0,3 (0,03)
Glándula suprarrenal (C74)	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)
Otros órganos genitales masculinos (C63)	0,2 (0,03)	0,2 (0,03)
Otros endocrinos (C75)	0,2 (0,03)	0,2 (0,03)

Tabla 5. Tasas incidencia por tipos de cáncer, mujeres, España, 2008-2012, edad 20-85+, 14 registros.

Cáncer. Mujeres (20-85+)	Tasa incidencia bruta (DE)	Tasa estandarizada (ASIR-W) (DE)
Todos los sitios	529,8 (1,59)	372,0 (1,25)
Todos los sitios excepto piel no melanoma	479,8 (1,51)	340,5 (1,20)
Mama (C50)	133,4 (0,80)	108,8 (0,70)
Cáncer de piel no melanoma (C44)	50,0 (0,49)	31,5 (0,35)
Colon (C18)	48,6 (0,48)	28,5 (0,33)
Cuerpo uterino (C54)	29,3 (0,37)	21,9 (0,30)
Pulmón (incl. Tráquea y bronquios) (C33-34)	23,6 (0,33)	17,9 (0,28)
Recto (C19-20)	20,4 (0,31)	12,9 (0,22)
Linfoma no Hodgkin (C82-86, C96)	16,7 (0,28)	11,7 (0,22)
Ovario (C56)	16,0 (0,28)	12,3 (0,23)
Estómago (C16)	15,6 (0,27)	8,5 (0,18)
Vejiga (C67)	15,6 (0,27)	9,1 (0,18)
Tiroides (C73)	15,6 (0,27)	15,1 (0,28)
Páncreas (C25)	14,9 (0,27)	8,0 (0,17)
Otros y no especificados	13,5 (0,25)	6,2 (0,14)
Melanoma (C43)	13,3 (0,25)	10,8 (0,22)
Cérvix uterino (C53)	10,7 (0,23)	9,6 (0,21)
Riñón (C64)	9,1 (0,21)	6,2 (0,16)
Cerebro, sistema nervioso (C70-72)	8,8 (0,20)	6,4 (0,17)
Hígado (C22)	7,7 (0,19)	4,0 (0,12)
Vesícula biliar etc. (C23-24)	6,8 (0,18)	3,3 (0,10)
Mieloma múltiple (C90)	6,7 (0,18)	4,0 (0,12)
Leucemia mieloide (C92-94)	5,5 (0,16)	3,8 (0,13)
Trastornos mieloproliferativos (MPD)	4,5 (0,15)	2,9 (0,11)
Síndromes mielodisplásicos (MDS)	4,4 (0,15)	1,9 (0,07)
Leucemia linfoide (C91)	4,4 (0,14)	2,7 (0,10)
Vulva (C51)	3,9 (0,14)	2,1 (0,09)
Tejido conectivo y blando (C47 + C49)	2,9 (0,12)	2,2 (0,10)
Linfoma de Hodgkin (C81)	2,6 (0,11)	2,9 (0,14)
Boca (C03-06)	2,6 (0,11)	1,7 (0,08)
Lengua (C01-02)	2,3 (0,11)	1,5 (0,08)
Esófago (C15)	2,0 (0,10)	1,3 (0,07)
Enfermedades inmunoproliferativas (C88)	1,5 (0,08)	1,1 (0,07)
Intestino delgado (C17)	1,5 (0,08)	0,9 (0,06)
Laringe (C32)	1,3 (0,08)	1,2 (0,07)
Útero no especificado (C55)	1,1 (0,07)	0,7 (0,05)
Labio (C00)	1,1 (0,07)	0,5 (0,04)
Otros órganos genitales femeninos (C57)	1,0 (0,07)	0,6 (0,05)
Año (C21)	1,0 (0,07)	0,7 (0,05)
Glándulas salivales (C07-08)	0,9 (0,07)	0,7 (0,05)
Hueso (C40-41)	0,9 (0,07)	0,8 (0,07)
Pelvis renal (C65)	0,9 (0,06)	0,5 (0,04)
Leucemia no especificada (C95)	0,6 (0,06)	0,3 (0,03)
Vagina (C52)	0,6 (0,05)	0,4 (0,04)
Nariz, senos nasales etc. (C30-31)	0,6 (0,05)	0,4 (0,04)
Ojo (C69)	0,6 (0,05)	0,4 (0,04)
Mesotelioma (C45)	0,6 (0,05)	0,4 (0,04)
Nasofaringe (C11)	0,5 (0,05)	0,5 (0,05)
Otros órganos torácicos (C37-38)	0,5 (0,05)	0,4 (0,04)
Otros órganos urinarios (C68)	0,4 (0,05)	0,2 (0,03)
Amígdala (C09)	0,4 (0,04)	0,3 (0,04)
Hipofaringe (C12-13)	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)
Glándula suprarrenal (C74)	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)
Uréter (C66)	0,3 (0,04)	0,2 (0,02)
Otras orofaringes (C10)	0,3 (0,04)	0,3 (0,03)
Sarcoma de Kaposi (C46)	0,3 (0,03)	0,1 (0,02)
Faringe no especificada (C14)	0,1 (0,03)	0,1 (0,02)
Otros endocrinos (C75)	0,1 (0,03)	0,1 (0,03)
Placenta (C58)	0,1 (0,02)	0,1 (0,02)

Tabla 8. Tasas de incidencia brutas y estandarizadas por tipo de cáncer y sexo, España, edad 20-85

(CIE-O)	Cáncer	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
		Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)	Tasa incidencia bruta	Tasa estandarizada (ASIR-W)
C00-97	Todos los canceres	718,5	442,8	855,5	536,3	589,7	368
C61	Próstata	174,9	121,7	174,9	121,7		
C50	Mama	170,2	125,7			170,2	125,7
C18-21	Colon-recto	99,3	55,7	125,4	75,4	74,8	38,7
C33-34	Pulmón	73,1	44,9	112,6	70,1	35,8	23,3
C44	Piel no melanoma	57	21,4	75	31,4	40,1	14,3
C67	Vejiga	48,8	25,9	81,5	45,7	18	9,3
C54	Cuerpo uterino	35,2	22,8			35,2	22,8
C64-65	Riñón	21,4	13,9	31,7	21,6	11,8	6,9
C25	Páncreas	20,7	11	22	13,2	19,6	9
C82-86, C96	Linfoma no Hodgkin	20,5	13,6	22	15,3	19,2	11,9
C16	Estómago	20,5	11	26,2	15,4	15,2	7,2
C22	Hígado	17,7	10,6	27,4	17,9	8,5	3,9
C56	Ovario	17,7	12,3			17,7	12,3
C91-95	Leucemia	14,6	8,6	17,4	10,8	12	6,7
C43	Melanoma	14,1	10,4	12,2	9,1	15,9	11,7
C73	Tiroides	12,7	11,5	5,7	4,9	19,3	18,1
C00-06	Labio, cavidad oral	12,1	7	16	10,2	8,4	4,1
C70-72	Cerebro, SNC	10,9	7,8	12,1	9	9,8	6,6
C53	Cuello uterino	10,1	8,6			10,1	8,6
C88+C90	Mieloma múltiple	8,7	4,6	10,2	5,8	7,3	3,7
C23-24	Vesícula biliar	7,3	3,4	8,3	4,4	6,4	2,6
C32	Laringe	7,2	4,8	13,3	9	1,4	1,1
C15	Esófago	6,2	3,9	10,5	6,9	2,1	1,1
C51	Vulva	6	3,5			6	3,5
C62	Testículo	5,7	7,5	5,7	7,5		
C09-10	Orofaringe	3,1	2,3	5,4	4	1	0,7
C60	Pene	3	1,7	3	1,7		
C12-13	Hipofaringe	2,3	1,7	4,3	3,1	0,4	0,3
C81	linfoma de Hodgkin	2,2	2,5	2,3	2,6	2,1	2,4
C07-08	Glándulas salivales	1,7	1	2,1	1,3	1,3	0,7
C45	Mesotelioma	1,4	0,8	2,3	1,3	0,6	0,4
C11	Nasofaringe	1	0,9	1,5	1,3	0,5	0,5
C46	Sarcoma de Kaposi	0,8	0,6	1,3	1	0,3	0,1
C52	Vagina	0,8	0,4			0,8	0,4

Tabla 10. Evidencia SAHS y cáncer en humanos

	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer:	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad:	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Young T (247)	2008	Wisconsin	Estudio de cohorte prospectivo	1.522	18	Comparar la mortalidad por cáncer según la gravedad del SAHS	HR ajustada comorbilidad: mortalidad en SAHS grave (IAH>30) vs.no SAHS: 3.8 (IC 95% 1.6-9.0)		Sí		Aumento del riesgo de mortalidad en relación con la gravedad del SAHS de forma independiente (ajustado por edad, sexo, IMC)
Nieto FJ (248)	2012	Wisconsin	Estudio de cohorte prospectivo	1.522	22	Comparar la mortalidad por cáncer según la gravedad del SAHS	Riesgo ajustado de mortalidad por cáncer: 1.1 (IC 95% 0.5–2.7) en SAHS leve (IAH 5-15) 2.0 (IC 95% 0.7–5.5) en SAHS moderado (IAH 15-30) 4.8 (IC 95% 1.7–13.2) en SAHS grave (IAH>30) CT90: 8,6 (IC 95% 2,6-28,7)		Sí	50 muertes por cáncer. Más frecú: 8 pulmón 4 colorrectal 4 ovárico 4 endometrial	La gravedad del SAHS está asociada con el aumento de la mortalidad por cáncer, ajustado por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, y CPAP. Relación más intensa si se mide por CT90
Campos-Rodríguez F. (259)	2013	España	Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico	4.910	4.5	Establecer la relación entre la gravedad del SAHS (IAH y CT90) y la incidencia del cáncer	Riesgo ajustado de incidencia medido por CT90 : CT90 1.2%- 12%:1.58 (IC 95%. 1.07–2.34) CT90 > 12% : 2.33; IC 95% 1.57-3.46 Ajustadas variables de confusión: mayor incidencia de todos los tipos de cánceres relacionada con CT90%; con IAH sólo se relacionó de forma significativa en pacientes varones menores de 65 años	Sí		261 neoplasias: 43 (16.5%) colorrectales 42 (16.1%) próstata 24 (9.2%) pulmón 20 (7.7%) mama	La gravedad medida con CT90 se asoció con un aumento de la incidencia de cáncer. La gravedad medida con IAH no se asoció con mayor incidencia de cáncer en los análisis ajustados en pacientes mayores de 65 años



AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer:	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad:	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN	
Christensen AS (250)	2013	Dinamarca	Estudio de cohorte prospectivo	8.783	13	Examinar la asociación de los síntomas del SAHS y la incidencia de cáncer	Se midió somnolencia diurna con la Escala de somnolencia de Epworth, no con pruebas de sueño (resultados difícilmente comparables). Evidencia limitada. Incidencia sorprendentemente mayor (OR = 4,09; IC del 95%: 1,58 a 10,55)	No		No encuentra asociación entre los síntomas de SAHS y cáncer incidente. Solo evidencia muy limitada en menores de 50 y signos de hipersomnolencia	
Ming-Ju Tsai (287)	2014	Taiwán	Estudio de cohorte retrospectivo	51.300		Comparar la incidencia de cáncer entre población con SAHS y la población sin SAHS en una base de datos de salud nacional.	Incidencia de cáncer significativamente menor en pacientes con SAHS comparado al grupo control (1,5% vs. 3%; p 0,0002). La incidencia acumulada también (p 0,0002). Regresión de Cox, (ajustada por edad, sexo y comorbilidad), se mantiene SAHS como protector para el desarrollo de cáncer (HR 0,42; IC 95% 0,28-0,63; p<0,0001)	No		Revela una incidencia en pacientes con SAHS significativamente menor a la población sin SAHS.	
Marshall N S (278)	2014	Australia	Estudio de cohorte prospectivo	397	20	Analizar relación SAHS incidencia y mortalidad por cáncer	El SAHS moderado-grave clasificado según el IAH se asoció con aumento de la incidencia de cáncer (HR ajustado 2,5; IC del 95%, 1,2–5,0) y aumento de la mortalidad (HR ajustado 3,4; IC del 95%, 1,1–10,2)	Sí	Sí	125 cáncer incidente 39 muertes por cáncer	El SAHS moderado-grave (IAH>15 vs. IAH<5) fue asociado de forma independiente con el cáncer incidente y con la mortalidad por cáncer

Tabla 11. Evidencias SAHS y cáncer en humanos_Revisión

	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	OBJETIVO	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer:	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad:	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	CONCLUSIÓN
Ghanshyam Palamaner (288)	2015	EE. UU..	Revisión sistemática _ Metaanálisis	112.228	Metaanálisis de estudios que evalúan la relación del SAHS con un aumento de la incidencia por cáncer	Si*			Apoya la asociación entre SAHS y la incidencia de cáncer, pero se reduce sustancialmente al ajustar por factores de confusión, por lo que *no puede afirmarse que el SAHS sea un factor de riesgo independiente
Martínez-García MA (204)	2015	España	Revisión sistemática	119.747	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectivos para estudiar la asociación SAHS-cáncer	Si*			En estudios clínicos de cohortes históricas se observa que el grado de hipoxia nocturna en pacientes con SAHS se asociaba a una mayor incidencia y mortalidad por cáncer. *El carácter retrospectivo de todos los estudios obliga a considerarlos tan solo como hipótesis a estudiar
Martínez-García MA (289)	2016	España	Revisión sistemática	55.138	Revisión que analiza los estudios publicados sobre la relación entre el cáncer y el SAHS			Si*	Sobre la relación estudiada entre el aumento en la incidencia de cáncer y la mortalidad en pacientes con SAHS grave y la diversidad de resultados, existen limitaciones metodológicas (que son en su mayoría retrospectivos y carecen de cualquier medida de marcadores directos de hipoxia intermitente o fragmentación del sueño). *Necesidad de estudios prospectivos controlados que proporcionen evidencia científica
Zhang (290)	2017	China	Revisión sistemática_ Metaanálisis	114.105	Metaanálisis de estudios que evalúan la relación del SAHS con un aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer de forma independiente, dada la controversia en el tema.	No	No		Este metaanálisis indica que el SAHS no se puede identificar de forma independiente con la incidencia de cáncer y con la mortalidad cuando se usa IAH para estratificar la gravedad, una vez se han ajustado los distintos factores de confusión
Almendros (245)	2017	España	Revisión sistemática	-	Revisión de estudios experimentales en animales publicados entre 2012-2017: Melanoma C.pulmón C.riñón.	Sí	Sí	Sí	Existe evidencia para vincular la hipoxia con el cáncer, en al menos algunos tipos de tumores sólidos: Melanoma, todos los estudios publicados hasta el momento concluyen que la hipoxia intermitente aumenta el crecimiento y metástasis de este tumor. En C.de pulmón, también aumenta la proliferación, migración e invasión de las células tumorales. En C. de riñón, la hipoxia intermitente provoca un aumento de la vascularización del tumor

Tabla 12. Evidencias SAHS y cáncer en humanos por tipología tumoral

	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Zhang X. (252)	2013	EE. UU.	Estudio de cohorte prospectivo	106.489	22	Asociación entre la duración del sueño, ronquidos y riesgo de cáncer colorrectal.	La duración más prolongada del sueño (más de 9 horas), se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (1.973 casos), entre las personas que tenían sobrepeso o roncaron regularmente (difícilmente comparables los resultados)	No			C. colorrectal	Se plantea hipótesis de que el SAHS y la hipoxemia intermitente concomitante puedan aumentar riesgo de cáncer
Martínez- García (255)	2014	España	Estudio transversal y multicéntrico	56		Estudiar la relación entre el SAHS y la gravedad del melanoma en 56 pacientes diagnosticados	La gravedad del SAHS medida por IAH resultó ser un factor independiente para el crecimiento del melanoma (OR ajustada 1,08; IC 95% 1,02-1,14)			Sí	C. melanoma	La hipoxia resulta un predictor independiente para el crecimiento del melanoma
Tetyana Kendzerska (251)	2014	Canadá	Estudio de cohorte retrospectivo	10.149	7.8	Examina la asociación entre la gravedad del SAHS (> 30 v. < 5) y cáncer prevalente e incidental	La gravedad se midió mediante el IAH (< 18.7, 18.7–43 y > 43) y CT90 (< 1.2% , 1.2%–12% y > 12%) 520 (5,1%) cánceres prevalentes inicio del estudio - 627 (6,5%) cánceres incidentes. Tasa incidencia: 0,82 por 100 persona-año. Al relacionar el SAHS > 30 vs < 5 y cáncer no se encontró una mayor incidencia ni prevalencia en SAHS grave medido (medido con IAH o CT90). IAH: Cáncer prevalente: OR ajustado 0.96, 95% IC 0.71–1.30 Cáncer incidente: HR ajustado 1.02, 95% IC 0.80–1.31 CT90: OR ajustado 1.01, IC 95% 1.00–1.03 para el cáncer prevalente y HR ajustada 1.00, IC 95% 0.99–1.02 para el cáncer incidente	No			C. incidente más frecuentes: 125 próstata 75 mama 64 colorrectal 61 pulmón	La gravedad del SAHS no fue asociada independientemente con la prevalencia o incidencia del cáncer. Sólo relación entre el CT90 y cánceres relacionados con el tabaco (puede ser un potenciador de los efectos cancerígenos de la HI)



	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Chen (253)	2014	Taiwán	Estudio de cohorte retrospectivo	92.220	10	Estudio comparativo de incidencia de cáncer del SNC	Riesgo de incidencia de cáncer en el SNC: HR ajustada 1,54; IC 95% 1,01-2,37	Sí			C. SNC: 123	Los pacientes con SAHS resultaron tener una incidencia mayor de cánceres primitivos del SNC (SAHS vs. no SAHS)
Martínez-García M (260)	2014	España	Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico	5.427	4,5	Evaluar relación de SAHS y aumento de la mortalidad por cáncer.	Relación significativa e independiente entre la mortalidad por cáncer y la gravedad del SAHS. Medida con CT90 (CT90 > 13%, CT90 < 1,2%; HR ajustada 2.06 (IC 95% 1.72–4.58). La asociación más cercana se mostró en pacientes de menos de 65 años: medida con IAH (>44.5, tercil mayor, vs 19,1; HR 3.98 (IC 95% 1.14–3.64) y con CT90 (CT90 > 13%, tercil con peor saturación nocturna, vs CT90 < 1,2%; HR ajustada 14.4 (IC 95% 1.86–111.6)		Sí		527 cáncer 90 fallecidos: 24 S. Respiratorio 20 S. gastrointestina l 6 S. urinario 6 Mama 6 Próstata 5 Hepatobiliar 4 Cerebro 3 Pancreático 3 S. Genital 3 Tiroides 2 Melanoma 1 Hematológica 7 Otros	Sugiere asociación entre severidad del SAHS medida con CT90 y el aumento mortalidad por cáncer. En pacientes de menos de 65 años hombres existe esa asociación con la gravedad medida con IAH y con CT90
Chang (254)	2014	Taiwán	Estudio de cohorte retrospectivo	5.076	5	Estudio comparativo de la Incidencia del cáncer de mama en SAHS vs. No SAHS (<5vs.>=5)	Riesgo ajustado de incidencia de cáncer de mama: 2,09; (IC 95% 1,06-4,12)	Sí			Mama	Las mujeres mayores de 30 años que sufren SAHS tienen mayor riesgo de incidencia de cáncer de mama. Intervalo libre de enfermedad significativamente menor en las pacientes con SAHS



	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Hui-Feng Fang (281)	2015	Taiwán	Estudio de Casos y controles	205.266	10	Estudio para valorar diferentes trastornos del sueño (insomnio, parasomnia y SAHS) y su relación con el riesgo de cáncer incidente.	Con SAHS mayor riesgo de incidencia de cáncer, fundamentalmente en determinados tipos. Aumento significativo: C. nasal (HR= 5.96, IC 95%: 2.96–11.99) C. próstata (HR= 3.69, IC 95%: 1.98–6.89) C.vejiga HR2.91 (95% IC 1.30–6.50) C. mama (HR= 2.10; IC del 95%: 1.16–3.80)	Sí*			*De forma significativa en determinados subtipos de cáncer. C. nasal C. próstata C.vejiga C. mama	Con diagnóstico de SAHS, en hombres y mujeres de 45 años o más, tienen un mayor riesgo de cáncer, *de forma significativa en determinados subtipos de cáncer
Gozal D (258)	2016	EE. UU..	Estudio de cohorte retrospectivo	1,7M	3,2	Evalúa la relación del SAHS con un aumento de la incidencia y mortalidad para los principales tipos de cáncer	Después del ajuste por todos los factores (edad, sexo y comorbilidades) sólo resultaron significativamente <u>elevados</u> en pacientes con SAHS: C. de riñón (HR 1.30, IC = 1.23–1.37) C. de páncreas (HR 1.14, IC = 1.06–1.23) C. melanoma (HR 1.13, IC = 1.09–1.18) Por el contrario resultaron significativamente <u>disminuidos</u> en la población con SAHS: C de colon (HR 0,87, IC = 0,83-0,91 en ambos) C. mama (HR 0,95-0,97, IC = 0 .93–0.99) C. recto (0.77, IC = 0 .72–0.82) C. próstata (HR 0 .93, IC = 0 .90–0.96)	Sí*/No o	Sí*/No	No	*Significativamente elevados C. de riñón C. de páncreas Melanoma Significativamente disminuidos: C colon C recto C. mama C.próstata	Incidenca de todos los diagnósticos de cáncer fue similar en población SAHS. Sin embargo, el riesgo ajustado de cáncer de páncreas, riñón y melanoma fue significativamente mayor y el riesgo de cáncer colorrectal, mama y próstata resultó ser más bajo. La presencia de SAHS no se asoció con un aumento del riesgo de metástasis o muerte

	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Gislason T., Freyr Gudmundsson E. (262)	2016	Islandia	Estudio de cohorte prospectivo	8.833	27	Estudiar prevalencia e incidencia de cáncer entre todos los pacientes islandeses con SAHS desde 1987 hasta diciembre de 2014. Se estimó la razón de tasas estandarizada (RTE).	En el análisis ajustado por edad y sexo: Menores de 65 años: RTE: 1.2 (1.1; 1.3) Determinados subtipos, especialmente melanoma: RTE: 2.2 (1.2; 4.10) en mujeres y 3.2 (1.5; 6.7) en hombres	Sí*			Melanoma, mama y próstata	*Evidencia moderada. En determinados tipos, en menores de 65 años. En el análisis ajustado por edad y sexo, los sujetos menores de 65 años tenían un mayor riesgo de cáncer, especialmente el melanoma. El SAHS tiene una asociación de riesgo moderado con algunos tipos de cáncer entre los sujetos menores de 65 años
Dal Molin M (291)	2016	EE. UU..	Estudio de cohorte prospectivo	1.031	11	Comparar la progresión de la enfermedad en pacientes con c. de páncreas intervenidos quirúrgicamente cuando hay diagnóstico de SAHS vs. sin SAHS	Los pacientes con SAHS fueron significativamente más propensos a tener tumores con ganglios linfáticos negativos: 37.7% vs. 21.8%, p = 0.004. Efecto protector en los pacientes con SAHS (HR 0,51; IC95% 0,27-0,96; p = 0.038). Supervivencia similar en pacientes con SAHS (HR: 0.89; 0.65–1.24; p = 0,41)		No	No	C. páncreas	SAHS como factor independiente (protector) sobre el estado de los ganglios linfáticos en pacientes con c. de páncreas. Supervivencia similar entre pacientes con SAHS y sin SAHS
Chung (257)	2016	Taiwan	Estudio de transversal	1.236	-	Estudiar relación de SAHS y prevalencia de procesos urológicos	Los pacientes con SAHS tuvieron mayor prevalencia de procesos urológicos con respecto a un grupo control: hipertrofia de próstata, prostatitis crónica, incontinencia urinaria y cáncer de próstata (0,97 vs 0,4%)		Sí		C. próstata	Mayor prevalencia de procesos urológicos en pacientes con SAHS



	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Li L (282)	2017	China	Estudio de cohorte retrospectivo	500.000	2	Comparar la gravedad y la supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes con SAHS y sin SAHS de la población hospitalaria.	De los 500.000, 43 pacientes con cáncer de pulmón: 14 SAHS leve, 11 SAHS moderado y 18 SAHS grave En pacientes con SAHS grave o moderado vs. SAHS leve, menor supervivencia lo que sugiere que la severidad es un factor de riesgo en la supervivencia global	No	Sí	Sí	C de pulmón	Incidencia de cáncer de pulmón similar en pacientes con SAHS y en la población general del hospital, pero con un mayor riesgo de mortalidad (vías moleculares inducidas por la hipoxia)
Lee S (280)	2017	Corea	Estudio observacional	163	-	Comparar la prevalencia de cáncer de colon en pacientes con SAHS y sin SAHS en pacientes sometidos a colonoscopia y estudio del sueño.	De los 163 pacientes estudiados, 111 pacientes fueron diagnosticados de SAHS. 18 pacientes con SAHS tenían c.colorectal avanzado (16,2%) Después de ajustar factores de confusión, el SAHS se asoció con un mayor riesgo de neoplasia colorrectal avanzada: OR, 3.03; IC 95%, 1.44-6.34; P = .002	Sí			C.colorrectal	El riesgo de desarrollar c.colorectal es 3 veces mayor en pacientes con SAHS que en los controles emparejados por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico. Sin embargo existe un factor de confusión importante como es el tejido adiposo visceral, relacionado con este cáncer
Martínez-García M. (292)	2018	España	Estudio observacional y multicéntrico	443	0,5	Trata de establecer la posible relación entre la gravedad del SAHS y la agresividad del melanoma	Los 443 pacientes con de melanoma se someten a un estudio de sueño en los 6 meses posteriores al diagnóstico. Se recopilaron IAH e índice de desaturación de oxígeno (IDO4%). Ajustan factores de confusión: Para los terciles superiores de IAH: 1.94 (IC 95%, 1.14-3.32; P = .022) Para los terciles superiores de IDO 4%: 1.93 (IC 95%, 1.14-3.26; P = .013) IAH > 15,6 e IDO > 9,3 vs. IAH < 4,5 e IDO < 2: 2 veces mayor probabilidad de tener un melanoma más agresivo (Breslow > 1 mm)			Sí	C.melanoma	La gravedad del SAHS está relacionada de forma independiente con una mayor agresividad del melanoma, en particular entre los pacientes más jóvenes (menores de 56 años)

	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Brenner R. (277)	2018	Israel	Estudio de cohorte retrospectivo	5.243	6	Estudiar la relación entre el SAHS y la incidencia del cáncer	Para clasificar la gravedad del SAHS se utiliza el IAH. En sujetos que fueron diagnosticados a una edad menor de 45 años con IAH alto (> 57 / h) se asoció significativamente con cáncer (HR 3.7, IC 1.12–12.45, p = 0.008). 265 cáncer. Más frecuentes: -Próstata (14.7%), Hematológica (12.8%), Urotelial (9,4%), colorrectal (9%) y mama (8,3%)	*Sí			Próstata Hematológica Urotelial colorrectal mama	*Evidencia limitada a menores de 45 años con SAHS grave (si IAH>57). Al ajustar los factores de confusión, no se encuentra una correlación significativa entre la gravedad del SAHS y la incidencia total de cáncer
Sillah A. (261)	2018	EE. UU.	Estudio de cohorte prospectivo	34.402	5,3	Estudiar c.incidentes en adultos con SAHS Se calcula la tasas de incidencia de cáncer estandarizadas por edad y sexo para comparar los casos observados con los esperados	1.575 cánceres. Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad (RTE) elevada pacientes con SAHS (RTE 1.26, IC 95% 1.20–1.32). Incidencia significativamente elevada en c.de útero (RTE 2.80, IC 95% 2.24–2.47), riñón (RTE 2.24, IC 95% 1.82–2.72), melanoma (RTE 1.71, IC 95% 1.42–2.03) y mama (RTE 1.43, IC 95% 1.76–2.00) . Por el contrario fue menor en cáncer de pulmón (RTE 0,66; IC del 95%: 0,54 a 0,79) y cáncer colorrectal (RTE 0,71; IC del 95%: 0,56 a 0,89)	Sí*			*Significativam ente elevados Riñón Melanoma Mama Cuerpo uterino Significativame nte disminuidos C. pulmón C. colorrectal	En comparación con la población general, la incidencia de cáncer fue elevada pacientes con SAHS. Incidencia significativamente elevada de riñón, melanoma, mama y cuerpo uterino. Por el contrario el riesgo de cáncer de pulmón y cáncer colorrectal fue menor
Santamaria-Martos F (293)	2018	España	Estudio observacional y multicéntrico	360	-	Evaluar la relación entre la gravedad del SAHS y biomarcadores en pacientes con melanoma cutáneo.	360 pacientes diagnosticados de melanoma. SAHS clasificado en leve (IAH 5-15) y moderado-grave (IAH> 15).La diseminación tumoral fue más alta en pacientes con SAHS, una vez ajustados los factores de confusión : SAHS leve: OR 2.07 p = 0.021 SAHS moderado-grave: OR 2.35, p = 0.013	Sí		Sí	Melanoma	En pacientes con melanoma cutáneo el SAHS se asoció con niveles elevados de VCAM-1, que podrían indicar aumento de la tumorigénesis



	AÑO PUBLICACIÓN	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	AÑOS SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS INCIDENCIA/ MORTALIDAD CÁNCER	CONCLUSIÓN ↑SAHS (hipoxia) ↑ incidencia cáncer	CONCLUSIÓN ↑ SAHS (hipoxia) ↑ mortalidad	CONCLUSIÓN ↑ hipoxia: ↑ metástasis	RESULTADOS TIPOLOGÍA CÁNCER	CONCLUSIÓN
Campos-Rodríguez F. (285)	2018	España	Estudio observacional	83	-	Evaluar SASH en 83 mujeres diagnosticadas de c. de mama para evaluar la agresividad. Se recoge IAH e IDO4.	La presencia de SAHS (AHI≥5) no fue diferente entre los grupos con diferentes estadios tumorales (p = 0,71), o subtipos moleculares (p = 0,73). Tampoco cambiaron cuando se usó el IDO4 en lugar del IAH		No*	No*	C. mama	No se demuestra que el SAHS afecte a la agresividad del cáncer de mama. *Evidencia limitada: solo 11 pacientes de las 83 tenían un SAHS moderado (IAH>15), lo que supone un número muy reducido
Cubillos Zapata C. (294)	2019	España	Estudio observacional y multicéntrico	360	-	Establecer en pacientes con melanoma si la agresividad y metástasis está relacionada con SAHS	360 pacientes con melanoma cutáneo se sometieron a estudios de sueño y se analizaron los niveles séricos de sPD-L1. Los niveles de sPD-L1 fueron más altos en SAHS grave en comparación con pacientes con SAHS leve o sin SAHS		Sí	Sí	Melanoma	En pacientes con melanoma cutáneo, el SAHS grave aumenta los niveles séricos de sPD-L1, que se asocian con varios índices de agresividad tumoral y son un factor de riesgo independiente de metástasis
Cabezas E. (283)	2019	España	Estudio observacional	66	-	Estudiar prevalencia de SAHS en pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de pulmón	SAHS (IAH> 5) en el 80% de los pacientes SAHS moderado o grave (IAH> 15) en el 50% T Sat90: mediana: 10,9%. Hipoxemia nocturna significativa	Sí			C. pulmón	En pacientes con cáncer de pulmón el SAHS y la hipoxemia nocturna tienen una alta prevalencia significativa

Tabla 14. Codificación CIE-O: equivalencias y agrupación

Cavidad bucal y faringe		Huesos y articulaciones	C400-C419
Labio	C000-C009	Tejido blando incluyendo corazón	C380, C470-C479, C490-C499
Lengua	C019-C029	Piel excluyendo basal y escamoso	
Glándula salival	C079-C089	Melanoma	C440-C449
Piso de la boca	C040-C049	Otras pieles no epiteliales	C440-C449
Encías y otros, boca	C030-C039, C050-C059, C060-C069	Mama	C500-C509
Nasofaringe	C110-C119	Sistema genital femenino	
Amígdala	C090-C099	Cuello útero	C530-C539
Orofaringe	C100-C109	Cuerpo uterino	
Hipofaringe	C129, C130-C139	Cuerpo uterino	C540-C549
Otras cavidades orales y faringe	C140, C142-C148	Útero, SAI	C559
Sistema digestivo		Ovario	C569
Esófago	C150-C159	Vagina	C529
Estómago	C160-C169	Vulva	C510-C519
Intestino delgado	C170-C179	Otros órganos genitales femeninos	C570-C589
Colon y recto		Sistema genital masculino	
Colon excluyendo el recto		Próstata	C619
Ciego	C180	Testículo	C620-C629
Apéndice	C181	Pene	C600-C609
Colon ascendente	C182	Otros órganos genitales masculinos	C630-C639
Ángulo hepático	C183	Sistema urinario	
Colon transverso	C184	Vejiga urinaria	C670-C679
Flexión esplénica	C185	Riñón y pelvis renal	C649, C659
Colon descendente	C186	Uréter	C669
Colon sigmoide	C187	Otros órganos urinarios	C680-C689
Intestino grueso, SAI	C188-C189, C260	Ojo y órbita	C690-C699
Recto y unión rectosigmoidea		Cerebro y otro sistema nervioso	
Unión Rectosigmoidea	C199	Cerebro	C710-C719
Recto	C209	Nervios craneales otro sistema nervioso	C700-C709, C720-C729
Año, canal anal y ano recto.	C210-C212, C218	Sistema endocrino	
Hígado y conducto biliar		Tiroides	C739
Hígado	C220	Otros endocrinos incluyendo el timo	C379, C740-C749, C750-C759
Conducto biliar intrahepático		Linfoma	
Vesícula biliar		Linfoma de Hodgkin	C024, C098-C099, C111, C142, C379, C422, C770-C779
Otro biliar		No linfoma de Hodgkin	C024, C098, C099, C111, C142, C379, C422, C770-C779
Páncreas		Mieloma	
Retroperitoneo		Leucemia	
Peritoneo y Mesenterio		Leucemia linfocítica	C420, C421, C424
Otros órganos digestivos		Leucemia mieloide y monocítica	C420, C421, C424
Sistema respiratorio		Mesotelioma +	
Nariz, cavidad nasal y oído medio		Sarcoma de Kaposi +	
Laringe		Sarcoma de Kaposi +	C420-C424
Pulmón y bronquios		Otros	
Pleura		C760-C768, C809 C770-C779	
Tráquea, mediastino y otros órganos respiratorios			

Tabla 16. Distribución de la población por grupo de edad de acuerdo a población mundial y europea.

Grupo de edad	Población estandarizada mundial_ASIR-W (146)	Población estandarizada Europea_ASIR-E (147)
0-4	12.000	8.000
5 - 9	10.000	7.000
10-14	9.000	7.000
15-19	9.000	7.000
20-24	8.000	7.000
25-29	8.000	7.000
30-34	6.000	7.000
35-39	6.000	7.000
40-44	6.000	7.000
45-49	6.000	7.000
50-54	5.000	7.000
55-59	4.000	6.000
60-64	4.000	5.000
65-69	3.000	4.000
70-74	2.000	3.000
75-79	1.000	2.000
80-84	500	1.000
>85	500	1.000
Total	100.000	100.000

Tabla 17.b Distribución de la muestra según clasificación IMC/sexo

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Peso insuficiente	1	0,1%	0	0,0%	1	0,1%
Normopeso	50	6,9%	21	12,4%	71	8,0%
Sobrepeso	282	39,1%	49	29,0%	331	37,1%
Obesidad leve	242	33,5%	48	28,4%	290	32,5%
Obesidad moderada	110	15,2%	28	16,6%	138	15,5%
Obesidad severa	37	5,1%	23	13,6%	60	6,7%

Tabla 23. Distribución neoplasias en hombres por sistemas/órganos y tramos de edad

HOMBRES	EDAD NEOPLASIA					TOTAL
	40-49	50-59	60-69	70-79	>=80	
Sistema genital masculino	0	4	12	12	0	28
	0,0%	20,0%	22,2%	34,3%	0,0%	22,2%
Sistema urinario	3	3	12	4	1	23
	30,0%	15,0%	22,2%	11,4%	14,3%	18,3%
Sistema respiratorio	1	2	13	1	2	19
	10,0%	10,0%	24,1%	2,9%	28,6%	15,1%
Sistema digestivo_colon y recto	2	5	6	2	2	17
	20,0%	25,0%	11,1%	5,7%	28,6%	13,5%
Linfoide y hematopoyético	1	4	1	6	0	12
	10,0%	20,0%	1,9%	17,1%	0,0%	9,5%
Piel excluyendo basal y escamoso	1	0	2	4	2	9
	10,0%	0,0%	3,7%	11,4%	28,6%	7,1%
Sistema digestivo_excep.colon y recto	0	1	5	2	0	8
	0,0%	5,0%	9,3%	5,7%	0,0%	6,3%
Corazón, mediastino y pleura	1	1	0	0	0	2
	10,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%
Cerebro y sistema nervioso	0	0	0	2	0	2
	0,0%	0,0%	0,0%	5,7%	0,0%	1,6%
Cavidad bucal y faringe	0	0	1	0	0	1
	0,0%	0,0%	1,9%	0,0%	0,0%	0,8%
Tejido conjuntivo y blando	0	0	0	1	0	1
	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	0,8%
Sistema endocrino	0	0	1	0	0	1
	0,0%	0,0%	1,9%	0,0%	0,0%	0,8%
Melanoma	0	0	0	1	0	1
	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	0,8%
Mama	1	0	0	0	0	1
	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Huesos y articulaciones	0	0	1	0	0	1
	0,0%	0,0%	1,9%	0,0%	0,0%	0,8%
Total	10	20	54	35	7	126

Tabla 24. Distribución neoplasias en mujeres por sistemas/órganos y tramos de edad

MUJERES	EDAD NEOPLASIA					TOTAL
	40-49	50-59	60-69	70-79	>=80	
Sistema digestivo_colon y recto	0	1	1	1	1	4
	0,0%	25,0%	12,5%	50,0%	33,3%	21,1%
Mama	0	1	2	0	1	4
	0,0%	25,0%	25,0%	0,0%	33,3%	21,1%
Sistema respiratorio	1	0	0	1	1	3
	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	33,3%	15,8%
Sistema urinario	1	0	1	0	0	2
	50,0%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	10,5%
Sistema genital femenino	0	0	2	0	0	2
	0,0%	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	10,5%
Sistema endocrino	0	1	1	0	0	2
	0,0%	25,0%	12,5%	0,0%	0,0%	10,5%
Melanoma	0	1	0	0	0	1
	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%
Linfoide y hematopoyético	0	0	1	0	0	1
	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	5,3%
Total	2	4	8	2	3	19

Tabla 29. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en hombres (fuente INE; RECA)

HOMBRES VALLADOLID	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	Tramo edad	Expuestos	Eventos observados	Expuestos										
20-29 años	36.103	19	34.236	13	32.167	16	30.409	18	28.915	13	27.331	15	26.168	19
30-39 años	46.559	41	47.032	38	46.619	26	46.194	42	45.202	35	43.826	33	41.778	40
40-49 años	40.970	88	41.679	96	42.119	79	42.586	87	42.861	86	43.072	76	43.137	91
50-59 años	34.979	285	34.953	317	35.376	257	35.843	288	36.390	293	36.595	260	37.100	265
60-69 años	26.535	533	28.030	533	29.280	524	29.676	639	30.316	575	30.845	593	30.832	570
70-79 años	19.435	595	19.303	589	19.047	532	19.309	604	19.329	577	19.597	535	20.159	596
≥80	9.589	288	9.951	356	10.418	311	10.967	395	11.493	393	11.874	365	12.380	431
TOTAL	214.170	1.849	215.184	1.942	215.026	1.745	214.984	2.073	214.506	1.972	213.140	1.877	211.554	2.012

Tabla 30. Población Valladolid expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en mujeres (fuente INE; RECA)

MUJERES VALLADOLID	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	Tramo edad	Expuestos	Eventos observados	Expuestos										
20-29 años	34.377	20	32.569	16	30.881	10	29.350	14	27.868	16	26.461	9	25.087	17
30-39 años	43.788	65	44.178	60	44.119	62	43.771	61	42.926	47	41.752	59	40.172	69
40-49 años	41.257	159	41.856	184	42.037	157	42.286	166	42.621	167	42.840	177	42.936	148
50-59 años	35.658	230	36.016	226	36.533	190	37.111	265	37.797	230	38.246	253	38.684	247
60-69 años	27.858	228	29.298	303	30.626	240	31.161	278	31.788	304	32.362	313	32.572	318
70-79 años	24.239	260	23.610	286	23.252	261	23.454	289	23.343	295	23.382	283	23.807	292
≥80	17.926	230	18.711	310	19.216	268	19.900	301	20.600	344	21.238	340	18.364	327
TOTAL	225.103	1.192	226.238	1.385	226.664	1.188	227.033	1.374	226.943	1.403	226.281	1.434	221.622	1.418

Tabla 31. Valladolid_tasa incidencia bruta (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa bruta población total								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	55,3	43,4	41,2	53,5	51,1	44,6	70,2	51,0
30-39 años	117,3	107,4	97,0	114,5	93,0	107,5	133,0	109,7
40-49 años	300,4	335,2	280,4	298,1	296,0	294,5	277,7	297,3
50-59 años	729,1	765,1	621,6	758,0	705,0	685,5	675,6	705,3
60-69 años	1399,1	1458,3	1275,3	1507,3	1415,4	1433,4	1400,5	1412,9
70-79 años	1957,7	2039,0	1874,7	2088,3	2043,5	1903,3	2019,7	1989,6
≥80	1882,6	2323,6	1953,8	2254,8	2296,5	2129,1	2465,5	2191,2
TOTAL	692,3	753,7	664,0	779,8	764,5	753,5	791,8	742,7 (IC 733,1-752,3)

Tabla 32. Valladolid_tasa incidencia bruta hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia bruta hombres								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	52,6	38,0	49,7	59,2	45,0	54,9	72,6	52,5
30-39 años	88,1	80,8	55,8	90,9	77,4	75,3	95,7	80,4
40-49 años	214,8	230,3	187,6	204,3	200,6	176,4	211,0	203,4
50-59 años	814,8	906,9	726,5	803,5	805,2	710,5	714,3	782,1
60-69 años	2008,7	1901,5	1789,6	2153,3	1896,7	1922,5	1848,7	1930,3
70-79 años	3061,5	3051,3	2793,1	3128,1	2985,2	2730,0	2956,5	2957,9
≥80	3003,4	3577,5	2985,2	3601,7	3419,5	3073,9	3481,4	3311,5
TOTAL	863,3	902,5	811,5	964,3	919,3	880,6	951,1	898,9 (IC 883,7-914,0)

Tabla 33. Valladolid_tasa incidencia bruta mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia bruta mujeres								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	58,2	49,1	32,4	47,7	57,4	34,0	67,8	49,4
30-39 años	148,4	135,8	140,5	139,4	109,5	141,3	171,8	140,7
40-49 años	385,4	439,6	373,5	392,6	391,8	413,2	344,7	391,4
50-59 años	645,0	627,5	520,1	714,1	608,5	661,5	638,5	631,0
60-69 años	818,4	1034,2	783,6	892,1	956,3	967,2	976,3	919,9
70-79 años	1072,7	1211,4	1122,5	1232,2	1263,8	1210,3	1226,5	1190,9
≥80	1283,1	1656,8	1394,7	1512,6	1669,9	1600,9	1780,7	1559,3
TOTAL	529,5	612,2	524,1	605,2	618,2	633,7	639,8	594,6 (IC 582,6-606,6)

Tabla 34. Valladolid_tasa incidencia estandarizada población mundial (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad población total Población estandarizada mundial ASIR-W								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	14,8	11,6	11,0	14,3	13,6	11,9	18,7	13,6
30-39 años	23,5	21,5	19,4	22,9	18,6	21,5	26,6	21,9
40-49 años	60,1	67,0	56,1	59,6	59,2	58,9	55,5	59,5
50-59 años	109,4	114,8	93,2	113,7	105,7	102,8	101,3	105,8
60-69 años	163,2	170,1	148,8	175,9	165,1	167,2	163,4	164,8
70-79 años	97,9	102,0	93,7	104,4	102,2	95,2	101,0	99,5
≥80	31,4	38,7	32,6	37,6	38,3	35,5	41,1	36,5
TOTAL	500,1	525,7	454,8	528,3	502,7	753,5	507,7	501,6 (IC 494,5-508,8)

Tabla 35. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada mundial ASIR-W								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	14,0	10,1	13,3	15,8	12,0	14,6	19,4	14,0
30-39 años	17,6	16,2	11,2	18,2	15,5	15,1	19,1	16,1
40-49 años	43,0	46,1	37,5	40,9	40,1	35,3	42,2	40,7
50-59 años	122,2	136,0	109,0	120,5	120,8	106,6	107,1	117,3
60-69 años	234,3	221,8	208,8	251,2	221,3	224,3	215,7	225,2
70-79 años	153,1	152,6	139,7	156,4	149,3	136,5	147,8	147,9
≥80	50,1	59,6	49,8	60,0	57,0	51,2	58,0	55,2
TOTAL	634,3	642,4	569,1	663,0	615,9	583,6	609,4	616,4 (IC 605.3-627,4)

Tabla 36. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada mundial ASIR-W								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	15,5	13,1	8,6	12,7	15,3	9,1	18,1	13,2
30-39 años	29,7	27,2	28,1	27,9	21,9	28,3	34,4	28,1
40-49 años	77,1	87,9	74,7	78,5	78,4	82,6	68,9	78,3
50-59 años	96,8	94,1	78,0	107,1	91,3	99,2	95,8	94,7
60-69 años	95,5	120,7	91,4	104,1	111,6	112,8	113,9	107,3
70-79 años	53,6	60,6	56,1	61,6	63,2	60,5	61,3	59,5
≥80	21,4	27,6	23,2	25,2	27,8	26,7	29,7	26,0
TOTAL	389,5	431,1	360,2	417,1	409,4	419,2	422,0	407,1 (IC 397,9-416,3)

Tabla 37. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad población total Población estandarizada Europea ASIR-E								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	10,9	8,6	8,1	10,6	10,1	13,8	13,8	10,0
30-39 años	23,1	21,2	19,1	22,6	18,3	26,2	26,2	21,6
40-49 años	59,2	66,1	55,3	58,8	58,4	54,8	54,8	58,6
50-59 años	133,5	140,1	113,8	138,8	129,1	123,7	123,7	129,1
60-69 años	177,3	184,9	161,7	191,1	179,4	177,5	177,5	179,1
70-79 años	137,9	143,6	132,0	147,1	143,9	142,2	142,2	140,1
≥80	53,0	65,5	55,0	63,5	64,7	69,5	69,5	61,7
TOTAL	595,0	629,8	545,1	632,3	603,9	607,8	607,8	600,4 (IC 592,3-608,5)

Tabla 38. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea hombres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	10,4	7,5	9,8	11,7	8,9	10,8	14,3	10,3
30-39 años	17,4	15,9	11,0	17,9	15,3	14,8	18,9	15,9
40-49 años	42,4	45,4	37,0	40,3	39,6	34,8	41,6	40,1
50-59 años	149,2	166,1	133,0	147,1	147,4	130,1	130,8	143,2
60-69 años	254,6	241,0	226,9	272,9	240,4	243,7	234,3	244,7
70-79 años	215,6	214,9	196,7	220,3	210,2	192,3	208,2	208,3
≥80	84,6	100,8	84,1	101,5	96,3	86,6	98,1	93,3
TOTAL	774,1	791,6	698,4	811,7	758,1	713,1	746,2	755,8 (IC 742,7-768,8)

Tabla 39. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea mujeres (20-85+años; incluye cáncer de piel no melanoma)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	11,5	9,7	6,4	9,4	11,3	6,7	13,4	9,7
30-39 años	29,3	26,8	27,7	27,5	21,6	27,9	33,9	27,7
40-49 años	76,0	86,7	73,6	77,4	77,3	81,5	68,0	77,2
50-59 años	118,1	114,9	95,2	130,7	111,4	121,1	116,9	115,5
60-69 años	103,7	131,1	99,3	113,1	121,2	122,6	123,8	116,6
70-79 años	75,5	85,3	79,0	86,8	89,0	85,2	86,4	83,9
≥80	36,1	46,7	39,3	42,6	47,0	45,1	50,2	43,9
TOTAL	450,3	501,1	420,6	487,5	478,9	490,1	492,4	474,6 (IC 464,4-484,9)

Tabla 40. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal hombres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta hombres								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	0,9
30-39 años	4,3	0,0	2,1	8,7	0,0	2,3	4,8	3,2
40-49 años	12,2	24,0	21,4	16,4	25,7	18,6	23,2	20,2
50-59 años	71,5	117,3	93,3	83,7	123,7	101,1	113,2	100,7
60-69 años	271,3	260,4	252,7	272,9	254,0	272,3	301,6	269,6
70-79 años	473,4	367,8	540,8	419,5	486,3	454,2	600,2	478,0
≥80	646,6	532,6	499,1	738,6	748,3	614,8	670,4	639,1
TOTAL	120,9	115,3	126,5	132,1	145,9	137,0	166,4	134,8 (IC 128,9-140,7)

Tabla 41. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta mujeres								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	2,9	0,0	0,0	3,4	0,0	0,0	4,0	1,5
30-39 años	6,9	2,3	9,1	9,1	2,3	4,8	5,0	5,7
40-49 años	12,1	19,1	11,9	26,0	14,1	21,0	4,7	15,5
50-59 años	58,9	63,9	54,7	75,4	52,9	70,6	38,8	59,2
60-69 años	104,1	150,2	150,2	86,6	116,4	114,3	141,2	123,3
70-79 años	210,4	144,0	215,0	230,2	192,8	201,0	197,4	198,7
≥80	245,5	320,7	327,9	291,5	320,4	259,0	261,4	289,8
TOTAL	68,4	75,1	82,9	80,6	77,1	78,2	72,6	76,5 (IC 72,1-80,8)

Tabla 42. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,2
30-39 años	0,9	0,0	0,4	1,7	0,0	0,5	1,0	0,6
40-49 años	2,4	4,8	4,3	3,3	5,1	3,7	4,6	4,0
50-59 años	10,7	17,6	14,0	12,6	18,5	15,2	17,0	15,1
60-69 años	31,7	30,4	29,5	31,8	29,6	31,8	35,2	31,4
70-79 años	23,7	18,4	27,0	21,0	24,3	22,7	30,0	23,9
≥80	10,8	8,9	8,3	12,3	12,5	10,2	11,2	10,7
TOTAL	80,9	80,0	83,5	82,7	90,1	84,1	100,0	86,0 (IC 82-90)

Tabla 43. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,8	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	1,1	0,4
30-39 años	1,4	0,5	1,8	1,8	0,5	1,0	1,0	1,1
40-49 años	2,4	3,8	2,4	5,2	2,8	4,2	0,9	3,1
50-59 años	8,8	9,6	8,2	11,3	7,9	10,6	5,8	8,9
60-69 años	12,1	17,5	17,5	10,1	13,6	13,3	16,5	14,4
70-79 años	10,5	7,2	10,8	11,5	9,6	10,1	9,9	9,9
≥80	4,1	5,3	5,5	4,9	5,3	4,3	4,4	4,8
TOTAL	40,2	43,9	46,1	45,7	39,8	43,5	39,5	42,7 (IC 40,9-46,5)

Tabla 44. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,2
30-39 años	0,8	0,0	0,4	1,7	0,0	0,4	0,9	0,6
40-49 años	2,4	4,7	4,2	3,2	5,1	3,7	4,6	4,0
50-59 años	13,1	21,5	17,1	15,3	22,6	18,5	20,7	18,4
60-69 años	34,4	33,0	32,0	34,6	32,2	34,5	38,2	34,2
70-79 años	33,3	25,9	38,1	29,5	34,2	32,0	42,3	33,7
≥80	18,2	15,0	14,1	20,8	21,1	17,3	18,9	18,0
TOTAL	102,8	100,1	105,9	105,2	115,2	106,4	126,4	109,1 (IC 104,2-113,9)

Tabla 45. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer colorrectal, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Colon y recto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,6	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,8	0,3
30-39 años	1,4	0,4	1,8	1,8	0,5	0,9	1,0	1,1
40-49 años	2,4	3,8	2,3	5,1	2,8	4,1	0,9	3,1
50-59 años	10,8	11,7	10,0	13,8	9,7	12,9	7,1	10,8
60-69 años	13,2	19,0	19,0	11,0	14,8	14,5	17,9	15,6
70-79 años	14,8	10,1	15,1	16,2	13,6	14,2	13,9	14,0
≥80	6,9	9,0	9,2	8,2	9,0	7,3	7,4	8,2
TOTAL	50,0	54,1	57,6	56,8	50,3	54,0	49,0	53,1 (IC 49,8-56,4)

Tabla 46. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta hombres								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	3,7	0,0	0,9
30-39 años	2,1	4,3	0,0	4,3	0,0	0,0	2,4	1,9
40-49 años	19,5	24,0	14,2	11,7	16,3	16,3	34,8	19,6
50-59 años	151,5	114,4	96,1	120,0	153,9	103,8	118,6	122,6
60-69 años	226,1	239,0	211,7	303,3	260,6	275,6	249,7	253,0
70-79 años	385,9	430,0	257,3	367,7	444,9	443,9	382,0	387,7
≥80	302,4	402,0	355,2	383,0	461,2	480,0	403,9	401,7
TOTAL	105,5	112,5	87,4	117,7	131,5	129,0	124,8	115,4 (IC 110-120,9)

Tabla 47. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de pulmón, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta mujeres								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	3,8	0,0	1,0
30-39 años	2,3	0,0	0,0	6,9	4,7	0,0	0,0	2,0
40-49 años	12,1	16,7	14,3	9,5	11,7	23,3	9,3	13,9
50-59 años	33,7	19,4	63,0	8,1	45,0	49,7	62,0	40,4
60-69 años	25,1	51,2	42,4	44,9	37,8	55,6	79,8	48,7
70-79 años	45,4	25,4	21,5	34,1	60,0	59,9	67,2	44,8
≥80	27,9	42,8	52,0	50,3	34,0	51,8	92,6	50,0
TOTAL	18,2	19,0	25,1	18,5	25,6	32,3	39,3	25,4 (IC 22,9-27,9)

Tabla 48. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres								
Población estandarizada mundial ASIR-W								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,0	0,0	0,2
30-39 años	0,4	0,9	0,0	0,9	0,0	0,0	0,5	0,4
40-49 años	3,9	4,8	2,8	2,3	3,3	3,3	7,0	3,9
50-59 años	22,7	17,2	14,4	18,0	23,1	15,6	17,8	18,4
60-69 años	26,4	27,9	24,7	35,4	30,4	32,1	29,1	29,5
70-79 años	19,3	21,5	12,9	18,4	22,2	22,2	19,1	19,4
≥80	5,0	6,7	5,9	6,4	7,7	8,0	6,7	6,7
TOTAL	77,8	78,9	60,8	81,4	87,6	82,1	80,2	78,5 (IC 74,6-82,4)

Tabla 49. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer pulmón, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,3
30-39 años	0,5	0,0	0,0	1,4	0,9	0,0	0,0	0,4
40-49 años	2,4	3,3	2,9	1,9	2,3	4,7	1,9	2,8
50-59 años	5,0	2,9	9,4	1,2	6,7	7,5	9,3	6,1
60-69 años	2,9	6,0	5,0	5,2	4,4	6,5	9,3	5,7
70-79 años	2,3	1,3	1,1	1,7	3,0	3,0	3,4	2,2
≥80	0,5	0,7	0,9	0,8	0,6	0,9	1,5	0,8
TOTAL	13,6	14,2	19,2	12,3	19,0	23,5	25,4	18,2 (IC 16,3-20,2)

Tabla 50. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,7	0,0	0,2
30-39 años	0,4	0,8	0,0	0,9	0,0	0,0	0,5	0,4
40-49 años	3,9	4,7	2,8	2,3	3,2	3,2	6,9	3,9
50-59 años	27,7	21,0	17,6	22,0	28,2	19,0	21,7	22,4
60-69 años	28,7	30,3	26,8	38,4	33,0	34,9	31,7	32,1
70-79 años	27,2	30,3	18,1	25,9	31,3	31,3	26,9	27,3
≥80	8,5	11,3	10,0	10,8	13,0	13,5	11,4	11,3
TOTAL	96,4	98,4	75,4	100,3	109,4	102,7	99,0	97,6 (IC 92,9-102,2)

Tabla 51. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer pulmón, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Pulmón	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,7	0,0	0,2
30-39 años	0,5	0,0	0,0	1,4	0,9	0,0	0,0	0,4
40-49 años	2,4	3,3	2,8	1,9	2,3	4,6	1,8	2,7
50-59 años	6,2	3,6	11,5	1,5	8,2	9,1	11,4	7,4
60-69 años	3,2	6,5	5,4	5,7	4,8	7,1	10,1	6,2
70-79 años	3,2	1,8	1,5	2,4	4,2	4,2	4,7	3,2
≥80	0,8	1,2	1,5	1,4	1,0	1,5	2,6	1,4
TOTAL	16,2	16,3	22,7	14,2	22,1	27,2	30,7	21,4 (IC 19,2-23,7)

Tabla 52. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta hombres								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	2,9	0,0	0,0	3,5	0,0	0,0	0,9
30-39 años	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	4,6	4,8	2,8
40-49 años	29,3	26,4	14,2	23,5	16,3	20,9	11,6	20,2
50-59 años	82,9	125,9	62,2	89,3	98,9	62,9	59,3	82,8
60-69 años	229,9	206,9	170,8	242,6	240,8	259,4	217,3	224,3
70-79 años	375,6	331,6	273,0	321,1	320,8	362,3	307,6	327,5
≥80	479,7	422,1	307,2	300,9	400,2	387,4	444,3	391,3
TOTAL	103,7	102,7	75,8	97,7	105,4	108,4	100,7	99,2 (IC 94,1-104,2)

Tabla 53. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de vejiga, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta mujeres								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	2,3	2,3	4,5	2,3	0,0	0,0	0,0	1,7
40-49 años	9,7	9,6	7,1	2,4	4,7	0,0	2,3	5,1
50-59 años	16,8	27,8	8,2	32,3	21,2	26,1	33,6	23,8
60-69 años	21,5	23,9	16,3	28,9	31,5	37,1	39,9	28,7
70-79 años	24,8	50,8	21,5	25,6	64,3	21,4	58,8	38,2
≥80	55,8	69,5	46,8	50,3	43,7	89,5	92,6	64,0
TOTAL	14,7	20,8	11,9	17,2	19,4	20,3	26,2	18,6 (IC 16,5-20,7)

Tabla 54. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,8	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,2
30-39 años	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,9	1,0	0,6
40-49 años	5,9	5,3	2,8	4,7	3,3	4,2	2,3	4,0
50-59 años	12,4	18,9	9,3	13,4	14,8	9,4	8,9	12,4
60-69 años	26,8	24,1	19,9	28,3	28,1	30,3	25,4	26,2
70-79 años	18,8	16,6	13,7	16,1	16,0	18,1	15,4	16,4
≥80	8,0	7,0	5,1	5,0	6,7	6,5	7,4	6,5
TOTAL	72,3	73,1	51,3	67,9	70,3	69,3	60,3	66,3 (IC 62,8-69,9)

Tabla 55. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer vejiga, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0,5	0,5	0,9	0,5	0,0	0,0	0,0	0,3
40-49 años	1,9	1,9	1,4	0,5	0,9	0,0	0,5	1,0
50-59 años	2,5	4,2	1,2	4,9	3,2	3,9	5,0	3,6
60-69 años	2,5	2,8	1,9	3,4	3,7	4,3	4,7	3,4
70-79 años	1,2	2,5	1,1	1,3	3,2	1,1	2,9	1,9
≥80	0,9	1,2	0,8	0,8	0,7	1,5	1,5	1,1
TOTAL	9,6	13,0	7,3	11,3	11,7	10,8	14,6	11,3 (IC 9,8-12,7)

Tabla 56. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,6	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,2
30-39 años	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,9	0,9	0,6
40-49 años	5,8	5,2	2,8	4,6	3,2	4,1	2,3	4,0
50-59 años	15,2	23,0	11,4	16,3	18,1	11,5	10,9	15,2
60-69 años	29,1	26,2	21,6	30,8	30,5	32,9	27,5	28,4
70-79 años	26,5	23,3	19,2	22,6	22,6	25,5	21,7	23,1
≥80	13,5	11,9	8,7	8,5	11,3	10,9	12,5	11,0
TOTAL	90,5	90,7	64,1	83,2	86,8	85,8	75,8	82,4 (IC 78,1-86,7)

Tabla 57. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer vejiga, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Vejiga	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0,5	0,4	0,9	0,5	0,0	0,0	0,0	0,3
40-49 años	1,9	1,9	1,4	0,5	0,9	0,0	0,5	1,0
50-59 años	3,1	5,1	1,5	5,9	3,9	4,8	6,2	4,4
60-69 años	2,7	3,0	2,1	3,7	4,0	4,7	5,1	3,6
70-79 años	1,7	3,6	1,5	1,8	4,5	1,5	4,1	2,7
≥80	1,6	2,0	1,3	1,4	1,2	2,5	2,6	1,8
TOTAL	11,5	16,0	8,7	13,7	14,5	13,5	18,4	13,8 (IC 12,1-15,5)

Tabla 58. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de próstata, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta hombres								
Próstata	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40-49 años	17,1	7,2	11,9	11,7	9,3	7,0	11,6	10,8
50-59 años	142,9	191,7	155,5	170,2	107,2	125,7	113,2	143,3
60-69 años	652,0	649,3	566,9	677,3	511,3	518,7	518,9	582,4
70-79 años	900,4	704,6	745,5	901,1	708,8	449,0	669,7	724,8
≥80	375,4	442,2	355,2	547,1	174,0	185,3	242,3	324,8
TOTAL	205,9	200,8	188,3	233,0	165,5	149,7	175,8	188,5 (IC 181,6-195,4)

Tabla 59. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer próstata, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Próstata	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40-49 años	3,4	1,4	2,4	2,3	1,9	1,4	2,3	2,2
50-59 años	21,4	28,8	23,3	25,5	16,1	18,9	17,0	21,5
60-69 años	76,1	75,8	66,1	79,0	59,6	60,5	60,5	68,0
70-79 años	45,0	35,2	37,3	45,1	35,4	22,5	33,5	36,2
≥80	6,3	7,4	5,9	9,1	2,9	3,1	4,0	5,4
TOTAL	152,2	148,5	135,0	161,1	115,9	106,3	117,4	133,3 (IC 128,2-138,3)

Tabla 60. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer próstata, hombres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad hombres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Próstata	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30-39 años	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40-49 años	3,4	1,4	2,3	2,3	1,8	1,4	2,3	2,1
50-59 años	26,2	35,1	28,5	31,2	19,6	23,0	20,7	26,2
60-69 años	82,6	82,3	71,9	85,9	64,8	65,8	65,8	73,8
70-79 años	63,4	49,6	52,5	63,5	49,9	31,6	47,2	51,0
≥80	10,6	12,5	10,0	15,4	4,9	5,2	6,8	9,1
TOTAL	186,2	180,9	165,2	198,2	141,1	127,0	142,8	162,4 (156,3-168,5)

Tabla 61. Valladolid tasa incidencia bruta cáncer de mama, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia bruta mujeres								
Mama	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	6,1	0,0	6,8	7,2	3,8	8,0	4,4
30-39 años	50,2	43,0	43,1	36,6	48,9	59,9	82,1	51,5
40-49 años	210,9	212,6	164,1	208,1	171,3	205,4	181,7	193,4
50-59 años	246,8	219,3	188,9	250,6	211,7	198,7	245,6	223,0
60-69 años	272,8	296,9	212,2	304,9	308,3	287,4	251,7	276,4
70-79 años	202,2	245,7	202,1	251,6	261,3	218,1	281,4	237,5
≥80	195,2	192,4	218,6	221,1	271,8	282,5	283,2	239,0
TOTAL	158,6	163,5	137,2	174,9	172,3	174,1	184,5	166,4 (160-172,7)

Tabla 62. Valladolid tasa incidencia estandarizada población mundial cáncer mama, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada mundial ASIR-W								
Mama	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	1,6	0,0	1,8	1,9	1,0	2,1	1,2
30-39 años	10,0	8,6	8,6	7,3	9,8	12,0	16,4	10,3
40-49 años	42,2	42,5	32,8	41,6	34,3	41,1	36,3	38,7
50-59 años	37,0	32,9	28,3	37,6	31,7	29,8	36,8	33,5
60-69 años	31,8	34,6	24,8	35,6	36,0	33,5	29,4	32,2
70-79 años	10,1	12,3	10,1	12,6	13,1	10,9	14,1	11,9
≥80	3,3	3,2	3,6	3,7	4,5	4,7	4,7	4,0
TOTAL	134,4	135,8	108,3	140,2	131,3	133,0	139,9	131,7 (IC 126,3-137,1)

Tabla 63. Valladolid tasa incidencia estandarizada población europea cáncer mama, mujeres (20-85+años)

Tasa incidencia estandarizada por edad mujeres Población estandarizada Europea_ASIR-E								
Mama	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
20-29 años	0,0	1,2	0,0	1,3	1,4	0,7	1,6	0,9
30-39 años	9,9	8,5	8,5	7,2	9,6	11,8	16,2	10,2
40-49 años	41,6	41,9	32,4	41,0	33,8	40,5	35,8	38,1
50-59 años	45,2	40,2	34,6	45,9	38,8	36,4	45,0	40,8
60-69 años	34,6	37,6	26,9	38,6	39,1	36,4	31,9	35,0
70-79 años	14,2	17,3	14,2	17,7	18,4	15,4	19,8	16,7
≥80	5,5	5,4	6,2	6,2	7,7	8,0	8,0	6,7
TOTAL	151,0	152,1	122,7	158,1	148,7	149,2	158,3	148,5 (IC 142,6-154,4)



Tabla 65. Población SAHS expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en hombres

HOMBRES	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
Tramo edad	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados	Expuestos	Eventos observados
20-24	-	-	1	-	1	-	3	-	4	-	7	-	8	-	8	-	8	-	8	-	8	-	8	-	8	-
25-29	1	-	5	-	8	-	11	-	13	-	18	-	24	-	24	-	24	-	24	-	24	-	24	-	24	-
30-34	6	-	18	-	27	-	35	-	44	-	52	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-	70	-
35-39	10	-	16	-	28	-	40	-	51	-	74	-	97	-	97	-	97	-	97	-	97	-	97	-	96	-
40-44	12	-	29	-	43	-	62	-	87	-	119	2	135	1	134	1	133	-	132	-	131	-	130	-	130	-
45-49	16	-	46	-	72	-	101	1	120	1	151	-	185	1	184	1	182	-	182	-	181	-	181	1	180	1
50-54	12	-	42	-	71	-	96	-	129	1	160	1	191	-	188	1	188	-	186	2	182	1	179	-	176	-
55-59	12	-	39	-	75	1	98	1	128	3	176	2	206	2	204	2	200	1	198	1	192	-	190	1	187	-
60-64	5	-	27	-	51	1	63	1	80	1	124	2	151	2	147	2	145	-	142	4	138	1	135	5	132	7
65-69	13	-	23	2	35	1	45	1	55	1	76	4	89	1	87	1	81	3	76	5	72	4	71	1	66	4
70-74	5	-	15	-	23	-	26	2	31	1	46	2	57	-	57	3	53	2	53	3	47	-	46	3	42	4
75-79	1	-	9	-	14	1	17	2	26	-	30	-	36	-	32	2	31	-	30	4	26	-	24	2	22	4
80-84	4	-	7	-	9	-	9	1	12	-	13	1	20	1	18	-	16	-	15	-	10	-	8	2	7	-
>85	-	-	1	-	2	-	2	-	2	-	1	-	2	1	1	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
TOTAL	97	0	278	2	459	4	608	9	782	8	1.047	14	1.271	9	1.251	13	1.229	6	1.214	20	1.178	6	1.163	15	1.140	20



Tabla 66. Población SAHS expuesta/eventos observados por año de seguimiento, en mujeres

MUJERES	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014			
	Tramo edad	Expuestos	Eventos observados																									
20-24	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
25-29	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2	-
30-34	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-
35-39	-	-	-	-	2	-	2	-	4	-	4	-	5	-	5	-	5	-	5	-	5	-	5	-	5	-	5	-
40-44	1	-	4	-	4	1	4	-	4	-	7	-	11	-	11	-	11	-	11	-	11	-	11	-	11	-	11	-
45-49	3	-	4	-	7	-	8	-	11	-	16	-	23	-	23	1	22	-	21	-	21	-	21	-	21	-	20	-
50-54	1	-	6	-	8	-	11	-	15	-	21	-	28	-	28	-	28	-	28	-	27	-	26	1	26	-	26	-
55-59	2	-	13	-	22	-	26	1	29	1	39	-	44	1	43	-	43	-	43	-	43	-	42	-	41	-	41	-
60-64	-	-	2	-	4	-	12	-	22	-	28	-	35	-	35	-	32	1	31	1	31	1	31	1	31	-	31	-
65-69	4	-	6	-	9	-	13	-	17	-	27	-	33	-	33	1	32	1	31	-	31	2	29	-	28	1	28	1
70-74	2	-	6	-	10	-	13	-	19	-	25	-	30	-	30	-	30	-	29	-	29	-	29	-	27	1	27	1
75-79	1	-	4	-	6	-	7	-	10	-	13	-	16	-	16	-	15	-	15	-	15	-	14	-	14	1	14	1
80-84	-	-	2	-	2	-	4	-	4	-	9	-	11	-	10	1	10	-	9	-	9	1	9	1	9	1	9	-
>85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	14	0	49	0	76	1	103	1	138	1	195	0	242	1	240	3	234	2	229	1	228	4	223	2	218	3	218	3



Imagen 1. Informe favorable Comité de Investigación Clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

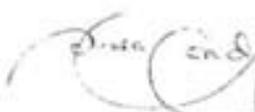
Dña. ROSA M^o CONDE VICENTE, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega, Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que según consta en el Acta 4/2012, de fecha 25 de Abril de 2012, este Comité ha evaluado el Estudio titulado: **"Impacto de la apnea del sueño sobre la prevalencia, incidencia y evolución del cáncer. Estudio multicéntrico de cohortes clínicas"**, emitiendo **INFORME FAVORABLE** a la realización del mismo en el Hospital Universitario Río Hortega.

Investigador Principal: Dr. Félix del Campo Matias

Lo que firmo en Valladolid, a 15 de Marzo de 2017.


Fdo. Dña. Rosa M^o Conde Vicente
Secretario CEIC

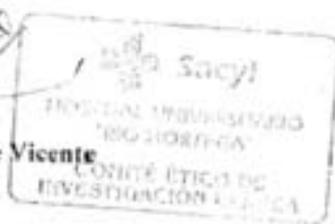


Imagen 2. Solicitud acceso a MEDORA

Una de las principales líneas de investigación de La Unidad de Sueño del servicio de neumología del Hospital Río Hortega es la morbimortalidad relacionada con una cohorte de pacientes a los que en el periodo 2002-2008 se realizó un estudio polisomnográfico nocturno (estudio informado favorablemente por el Comité Ético de Investigación Clínica). En los últimos años se ha relacionado la existencia de una asociación entre la presencia de un síndrome de apnea hipopnea del sueño y el cáncer, probablemente debido a la hipoxia crónica que presentan estos pacientes.

Para ahondar en el conocimiento de estas cuestiones se trabaja en recabar información sobre la morbimortalidad relacionada de estos pacientes (CIE diagnósticos y causa de exitus en su caso), así como de otros parámetros a estudio en el marco del proyecto (hábitos tóxicos: tabaco y alcohol; altura y peso), para codificarla en una base de datos creada al efecto. Estos datos se obtienen a través de la información clínica digitalizada del soporte informático Siclinica 3, sin embargo son muchas las ocasiones en que no es completa la información que forma parte de la historia clínica de estos pacientes o todavía no se ha procedido a digitalizarla, limitando de forma significativa la calidad de la investigación y por lo tanto de las conclusiones que se puedan alcanzar.

Por este motivo y resultando viable ampliar esta información con los datos codificados del soporte informático de Medora, desde el servicio de Sistemas de Información y Resultados en Salud, se solicita autorización para llevarlo a cabo, proporcionando previamente el listado de pacientes incluidos en este proyecto con el código de identificación que resulte apropiado (CIP, DNI,...).

En Valladolid, a 13 de octubre de 2017.



Fdo. : Diana E. Castilla Perera

Principal investigador proyecto de tesis:

"Asociación entre cáncer y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)"

A LA ATENCIÓN DEL ILMO. DIRECTOR DE INNOVACIÓN Y RESULTADOS EN SALUD

Imagen 3. Solicitud acceso a RECA

Una de las principales líneas de investigación de la unidad de sueño del servicio de neumología del Hospital Río Hortega es la morbimortalidad relacionada con una cohorte de pacientes vistos en el periodo 2002-2008 a los que se realizó un estudio polisomnográfico nocturno. En los últimos años se ha visto la existencia de una asociación entre la presencia de un síndrome de apnea hipopnea del sueño y el cáncer, probablemente debido a la hipoxia crónica que presentan estos pacientes.

Sería de gran interés conocer la situación (incidencia, mortalidad) de nuestros pacientes en relación con los procesos tumorales que han podido aparecer en este periodo de tiempo. En este sentido, dado que la *ORDEN SAN/205/2005, de 8 de febrero, por la que se crea el Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León, Artículo 9.- Acceso a la información*, permite que “*El Director General de Salud Pública y Consumo podrá autorizar, una vez conocida la propuesta de la Comisión de Asesoramiento del Registro de Cáncer Poblacional de Castilla y León, el acceso a la información contenida en el Registro sobre cáncer a organismos o instituciones estatales, o internacionales para uso estrictamente sanitario, y también a profesionales e investigadores que desarrollen actividades o estudios relacionados con la oncología, siempre de conformidad con lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter Personal y su normativa de desarrollo*, se solicita, dado el carácter del estudio mencionado, el acceso a la información contenida en este registro en relación con la cohorte de pacientes vistos en la unidad del sueño del HURH durante el periodo 2002-2008.

Valladolid, a ...9...de...diciembrede 2016.



Fdo. : Felix del Campo
Jefe de Servicio de Neumología
Hospital Río Hortega Valladolid

ILMO. Director General de Salud Pública





Publicación



11.PUBLICACIÓN

Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general

Diana E. Castilla Perera, Paloma Burgos Díez, Félix del Campo Matías, Tomás Ruíz Albi
Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Valladolid, España)

Correspondencia: dcastillaperera@saludcastillayleon.es (Diana E. Castilla Perera)

Resumen

Justificación. El Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño (SAHS) y su potencial vinculación con el cáncer ha generado un amplio interés en los últimos años. **Objetivo.** El principal objetivo es conocer y comparar la tasa de incidencia de tumores en pacientes con SAHS respecto de la población general. **Metodología.** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de SAHS entre 2004 y 2008 en un área de salud realizando el seguimiento hasta el año 2014. **Resultados principales.** De los 1239 sujetos, 94 fueron diagnosticados de cáncer incidente durante el seguimiento. En comparación con la población general mayor de 18 años, la tasa de incidencia fue similar entre los pacientes hombres con SAHS (RME 1,06; IC 95% 0,84-1,32) y ligeramente inferior en el caso de las mujeres de la muestra (RME 0,90; IC 95% 0,50-1,63). **Conclusión.** Al ajustar la tasa de incidencia de cáncer en pacientes con SAHS por edad y sexo, esta no es mayor que en la población general.

Palabras clave: SAHS. Cáncer. IAH. Hipoxia intermitente.

Comparative study of the incidence rate of cancer and main types of tumors among patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome against the general population

Abstract

Justification. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and its potential link with cancer has generated widespread interest in recent years. **Objective.** The main objective is to know and compare the incidence rate of tumors in patients with OSA comparing to the general population. **Methodology.** Retrospective study of a cohort of patients diagnosed with OSA between 2004 and 2008 in a health area, monitoring until 2014. **Main results.** Of the 1239 subjects, 94 were diagnosed with incident cancer. Compared to the general population over 18 years, the incidence rate was similar among men with OSA (SMR 1.06, 95% CI 0.84-1.32) and slightly lower in women (RME 0.90; CI 95% 0.50-1.63). **Conclusion.** By adjusting the incidence rate of cancer in patients with OSA by age and sex, it's not greater than in the general population.

Key-words: SAHS. Cancer. IAH. Intermittent hypoxia.

Introducción

El Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño (SAHS), se produce por la existencia de episodios repetidos de ausencia o disminución de flujo aéreo, dando lugar a caídas más o menos importantes de la saturación de oxígeno en sangre y a una fragmentación del sueño como consecuencia de los microdespertares.

Este síndrome se considera un factor de riesgo para patologías de distinta índole, como enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares,^{1,2} sobre el sistema nervioso central,³ en el desarrollo de diabetes,⁴ y en la aparición de deterioro cognitivo, hipersomnolencia y/o fatiga,⁵ entre otras, y más recientemente su estudio se ha ampliado a su correspondencia con la aparición de cáncer.^{6,7}

De acuerdo a la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se define la presencia de apnea como la ausencia o reducción mayor del 90% de la señal de flujo aéreo de más de 10 segundos de duración, clasificándose como obstructiva, central o mixta en función de la presencia o ausencia de movimientos toracoabdominales. Se define la hipoapnea como una reducción del 30-90% de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos, asociada a una desaturación mayor o igual al 3% y/o de un arousal.⁸ En el caso de las poligrafías respiratorias (PR) si presenta una desaturación mayor o igual al 3%.

Con relación al cáncer, se trata de una grave enfermedad que engloba a su vez una gran casuística de patologías. De forma simplificada, se puede decir que su origen se debe a mutaciones

Diana E. Castilla Perera y cols. Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general

sucesivas que se acumulan en una célula determinada en respuesta a distintos microambientes. Las células cancerígenas se pueden organizar jerárquicamente de acuerdo con su potencial tumorigénico y acabar traducéndose en el fenotipo del tumor primario y origen de la enfermedad neoplásica. No se trata por lo tanto de una única enfermedad, sino que se manifiesta en numerosos subtipos, cada uno con sus propias características histopatológicas y biológicas, si bien todos ellos tienen como aspecto común la proliferación celular anormal.⁹

Desde un punto de vista fisiológico, el SAHS y el cáncer comparten algunos mecanismos que podrían explicar esta correspondencia.¹⁰ Distintos estudios experimentales en animales e in vitro reflejan que la hipoxia intermitente podría promover la aparición y la progresión del cáncer.^{11,12} De igual forma varios estudios poblacionales apuntan a esta correlación,^{13,14} aunque los resultados en ocasiones difieren en función de la tipología tumoral a la que se haga referencia, siendo factor de riesgo únicamente en determinados tipos de cánceres.¹⁵ Sin embargo, otros resultados relevantes no muestran un mayor riesgo en la población con SAHS, llegando incluso a señalar una relación inversa entre sufrir apnea y el riesgo de padecer cáncer.^{16,17}

Con estos argumentos y dada la controversia e inconsistencia de las conclusiones existentes entre las distintas investigaciones, en cuanto al papel desempeñado por el SAHS en la aparición de cáncer y en su avance, el objetivo principal de este estudio es conocer la tasa de incidencia de neoplasia, estratificada por edad y sexo, en pacientes con SAHS en nuestra área sanitaria, para compararla con la población general. Establecemos como objetivos secundarios contrastar la distribución de los tumores incidentes y la posible relación del Índice de Apnea-Hipoapnea (IAH), como sinónimo de gravedad del síndrome, con una mayor incidencia de tumores.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo longitudinal de una cohorte de pacientes del ámbito geográfico de atención sanitaria de un área de salud.

El área de salud objeto del estudio es el área oeste de Valladolid, que atiende a una población de 261.275 pacientes (población tarjeta sanitaria individual en 2012 del programa PIRAMIDE de la Consejería de Sanidad). En torno al 17% de su población es mayor de 65 años y el 10% mayor de 70, datos similares a la distribución de la población general española con la que será comparada, de acuerdo a las cifras del padrón publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE), según las cuales el 17% de la población es mayor de 65 y el 12% mayor de 70.¹⁸

El centro hospitalario de referencia es el Hospital Universitario del Río Hortega (HURH), centro de tercer nivel integrado en el sistema público de salud de Castilla y León. Su unidad de sueño dispone de un espacio acondicionado para la realización de estudios de sueño, que contaba durante el tiempo del estudio, con un polisógrafo para llevar a cabo las PR hospitalarias y con un polisomnógrafo para las PSG.

A esta unidad se remiten los pacientes con sospecha clínica moderada-alta de presencia de algún trastorno respiratorio obstructivo durante el sueño. De los pacientes atendidos, en la muestra objeto de estudio se incluyen todos los pacientes remitidos a la unidad de sueño entre los años 2004 y 2008 que fueron

diagnosticados de SAHS. Se excluyen de la muestra los pacientes menores de 18 años y los pacientes con diagnóstico de cáncer previo a la fecha de realización de la prueba.

En la recogida de los datos de la muestra intervinieron personal propio de la unidad del sueño (Neumólogos y Enfermeros) y personal de la Gerencia Regional de Salud con autorización expresa para el acceso a la historia clínica de los pacientes incluidos en la muestra.

A través de la entrevista y consulta de la historia clínica del paciente, se recopilan las variables de identificación personal (código de identificación personal o CIP, fecha de nacimiento, edad en el momento de la prueba, sexo) y mediante los registros de las pruebas de sueño, se analizan los resultados de acuerdo a los estándares establecidos (tipo de estudio e IAH, que se categoriza según la gravedad) y toda la información es recogida en una base de datos de elaboración propia de la unidad.

Finalizado el periodo de inclusión de pacientes de la muestra y confeccionada la base de datos creada al efecto, se cruza con la base de datos de diagnósticos de tumores en el ámbito regional. Para esto se recurre al fichero automatizado del registro poblacional de cáncer de Castilla y León (RECA),¹⁹ que se enmarca en la estrategia regional contra el cáncer y recoge los tumores malignos incidentes de la población residente, según la clasificación internacional de enfermedades para oncología (CIE-O).

Se realiza el seguimiento de estos pacientes desde su inclusión (fecha de realización de la prueba) hasta el 31 de diciembre del año 2014. La finalización del seguimiento en esta fecha corresponde con los datos de la última anualidad en que los responsables de RECA podían poner a disposición en el momento de la solicitud (marzo del 2017), con la certeza de que estos fueran completos (validados e integrados entre sus distintas fuentes de recogida).

Se lleva a cabo la vinculación de los datos de RECA con el CIP de cada uno de los integrantes de la muestra y se recogen las siguientes variables: neoplasia (sí/no), fecha de la neoplasia y tipología del tumor (codificación CIE-O). Se efectúa la agrupación de los tumores encontrados en la muestra de acuerdo a la clasificación que realiza GLOBOCAN,²⁰ en el marco del proyecto llevado a cabo por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer o IARC (International Agency for Research on Cancer), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyo objetivo es proporcionar las estimaciones actuales de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer.

Se efectúa el análisis estadístico de los datos obtenidos con el programa SPSS Statistics, se realiza un análisis descriptivo de la muestra y se calcula la tasa de incidencia bruta, así como estratificada por edad y fragmentada por sexo. Se analiza la supervivencia sobre el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de SAHS y el diagnóstico de cáncer mediante el estimador de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox, para valorar la influencia de las variables sexo y gravedad.

Para poder comparar poblaciones se utilizan habitualmente las tasas de incidencia. La tasa de incidencia bruta, número de casos por 100.000 habitantes, no tiene en cuenta tipo de ajuste alguno y no es apropiado para contrastar y extrapolar conclusiones. Sin embargo, si se ajustan por tramos de edad y sexo (número de casos por 100.000 habitantes estratificados por los tramos de edad y por sexo), permite que puedan compararse respecto a la población general. Para realizar el ajuste de tasas en

este estudio se emplea el método indirecto, se establece el número de casos esperados en nuestra muestra y se divide el número de casos observados entre los esperados, para obtener la razón de morbilidad estandarizada (RME) o estandarización indirecta. Como valores de referencia de la población general española, se utilizan los datos sobre incidencia anual de cáncer de la IARC, Volumen X,²⁰ cuyas últimas cifras proporcionan información de 2003 a 2007 de 290 registros de 68 países. Se calcula la tasa promedio de diez regiones españolas cuyos registros señalan no tener incidencias en la recogida de los datos.

En relación a las garantías éticas preceptivas en el desarrollo de este estudio, se solicitó autorización al Comité Ético de Investigación Clínica del HURH, que emitió dictamen favorable. Por otro lado, se obtuvo el permiso pertinente del Director General de Salud Pública y Consumo para el acceso a los datos RECA, tal y como se contempla en el artículo 9-*Acceso a la información*, de la *ORDEN SAN/205/2005, de 8 de febrero, por la que se crea el Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León*.

Resultados

Se incluyen en la muestra un total de 1.239 pacientes. La mayor parte de individuos son hombres (84,1%), con una edad media de 54 años (18-88) en la fecha de diagnóstico de SAHS. El 42% es sometido a una PR y el 58% a una PSG.

En cuanto a la gravedad del SAHS, 322 pacientes (26%) son diagnosticados de SAHS leve, 364 (29%) de SAHS moderado y 553 (44,6%) de SAHS grave.

En relación al diagnóstico de cáncer, el número total de tumores incidentes durante los años de seguimiento es de 94, de los cuales 83 se dan en los hombres y 11 en las mujeres. Los cánceres observados más frecuentes se encuentran en próstata (20%), pulmón (18%), colon y recto (16%) y vejiga (14%). En el caso de los hombres los tumores más frecuentes son próstata (23%), pulmón (18%) y colon y recto (16%); y en las mujeres mama, colon y recto y pulmón (18% cada tipo).

Se resumen en la tabla 1 las características de la muestra total (sexo, edad y gravedad SAHS), desglosadas por presencia o ausencia de cáncer incidente. La tabla 2 representa las proporciones de los principales tumores incidentes respecto del total, en función del sexo.

Sobre los datos referidos a la tasa bruta, el promedio anual es de 869,3 casos por 100.000 (IC 95% 402-1.666), 900,3 en hombres (IC 95% 395-1.810) y 706,8 en mujeres (IC 95% 93-3.584). Se analiza en la tabla 3 la tasa de incidencia bruta anual para los principales tumores en función del sexo, obteniendo la mayor tasa bruta en hombres en el cáncer de próstata (182,34 casos por 100.000) y la mayor tasa bruta en el caso de las mujeres se iguala en el cáncer de mama, colorrectal y pulmón (101,52 casos por 100.000).

Para minimizar sesgos, se calculan las tasas estandarizadas por tramos de edad y sexo empleando el método indirecto (tabla 4). En los hombres de la población de estudio con SAHS, la RME resultante es de 1,06 (IC 95% 0,84-1,32) y de 0,90 en el caso de las mujeres de la muestra (IC 95% 0,50-1,63).

Respecto al análisis de las posibles variables confusoras edad, sexo y gravedad, se describen en la tabla 5.

De acuerdo a la curva de supervivencia, se observan las variables edad, sexo y gravedad y su relación con la aparición de cáncer (Gráficos 1 y 2).

Discusión

La existencia de la posible asociación entre cáncer y SAHS ha conducido a estudiar esta relación desde distintos puntos de vista. Por ejemplo, en ocasiones se analiza esta correspondencia relacionando la aparición de neoplasia con la gravedad del SAHS, expresada frecuentemente con el IAH, pero también con otros parámetros (tiempo de sueño con saturación menor del 90%, sintomatología asociada,...), considerando potenciales factores de confusión de forma desigual (edad, hábitos tóxicos, comorbilidad, horas de sueño,...), estableciendo el diagnóstico del SAHS con distintas herramientas (PSG, PG, cuestionarios...) y/o describiendo esta correlación en función de la tipología tumoral. De acuerdo a estas consideraciones, los resultados alcanzados a través de los distintos estudios son de igual forma muy dispares.

El presente estudio evidencia que en la muestra estudiada, la incidencia total de cáncer no es diferente entre los pacientes con SAHS en comparación con la población general, poniendo en entredicho la asociación positiva y el rol del SAHS en la carcinogénesis. De acuerdo a la tasa de incidencia ajustada, al examinar la RME cuando comparamos la muestra total con la población general, el resultado es de 1,04 (IC 95%, 0,72-1,28). De igual forma las variables edad y sexo están relacionadas de forma independiente y significativa con la aparición de cáncer, sin embargo, la gravedad del SAHS (IAH \geq 30) no parece estar relacionada de forma significativa con una mayor incidencia de cáncer cuando se ajusta por edad y sexo.

Diferentes investigaciones han concluido con resultados opuestos, como en 2014 en un estudio sobre 5.427 pacientes españoles diagnosticados de SAHS y seguidos durante más de cuatro años, se hallaron 527 casos de cáncer, lo que se estimó como una incidencia casi un 10 por ciento más alta que la de la población general.²¹ Ese mismo año, un estudio sobre una cohorte australiana de 400 individuos seguidos durante 20 años, concluía que el SAHS moderado-grave, clasificado según el IAH, se asociaba con aumento significativo de la incidencia de cáncer.²² O como se concluye de un metaanálisis de 2015 que evalúa un total de 112.228 participantes, que secunda la asociación entre SAHS y la incidencia de cáncer, aunque matiza que no puede garantizarse que se trate de un factor independiente, considerando la alta heterogeneidad entre los estudios analizados.²³

Otras publicaciones defienden resultados similares, como el estudio de la cohorte multicéntrica española publicado en 2013,¹³ que analizaba la asociación entre la apnea y la incidencia de cáncer en una gran cohorte clínica de 4.910 pacientes estudiados por sospecha de SAHS, en siete hospitales españoles entre 2003 y 2007. Entre sus resultados se concluía que la gravedad del SAHS (medida con el tiempo de saturación durante el sueño menor del 90%) se asociaba a un incremento de la incidencia de cáncer. Sin embargo, como resulta en nuestro estudio, cuando se clasificaba la gravedad del SAHS con IAH, no se reveló un aumento significativo de la incidencia de neoplasia, a excepción en este caso de los pacientes hombres menores de 65 años.

Nuestros resultados tampoco se alejan de las conclusiones de la investigación publicada en 2013 en Dinamarca por Christensen.²⁴ En este estudio de cohorte prospectivo en 8.783 pacientes, no se encontró asociación significativa entre el cáncer incidental y el SAHS, excepto en cánceres relacionados con el tabaco y en un grupo de individuos con alta somnolencia diurna (aunque en este caso se media la gravedad con un cuestionario sintomatológico). Concluye que la gravedad del SAHS no se asoció de forma independiente con un aumento en la prevalencia ni en la incidencia del cáncer después de ajustar los factores de riesgo.

En 2016 en un estudio de la Universidad de Chicago sobre una gran base de datos de pacientes²⁵ (5,6 millones de individuos seguidos durante 10 años), se evaluaba la relación del SAHS con el aumento de la incidencia y mortalidad para los principales tipos de cáncer. Después de ajustar los factores de confusión (edad, sexo y comorbilidad), no se pudo concluir que el SAHS fuera factor de riesgo para el cáncer incidente y para la agresividad del mismo en la mayoría de los cánceres estudiados, igual que acontece en nuestra muestra. Sin embargo, cuando se analizaba la muestra de acuerdo a la tipología del cáncer, algunos resultaron significativamente disminuidos en la población con SAHS como el cáncer de colon-recto y de mama; y por el contrario, el riesgo ajustado de cáncer de páncreas, riñón y melanoma fue significativamente mayor en pacientes con SAHS.

Aunque nuestro estudio no dispone de un volumen de datos suficiente que permita analizar los distintos subtipos de cáncer y establecer conclusiones al respecto, son varias las investigaciones que analizan esta relación y avalan la posibilidad de determinar que el SAHS pueda resultar un factor de riesgo únicamente en determinados subtipos de cáncer, como en el cáncer de mama,²⁶ melanoma cutáneo,^{27,28} cáncer de próstata^{29,30} o cáncer primitivo del sistema nervioso central.³¹

Respecto a la distribución de los tipos de tumores, se comparan las cifras en relación a los principales tumores diagnosticados en la población general, de acuerdo a la estimación de la Sociedad Española de Oncología Médica para el año 2015.^{32,33} La suma de los tumores invasivos más frecuentes en los hombres (próstata, colon-recto, pulmón y vejiga), supusieron el 66% del total en la población general, porcentaje que alcanza el 71% en los hombres de nuestra muestra. En el caso de las mujeres, la

suma de los tumores más frecuentes (mama y colon-recto) representaron el 45% del total en la población general, y un 36% en las mujeres de la muestra. Podemos decir que estas proporciones guardan similitud si consideramos el porcentaje en hombres y mujeres.

Por último, considerar algunas limitaciones que merecen ser mencionadas. Entre ellas, aludir en primer lugar a que los resultados en mujeres cuentan con una N muy baja, al igual que ocurre en el análisis por subtipos de cáncer, y por lo tanto son resultados relativamente menos representativos. Tampoco podemos excluir la posibilidad de sufrir pérdida de información sobre el diagnóstico de los pacientes incluidos en el seguimiento (cambio de área de salud, registro o codificación inadecuada durante la implantación de RECA,...). Tampoco es posible distinguir entre los pacientes con tratamiento sobre el SAHS con dispositivos de presión aérea positiva. Por último señalar que se trata de un estudio retrospectivo, no diseñado al efecto, y por lo tanto no es posible considerar todas las posibles variables confusoras.

Conclusiones

La tasa bruta de incidencia de cáncer en pacientes con SAHS es mayor que la de la población general, sin embargo, al ajustar por edad y sexo no existe tal incremento. Podemos decir que existe un riesgo similar de sufrir cáncer en los hombres de la población de estudio con SAHS que en la población española con la que se compara y ligeramente inferior en el caso de las mujeres de la muestra respecto a la población española.

La gravedad del SAHS medida con el IAH, tampoco se ha relacionado con una mayor incidencia de cáncer.

La distribución de los principales tipos de cáncer de la muestra diferenciada por sexo guardan similitud con la de la población general.

A pesar del importante volumen de información y pacientes de nuestra muestra, estos resultados no esclarecen la evidencia de la relación SAHS-cáncer, sino la necesidad de idear líneas de investigaciones homogéneas y específicamente diseñadas, que abarquen grandes grupos poblacionales de forma prospectiva durante largos periodos de seguimiento, que permitan valorar los resultados por subtipos de cáncer y arrojen resultados concluyentes.

Bibliografía

1. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7: 677-85.
2. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:409-15.
3. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia*. 2003; 44:836-840.
4. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:521-530.
5. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:161-166.
6. Zhang XB, Peng LH, Lyu Z, Jiang XT, Du YP. Obstructive sleep apnea and the incidence and mortality of cancer: a metaanalysis. *Eur J Cancer Care* 26(2). (doi: 10.1111/ecc.12427). [acceso: 02/09/2018].
7. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015;3: 83-92.
8. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marin JM, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 143-56.
9. Nemanja D Marjanovic, Robert A Weinberg, Christine L Chaffer. Cell Plasticity and Heterogeneity in Cancer. *Clinical Chemistry*. 2013; 59:1.168-179.

10. Almendros I, Martínez-García MA, Obeso A, y Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Cancer: Insights from Intermittent Hypoxia Experimental Models. *Current Sleep Medicine Reports*. 2017; 3:22–29.
11. Almendros I, Monserrat JM, Ramírez J, Torres M, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in mouse model of sleep apnea. *Eur Respir J*. 2012;39 (1):215–7.
12. Almendros I, Monserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13(10):1254–60.
13. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter spanish cohort. *American journal of respiratory critical care medicine* 2013; 187(1):99–105.
14. F.J. Nieto, P. E. Peppard, T. Young, L. Finn, K.M. Hla, R. Farre Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186:190-194.
15. Almendros I, Gozal D. Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners?. *Respiratory Physiology & Neurobiology journal*. 2017; 1569-9048.
16. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample. *Sleep*. 2016; 39(8):1493–1500.
17. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014; 186:985–92.
18. Instituto Nacional de Estadística. Estadística del Padrón Continuo. Datos a nivel nacional, comunidad autónoma y provincia. Última consulta el 1 de octubre de 2018. (Disponible en <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p04/a2005/10/&file=00000002.px&L=0>). [acceso: 10/11/2018].
19. Portal de Salud de Castilla y León (SACYL). Registro poblacional de Cáncer. (Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer/acceso-registro-poblacional-cancer>). [acceso: 11/07/2018].
20. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. International Agency for Research on Cancer. (Disponible en <http://ci5.iarc.fr/CI5I-X/old/vol10/CI5vol10.pdf>). [acceso: 01/06/2018].
21. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Medicine*. 2014; 15 (7): 742-748.
22. Nathaniel S, Marshall PhD, Keith KH, Wong MB, et al. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014; 10 (4). (<http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3600>). [acceso: 10/07/2018].
23. Shantha GPS, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and metaanalysis. *Sleep Med*. 2015; 16(10):1289–1294.
24. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, et al. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: A prospective cohort study. *Sleep*. 2013; 36:1429–35.
25. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample. *Sleep* 2016; 39(8):1493–1500.
26. Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: A nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014;15:1016–20.
27. Martínez-García MA, Martorell A, Nagore E, Valero I, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*. 2014; 43:1661–8.
28. Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Nagore E, Martorell A, et al. Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma. A multicenter observational study in 443 patients. *Chest*. 2018; 154. (Disponible doi 10.1016/j.chest.2018.07.015). [acceso: 01/05/2018].
29. Li M, Wang YX, Luo Y, Zhao J, et al. Hypoxia inducible factor-1 α -dependent epithelial to mesenchymal transition under hypoxic conditions in prostate cancer cells. *Oncology reports* 2016;36:521-527.
30. Chung SD, Hung SH, Lin HC, Tsai MC, Kao LT. Obstructive sleep apnea and urological comorbidities in males: a population-based study. *Sleep breath* 2016; (Disponible doi 10.1007/s11325-016-1336-x.). [acceso: 10/05/2018].
31. Chen J-C, Hwang J-H. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: A nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014;15: 749–54
32. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. (Disponible https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf). [acceso: 15/05/2018].
33. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jul;19(7):799–825.

Diana E. Castilla Perera y cols. Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general

Tablas y gráficos
Tabla 1. Características de la muestra

		Grupo total (n=1.239)		Grupo c/ neoplasia (n=94)		Grupo sin neoplasia (n=1.145)	
Sexo	Hombres	84,10%		88,30%		83,76%	
	Mujeres	15,90%		11,70%		16,24%	
Edad	Media / DE	54	12,6	61,1	8,9	53,4	12,8
IAH	Media / DE	34,3	32,2	35,6	23,4	34,2	32,8
SAHS gravedad	Leve	25,99%		24,47%		26,11%	
	Moderado	29,38%		25,53%		29,69%	
	Grave	44,63%		50,00%		44,19%	

Tabla 2. Distribución de los principales tipos de tumores de la muestra

	HOMBRES	MUJERES
Próstata	23%	0%
Colorrecto	16%	18%
Pulmón	18%	18%
Vejiga	14%	9%
Otros cánceres	6%	9%
Labios, cavidad oral y faringe	1%	0%
Leucemia	7%	9%
Linfoma no Hodgkin	2%	0%
Laringe	1%	0%
Riñón	2%	0%
Sistema Nervioso Central	2%	0%
Esófago	4%	0%
Linfoma de Hodgkin	1%	0%
Tiroides	0%	9%
Vesícula biliar	1%	0%
Mama	0%	18%
Útero	0%	9%

Tabla 3. Tasa de incidencia bruta anual por 100.000 habitantes por tipo de tumor y sexo

Tipo de tumores	Hombres			Mujeres			Total		
	Tumores incidentes	Tasa bruta / 100.000	%	Tumores incidentes	Tasa bruta / 100.000	%	Tumores incidentes	Tasa bruta / 100.000	%
Próstata	19	182	23%	-	-	-	19	183	20%
Pulmón	15	144	18%	2	102	18%	17	137	18%
Colorrectal	13	128	16%	2	102	18%	15	121	16%
Colon	9	86	11%	0	0	0%	9	73	10%
Recto	4	38	5%	2	102	18%	6	48	6%
Vejiga	12	115	14%	1	51	9%	13	105	14%
Mama	0	0	0%	2	102	18%	2	16	2%
Leucemia	6	58	7%	1	51	9%	7	57	7%
Otros cánceres	5	48	6%	1	51	9%	6	48	6%
Esófago	3	29	4%	0	0	0%	3	24	3%
Linfoma no Hodgkin	2	19	2%	0	0	0%	2	16	2%
Riñón	2	19	2%	0	0	0%	2	16	2%
Sistema Nervioso Central	2	19	2%	0	0	0%	2	16	2%
Labios, cavidad oral y faringe	1	10	1%	0	0	0%	1	8	1%
Laringe	1	10	1%	0	0	0%	1	8	1%
Linfoma de Hodgkin	1	10	1%	0	0	0%	1	8	1%
Vesícula biliar	1	10	1%	0	0	0%	1	8	1%
Tiroides	0	0	0%	1	51	9%	1	8	1%
Útero	0	0	0%	1	51	9%	1	8	1%

Diana E. Castilla Perera y cols. Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general

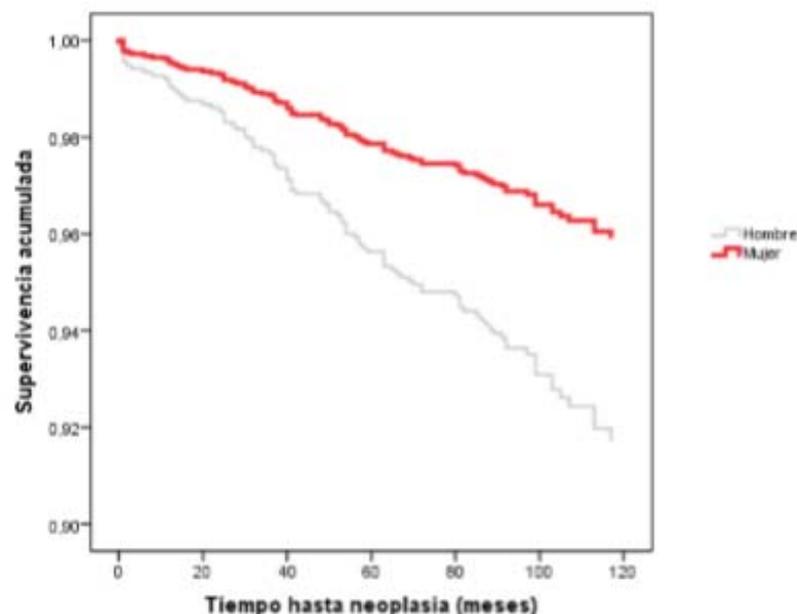
Tabla 4. Tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo (método indirecto)

Tramo edad	Hombres			Mujeres			Total		
	Eventos observados	Eventos Esperados	RME	Eventos observados	Eventos esperados	RME	Eventos observados	Eventos esperados	RME
18-24	0	0,0226	0	0	0	0	0	0,0226	0
25-29	0	0,0754	0	0	0,0036	0	0	0,0754	0
30-34	0	0,2638	0	0	0,0221	0	0	0,2859	0
35-39	0	0,6128	0	0	0,0543	0	0	0,6671	0
40-44	3	1,4564	2,0599	0	0,1707	0	3	1,6271	1,8438
45-49	4	3,6817	1,0865	2	0,5948	3,3623	6	4,2765	1,403
50-54	10	7,5122	1,3312	1	0,9826	1,0177	11	8,4948	1,2949
55-59	21	13,96	1,5043	2	1,7196	1,163	23	15,6797	1,4669
60-64	16	15,4983	1,0324	3	2,0825	1,4406	19	17,5808	1,0807
65-69	15	11,8726	1,2634	2	1,8824	1,0624	17	13,7551	1,2359
70-74	8	10,2967	0,7769	0	2,2522	0	8	12,5489	0,6375
75-79	4	8,5651	0,467	1	1,3141	0,761	5	9,8792	0,5061
80-84	1	4,0335	0,2479	0	1,1114	0	1	5,1448	0,1944
>85	1	0,4491	2,2269	0	0	0	1	0,4491	2,2269
	83	78,3	1,06 (IC 95%: 0,84-1,32)	11	12,19	0,9 (IC 95%: 0,50-1,63)	94	90,491	1,04 (IC 95%: 0,72-1,26)

Tabla 5. Regresión de Cox (ajustado por edad y sexo)

Variable	OR	Sig.	IC 95%	
Edad	1,04	<0,001	1,03	1,06
Sexo (Hombre)	1,73	0,047	1,02	2,95
IAH	1,01	0,099	0,99	1,013
SASH grave	1,35	0,089	0,95	1,93

Gráfico 1. Variable sexo



Diana E. Castilla Perera y cols. Estudio comparativo de la tasa de incidencia de cáncer entre pacientes con Síndrome de Apneas-Hipoapneas durante el Sueño y la población general

Gráfico 2. Variable gravedad (IAH ≥ 30)

