



**universidad
de león**

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DE LA CARGA FAMILIAR Y DE LOS HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS
SOBRE EL DESARROLLO DE PÓLIPOS ADENOMATOSOS Y CÁNCER
COLORRECTAL: ESTUDIO PROSPECTIVO EN EL ÁREA SANITARIA DE LEÓN.**

Autor: Begoña Carmen Álvarez Cuenllas.

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Tutora: Irene Crespo Gómez.

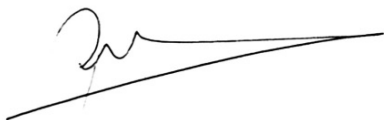
Directores: Santiago Vivas Alegre y Rubén Díez Rodríguez.

León, 2023

D. Rubén Díez Rodríguez y D. Santiago Vivas Alegre.

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“IMPACTO DE LA CARGA FAMILIAR Y DE LOS HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS SOBRE EL DESARROLLO DE PÓLIPOS ADENOMATOSOS Y CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIO PROSPECTIVO EN EL ÁREA SANITARIA DE LEÓN.”** ha sido realizado por Dña. Begoña Carmen Álvarez Cuenllas bajo nuestra dirección, está finalizado y reúne las condiciones para ser presentado como memoria para optar al grado de Doctor.



Fdo. Dr. Rubén Díez Rodríguez



Dr. Santiago Vivas Alegre

AGRADECIMIENTOS

A Santiago Vivas por tu paciencia y tu ayuda para darme la oportunidad de ver finalizado este trabajo manteniendo siempre ese punto de humor que te caracteriza dentro y fuera de la consulta.

A Rubén Díez, por ser ejemplo desde el inicio como residente y más tarde como adjunto. Por tu ayuda con la estadística y cada una de tus correcciones.

A José Luís Olcoz por ser parte importante en los inicios, por transmitir esas ideas peregrinas y propuestas de trabajos que alguna vez llegaron a ver la luz y por enseñarme que el gusto por la medicina no se pierde con la edad.

A Francisco Jorquera por dar continuidad al servicio y ayudarme a enfocarme en lo que más me gustaba cuando tuve la oportunidad.

A Luis Vaquero y Marcos Jiménez por su amistad dentro y fuera de las paredes del hospital.

A mi madre, por su apoyo incondicional, su buen carácter y esa forma de hacerlo todo fácil. A mi padre por trasmitirme su ejemplo fuera de la medicina, su genio y su valentía. Ambos me habéis dado la oportunidad de haber encauzado mi vida a donde yo he querido sin limitaciones y os estoy muy agradecida por ello. Aunque hoy me faltéis no hay día que no os sienta cerca. Espero que os sintáis orgullosos.

A Marta, esa hermana pequeña con la que me he peleado cientos de veces y a la que quiero a mi lado siempre.

A Roberto, quien conoce lo mejor y peor de mí y aun así sigue acompañándome día a día. Gracias por ser esa parte opuesta a la mía que me complementa y por involucrarte en cada una de mis ideas, la última, la oportunidad de formar nuestra familia, numerosa ya.

A Manuel, por ser mi “ojito” derecho, por tu bondad, por tu inocencia y por tu amor propio.

A Alonso, por llegar en el momento justo para ponerlo todo “patas arriba”, por tu ritmo incansable, por tus locuras y picardía.

A Pelayo, por todo lo bueno que descubriremos contigo que aún está por llegar.

RESUMEN:

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor muy frecuente en términos de incidencia y mortalidad. Dentro de su patogenia multifactorial, las formas hereditarias de CCR constituyen el 3% del total de casos de CCR. Sin embargo, hasta el 30% de los diagnósticos implican agregación familiar (CCR familiar). Mientras que la edad y el sexo masculino son factores no modificables que aumentan su riesgo otros factores asociados con el estilo de vida pueden tener un papel causante o protector frente a este tumor con resultados discordantes en la literatura publicada.

Objetivos: Analizar la patología encontrada en pacientes con AF de CCR asintomáticos en relación con edad, sexo, grado de parentesco y edad del familiar afecto. Comparar estos datos con la patología hallada en función de los hábitos tóxicos, diversos aspectos higiénico-dietéticos y fármacos.

Valorar los motivos de petición de las colonoscopias de nuestra unidad y su correlación con los hallazgos patológicos.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo, con pacientes que acuden a la realización ambulatoria de una colonoscopia. Mediante formulario autoadministrado se recogieron datos sociodemográficos, higiénico-dietéticos, fármacos y AF de CCR u otros tumores. Posteriormente a la realización de la prueba se recogieron los hallazgos encontrados clasificándolos como colonoscopia normal, adenomas, adenomas de alto riesgo (AAR) y CCR.

Se realizó un análisis univariante y posteriormente multivariante de regresión para estudiar la influencia de la dieta, los hábitos tóxicos y fármacos con la presencia de lesiones.

Resultados: Se recogieron datos de 2.763 pacientes con edad media de 61.21 (14.80) años, de ellos 50.1% varones. Tras excluir aquellos que ya se habían sometido a colonoscopias previas tenemos un total de 1390 pacientes con una edad media de 57.88 (15.17) años, de ellos el 47,8% varones. Se diagnosticó CCR en el 5% de los pacientes y adenomas en el 20.4% (9.4% AAR).

El hallazgo de pólipos y AAR fue más frecuente en varones (26.9% vs 14.5% y 12.6 vs 6.3% respectivamente; $p < 0.001$). La edad media fue significativamente superior en los pacientes que presentaban adenomas (56.51 vs 63.22 años; $p < 0.001$).

La presencia de AF de primer grado (23.9% vs 18.8%; $p = 0.03$), el consumo diario de carnes procesadas (6.7% vs 2.9%; $p = 0.02$) y el consumo diario de alcohol frente al consumo ocasional y los abstemios (32% vs 20% vs 18.6%; $p = 0.002$) incrementaron el riesgo de adenomas.

El consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) y estatinas mostró un mayor riesgo de adenomas (27.4% vs 19.6%; $p = 0.03$ y 28.2% vs 17.6%; $p < 0.001$) respectivamente, así como de AAR (15.8% vs 8.6%; $p = 0.01$) para el AAS y (14.2% vs 7.6%; $p < 0.001$) para estatinas. Otros antiagregantes se relacionaron con un mayor riesgo de adenomas (35.5% vs 20.1%; $p = 0.04$) y CCR (16.1% vs 4.8%; $p = 0.01$).

Solo la rectorragia (OR=2.09; IC95%=1.26-3.46; $p = 0.005$) y la anemia (OR=4.14 IC95%=2.37-7.24; $p < 0.001$) tuvieron un valor predictivo para el diagnóstico de CCR.

Conclusiones: La edad avanzada es factor de riesgo para adenomas, AAR y CCR. El sexo masculino se ha asociado a adenomas y AAR. Otros factores dietéticos asociados a la presencia de adenomas son el consumo de carnes rojas y procesadas y la ingesta de alcohol. Los AF de CCR de primer grado y fármacos como AAS, otros antiagregantes y estatinas han mostrado relación con un mayor riesgo de lesiones en la colonoscopia.

ABSTRACT:

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a very common tumor in terms of incidence and mortality. Within its multifactorial pathogenesis, hereditary forms of CRC represent 3% of all CRC cases. However, up to 30% of diagnoses imply familial aggregation (familial CRC). While age and male sex are non-modifiable factors that increase risk, other factors associated with lifestyle may have a causative or protective role against this tumor, with contradictory results in the published literature.

Backgrounds and Aims: Analyze the pathology found in asymptomatic CRC family background patients regarding to age, sex, degree of relationship and age of the affected relative. Compare these data with the pathology found based on toxic habits, various hygienic-dietary aspects, and drugs. Assess the reasons for requesting colonoscopies in our unit and their correlation with pathological findings.

Methods: A descriptive, prospective study with patients who attended an outpatient colonoscopy was developed. Using a self-administered form, sociodemographic, hygienic-dietary, drug, and family background data on CRC or other tumors were collected. After performing the test, the findings we collected and classified as normal colonoscopy, adenomas, high-risk adenomas (HAR) or CRC.

A univariate analysis and later on multivariate regression were performed to assess the influence of diet, toxic habits and drugs and the presence of lesions.

Results: Data were collected from 2.763 patients with a mean age of 61.21 (14.80) years, 50.1% of them male. After excluding those who had already undergone previous colonoscopies, we have a total of 1,390 patients with a mean age of 57.88 (15.17) years, 47.8% of them male. CRC was diagnosed in 5% of the patients and adenomas in 20.4% (9.4% HAR).

The finding of polyps and HAR was more frequent in males (26.9% vs 14.5% and 12.6 vs 6.3% respectively; $p < 0.001$). The mean age was significantly higher in patients with adenomas (56.51 vs 63.22 years; $p < 0.001$).

The presence of first-degree family backgrounds (23.9% vs 18.8%; $p = 0.03$), daily consumption of processed meats (6.7% vs 2.9%; $p = 0.02$) and daily alcohol consumption versus occasional consumption and teetotaler (32% vs 20% vs 18.6%; $p = 0.002$) increased the risk of adenomas.

The consumption of acetylsalicylic acid (ASA) and statins showed an increased risk of adenomas (27.4% vs 19.6%; $p = 0.03$ and 28.2% vs 17.6%; $p < 0.001$) respectively, as well as HAR (15.8% vs 8.6%; $p = 0.01$) for ASA and (14.2% vs 7.6%; $p < 0.001$) for statins. Other antiaggregants were associated with a higher risk of adenomas (35.5% vs 20.1%; $p = 0.04$) and CRC (16.1% vs 4.8%; $p = 0.01$).

Only rectal bleeding (OR=2.09 IC95%=1.26-3.46; p = 0.005) and anemia (OR=4.14 IC95%=2.37-7.24; p<0.001) had a predictive value for the diagnosis of CRC.

Conclusions: Advanced age is a risk factor for adenomas, HRA and CRC. The male sex has been associated with adenomas and HRA. Other dietary factors associated with the presence of adenomas are the consumption of red and processed meat and alcohol intake. Family background for first-degree CRC and drugs such as ASA, other antiplatelet agents, and statins have shown to be associated with an increased risk of colonoscopy lesions.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y SIGLAS	5
LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	7
TEXTO	
1. Introducción	15
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	93
3. Pacientes y métodos	99
4. Resultados	110
5. Discusión	179
6. Conclusiones	200
BIBLIOGRAFÍA	202
ANEXOS	220

ÍNDICE DETALLADO

ABREVIATURAS Y SIGLAS	5
LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	7
TEXTO	
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. EL CÁNCER COLORRECTAL	15
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	15
1.3. ETIOLOGÍA	22
1.3.1.FACTORES AMBIENTALES	22
1.3.2.FACTORES GENÉTICOS	36
1.3.3.OTROS FACTORES ASOCIADOS	54
1.4. PATOGENIA	56
1.4.1.SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA	57
1.4.2.INESTABILIDAD CROMOSÓMICA	58
1.4.3.INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES	58
1.4.4.VÍA SERRADA	60
1.4.5.OTRAS VÍAS	61
1.4.6.CMS: SUBTIPOS MOLECULARES DE CONSENSO	61
1.5. CLÍNICA	63
1.6. DIAGNÓSTICO	66
1.6.1.COLONOSCOPIA	67
1.6.2.COLONOSCOPIA VIRTUAL	71
1.6.3.PRUEBAS DE IMAGEN	72
1.6.4.PRUEBAS DE LABORATORIO	74
1.6.5.PRUEBAS HISTOLÓGICAS	75
1.7. ESTADIAJE	75
1.8. PÓLIPOS COLÓNICOS	77
1.8.1.CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICAS DE LOS PÓLIPOS	78
1.8.2.CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE SU HISTOLOGÍA	79
1.8.3.CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA DISPLASIA	81
1.9. PAPEL DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES	83
1.9.1.RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS	83
1.9.2.INDICACIONES DETERMINADAS EN LAS GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CCR	87
1.10.CRIBADO POBLACIONAL	89

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	93
3. OBJETIVOS	96
4. PACIENTES Y MÉTODO	99
4.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	99
4.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN	100
4.3. METODOLOGÍA	100
4.4. VARIABLES CLÍNICAS	103
4.5. GRUPOS DE TRABAJO	106
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	107
5. RESULTADOS	110
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	110
5.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	110
5.1.2. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS	112
5.1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES	113
5.1.4. PATOLOGÍA ENCONTRADA	115
5.1.4.1. PÓLIPOS ADENOMATOSOS	116
5.1.4.2. TUMORES	118
5.2. RELACIÓN DE LOS DISTINTOS FACTORES ESTUDIADOS EN EL TOTAL DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO: GRUPO I	121
5.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES Y MOTIVO DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA	121
5.2.2. HÁBITOS DIETÉTICOS Y TOMA DE FÁRMACOS	124
5.2.3. RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS HÁBITOS DIETÉTICOS	125
5.2.4. DIFERENCIAS EN LOS HÁBITOS DIETÉTICOS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO	128
5.2.5. RELACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA	132
5.2.6. RELACIÓN ENTRE LOS FÁRMACOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA	134
5.2.7. RELACIÓN DE LA EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES	137
5.2.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	140
5.3. RELACIÓN DE LOS DISTINTOS FACTORES ESTUDIADOS EN LOS PACIENTES QUE SE SOMETÍAN A SU PRIMERA COLONOSCOPIA: GRUPO II	142

5.3.1.DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES Y MOTIVO DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA	143
5.3.2.HÁBITOS DIETÉTICOS Y TOMA DE FÁRMACOS	145
5.3.3.RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS HÁBITOS DIETÉTICOS	146
5.3.4.DIFERENCIAS EN LOS FÁRMACOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD	149
5.3.5.DIFERENCIAS EN LOS HÁBITOS DIETÉTICOS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO	150
5.3.6.RELACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA	153
5.3.7.RELACIÓN DE LA EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES	156
5.3.8.ANÁLISIS MULTIVARIANTE	163
5.4. RELACIÓN ENTRE LOS MOTIVOS DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA Y LA PATOLOGÍA HALLADA: GRUPO III	165
5.4.1.ANÁLISIS DESCRIPTIVO	165
5.4.2.PATOLOGÍA	168
5.4.3.SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LOS DIFERENTES SÍNTOMAS	170
5.4.4.ADENOMAS	172
5.4.5.ADENOMAS DE ALTO RIESGO	173
5.4.6.CÁNCER COLORRECTAL	174
6. DISCUSIÓN	179
6.1. ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO	179
6.2. EDAD Y SEXO	181
6.3. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS	183
6.4. HÁBITOS TÓXICOS	189
6.5. PAPEL DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES	190
6.6. FÁRMACOS	193
6.7. VALOR DE LOS SÍNTOMAS PARA LA DETECCIÓN DE PATOLOGÍA EN LA COLONOSCOPIA	194
6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	197
6.9. OPCIONES PARA ESTUDIOS FUTUROS	198
7. CONCLUSIONES	200
8. BIBLIOGRAFÍA	203
9. ANEXOS	220

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAS: Ácido acetil salicílico.
ACO: Anticonceptivos orales.
AF: Antecedentes familiares.
AIAR: Anastomosis Ileoanal con Reservorio.
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
AIR: Anastomosis Ileorrectal.
ASA: Acetylsalicylic acid
ASL: Área Sanitaria de León.
CAULE: Complejo Asistencial Universitario de León.
CIN: Inestabilidad cromosómica.
CMS: Subtipos moleculares de consenso.
CCR: Cáncer colorrectal.
DAG: Displasia de alto grado.
DBG: Displasia de bajo grado.
DEXA: Absorciometría de rayos X de energía dual.
DM: Diabetes Mellitus.
E: Especificidad.
ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy.
FPG: Familiar de primer grado.
HBPM: Heparina de bajo peso molecular.
IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertasa de Angiotensina II.
IGF: Factor de crecimiento insulínico.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
MAPA: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
MSI: Inestabilidad de microsatélites.
NBI: Narrow Band Imaging.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar.
PAFa: Poliposis Adenomatosa Familiar atenuada.
PAM: Poliposis Adenomatosa asociada al gen MUTYH.
PJ: Poliposis Juvenil.
RHT: Registro Hospitalario de Tumores.
RM: Resonancia magnética.
RR: Riesgo Relativo.

S: Sensibilidad.

SEED: Sociedad Española de Endoscopia Digestiva.

SOH: Sangre oculta en heces.

SPJ: Síndrome de Peutz-Jeghers.

SPS: Síndrome de Poliposis Serrada.

TC: Tomografía computerizada.

THS: Terapia hormonal sustitutiva.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar.

Tabla 2. Criterios de Ámsterdam II.

Tabla 3. Criterios de Bethesda.

Tabla 4. Criterios para proceder según guía NICE.

Tabla 5. Escala de Boston.

Tabla 6. Estadificación TNM del CCR. AJCC UICC 2018.

Tabla 7. Grupos según estadio pronóstico.

Tabla 8. Patrones de Kudo.

Tabla 9. Dieta recomendada para la preparación de la colonoscopia.

Tabla 10: Fármacos que tomaba la población del estudio de forma basal.

Tabla 11: Distribución de los sujetos (%) en cuanto a sus hábitos higiénico-dietéticos (Estudio descriptivo).

Tabla 12: Patología hallada en las colonoscopias (Estudio descriptivo).

Tabla 13: Distribución en cuanto al número de pólipos y sus características histológicas (Estudio descriptivo).

Tabla 14: Distribución en cuanto al número de pólipos y sus características histológicas tras excluir pacientes con EII o CCR (Estudio descriptivo).

Tabla 15: Distribución de los tumores según la presencia de depósitos tumorales o la invasión linfática, venosa y perineural (Estudio descriptivo).

Tabla 16: Distribución de mutaciones encontradas en los tumores por inmunohistoquímica (Estudio descriptivo).

Tabla 17: Porcentajes según distribución de la población en función de los hábitos higiénico-dietéticos (Grupo I).

Tabla 18: Distribución de los fármacos habituales que consumían los sujetos de este subgrupo del estudio (Grupo I).

Tabla 19: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo I).

Tabla 20: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo I).

Tabla 21: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo I).

Tabla 22. Porcentajes según distribución de la población en función de los hábitos higiénico-dietéticos (Grupo II).

Tabla 23: Distribución de los fármacos habituales que consumían los sujetos de este subgrupo del estudio (Grupo II).

Tabla 24: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo II).

Tabla 25: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo II).

Tabla 26: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo II).

Tabla 27: Datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes síntomas analizados para la detección de pólipos, AAR y CCR.

Tabla 28: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo III).

Tabla 29: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo III).

Tabla 30: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo III).

Tabla 31: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo III).

Tabla 32: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo III).

Tabla 33: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo III).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasas de incidencia de CCR estandarizadas por edad a nivel mundial en 2018 para ambos sexos y todas las edades.

Figura 2: Tasas de incidencia de CCR estandarizadas por edad y sexo en diferentes áreas geográficas.

Figura 3: Tasas de mortalidad de CCR estandarizadas por edad a nivel mundial en 2018 para ambos sexos y todas las edades.

Figura 4: Distribución de tumores colorrectales según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

Figura 5: Distribución de tumores colónicos según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

Figura 6: Distribución de tumores rectales según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

Figura 7: Evolución en el diagnóstico por grupos de edad en el período 2004-2015. Sexo masculino.

Figura 8: Evolución en el diagnóstico por grupos de edad en el período 2004-2015. Sexo femenino.

Figura 9: Distribución provincial del CCR en el ASL.

Figura 10: Mecanismos relacionados con la dieta, la obesidad y el sedentarismo que contribuyen al CCR mediados por la insulina.

Figura 11: Mecanismos inflamatorios que intervienen en el CCR relacionados con la dieta, el estilo de vida y los fármacos.

Figura 12: Modelo de Vogelstein de carcinogénesis colónica.

Figura 13: Resumen de las vías de la carcinogénesis que se inician con la activación de la vía Wnt o BRAF.

Figura 14: Clasificación de Paris.

Figura 15: Esquema del cribado a familiares vigente cuando se realizó el estudio.

Figura 16: Seguimiento de los pólipos colónicos en la población general.

Figura 17: Esquema de cribado vigente con las guías actualizadas.

Figura 18: Distribución de los pacientes por sexo (Estudio descriptivo).

Figura 19: Distribución de los pacientes por percentiles de edad (Estudio descriptivo).

Figura 20: Distribución según motivo de petición (Estudio descriptivo).

Figura 21: Distribución del intervalo de tiempo en cuanto a la realización de la colonoscopia (a) y número de procedimientos llevados a cabo por paciente (b) (Estudio descriptivo).

Figura 22: Distribución según el número de familiares afectos (Estudio descriptivo).

Figura 23: Distribución según el número de familiares de primer grado afectos (Estudio descriptivo).

Figura 24: Distribución según el número de familiares de segundo grado afectos (Estudio descriptivo).

Figura 25: Distribución según el número de familiares de tercer grado afectos (Estudio descriptivo).

Figura 26: Distribución del intervalo de tiempo en cuanto a la realización de la colonoscopia (a) y número de procedimientos llevados a cabo (b) en los pacientes en los que hallaron pólipos (Estudio descriptivo).

Figura 27: Localización de los tumores (Estudio descriptivo).

Figura 28: Motivo de petición (Estudio descriptivo).

Figura 29: Grado de extensión local (T) n = 76 (Estudio descriptivo).

Figura 30: Grado de extensión ganglionar (N) n = 74 (Estudio descriptivo).

Figura 31: Diseminación a distancia (M) n= 85 (Estudio descriptivo).

Figura 32: Grado de diferenciación histológico (G) n = 69 (Estudio descriptivo).

Figura 33: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo I).

Figura 34: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo I).

Figura 35: Presencia de colonoscopias previas (Grupo I).

Figura 36: Distribución según la presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Grupo I).

Figura 37: Distribución según motivo de petición (Grupo I).

Figura 38: Consumo de fruta y relación con la edad (Grupo I).

Figura 39: Consumo de verdura y relación con la edad (Grupo I).

Figura 40: Consumo de ahumados y relación con la edad (Grupo I).

Figura 41: Consumo de alcohol y relación con la edad (Grupo I).

Figura 42: Consumo de tabaco y relación con la edad (Grupo I).

Figura 43: Consumo de fármacos y relación con la edad (Grupo I).

Figura 44: Relación entre el sexo y el consumo de fruta (Grupo I).

Figura 45: Relación entre el sexo y el consumo de verdura (Grupo I).

Figura 46: Relación entre el sexo y el consumo de ahumados (Grupo I).

Figura 47: Relación entre el sexo y el consumo de alcohol (Grupo I).

Figura 48: Relación entre el sexo y el consumo de tabaco (Grupo I).

Figura 49: Consumo de fármacos y relación con el sexo (Grupo I).

Figura 50: Relación entre la patología encontrada y el consumo de fruta (Grupo I).

Figura 51: Relación entre la patología encontrada y el consumo de verdura (Grupo I).

Figura 52: Relación entre la patología encontrada y el consumo de ahumados (Grupo I).

Figura 53: Patología hallada en función del consumo de ácido acetilsalicílico (Grupo I).

Figura 54: Patología hallada en función del consumo de otros antiagregantes (Grupo I).

Figura 55: Patología hallada en función del consumo de estatinas (Grupo I).

Figura 56: Patología hallada en función del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Grupo I).

Figura 57: Patología hallada en función de la edad (Grupo I).

Figura 58: Patología hallada en función del sexo (Grupo I).

Figura 59: Patología hallada en función del consumo de tabaco (Grupo I).

Figura 60: Patología hallada en función del consumo de alcohol (Grupo I).

Figura 61: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo I).

Figura 62: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado (Grupo I).

Figura 63: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo II).

Figura 64: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo II).

Figura 65: Distribución según motivo de petición (Grupo II).

Figura 66: Patología hallada en las colonoscopias (Grupo II).

Figura 67: Distribución según los antecedentes familiares (Grupo II).

Figura 68: Consumo de fruta y relación con la edad (Grupo II).

Figura 69: Consumo de verdura y relación con la edad (Grupo II).

Figura 70: Consumo de ahumados y relación con la edad (Grupo II).

Figura 71: Consumo de alcohol y relación con la edad (Grupo II).

Figura 72: Consumo de tabaco y relación con la edad (Grupo II).

Figura 73: Consumo de fármacos y relación con la edad (Grupo II).

Figura 74: Relación entre el sexo y el consumo de fruta (Grupo II).

Figura 75: Relación entre el sexo y el consumo de verdura (Grupo II).

Figura 76: Relación entre el sexo y el consumo de ahumados (Grupo II).

Figura 77: Relación entre el sexo y el consumo de alcohol (Grupo II).

Figura 78: Relación entre el sexo y el consumo de tabaco (Grupo II).

Figura 79: Consumo de fármacos y relación con el sexo (Grupo II).

Figura 80: Relación entre la patología encontrada y el consumo de fruta (Grupo II).

Figura 81: Relación entre la patología encontrada y el consumo de verdura (Grupo II).

Figura 82: Relación entre la patología encontrada y el consumo de ahumados (Grupo II).

Figura 83: Patología hallada en función del consumo de ácido acetilsalicílico (Grupo II).

Figura 84: Patología hallada en función del consumo de otros antiagregantes (Grupo II).

Figura 85: Patología hallada en función del consumo de estatinas (Grupo II).

Figura 86: Patología hallada en función del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Grupo II).

Figura 87: Patología hallada en función de la edad (Grupo II).

Figura 88: Patología hallada en función del sexo (Grupo II).

Figura 89: Patología hallada en función del consumo de tabaco (Grupo II).

Figura 90: Patología hallada en función del consumo de alcohol (Grupo II).

Figura 91: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo II).

Figura 92: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado (Grupo II).

Figura 93: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado > 60 años (Grupo II).

Figura 94: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo III).

Figura 95: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo III).

Figura 96: Distribución según motivo de petición (Grupo III).

Figura 97: Distribución según los antecedentes familiares (Grupo III).

Figura 98: Distribución en cuanto al motivo de petición de la prueba atendiendo a la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo III).

Figura 99: Distribución según la patología hallada (Grupo III).

Figura 100: Distribución según la anatomía patológica de los pólipos (Grupo III).

Figura 101: Distribución según el grado de displasia (Grupo III).

Figura 102: Distribución según el tamaño de los pólipos (Grupo III).

Figura 103: Distribución según el número de los pólipos (Grupo III).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad que engloba los tumores localizados en el intestino grueso; tanto colon como área rectal, codificados en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) bajo los epígrafes C18 (colon), C19 (unión rectosigmoidea) y C20 (recto) en su décima versión.¹

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más frecuente a nivel mundial con 1.849.518 casos registrados en el año 2018 (10.2% del total de tumores) por detrás del cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. Su distribución no es homogénea, predominando tasas más elevadas de incidencia y prevalencia en países desarrollados como EE. UU., Australia, Nueva Zelanda y Europa Occidental. Las tasas más bajas se recogen en África y Sur y Centro de Asia. (Figura 1) La incidencia es mayor en hombres a razón de 1,4:1. (Figura 2).²

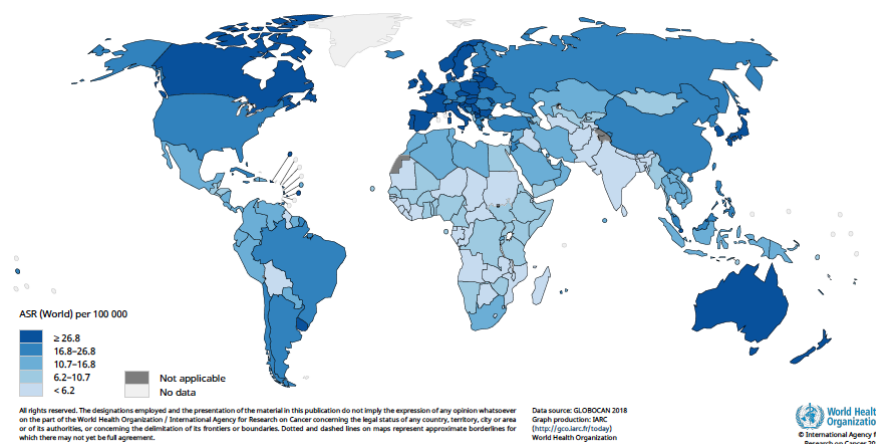


Figura 1: Tasas de incidencia de CCR estandarizadas por edad a nivel mundial en 2018 para ambos sexos y todas las edades.

En España el cáncer colorrectal (CCR) fue el tumor más frecuente en el año 2019 con 44.937 casos nuevos diagnosticados según el Instituto Nacional de Estadística (INE). Si estratificamos en función del sexo ocupa el segundo lugar tanto en hombres como en mujeres por detrás del cáncer de próstata y mama respectivamente.³

En cuanto a mortalidad representa el segundo tumor con más fallecimientos a nivel mundial (880.792 casos registrados en el año 2018 que representan un 9,2% del total de fallecimientos por cáncer) sólo por detrás del cáncer de pulmón. La distribución mundial de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad se representa en la figura 3.²

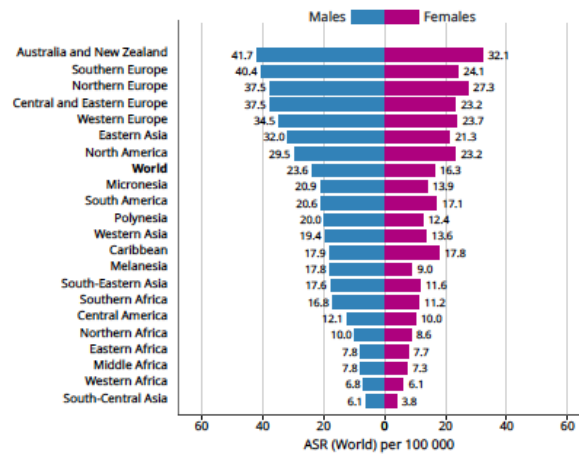


Figura 2: Tasas de incidencia de CCR estandarizadas por edad y sexo en diferentes áreas geográficas.

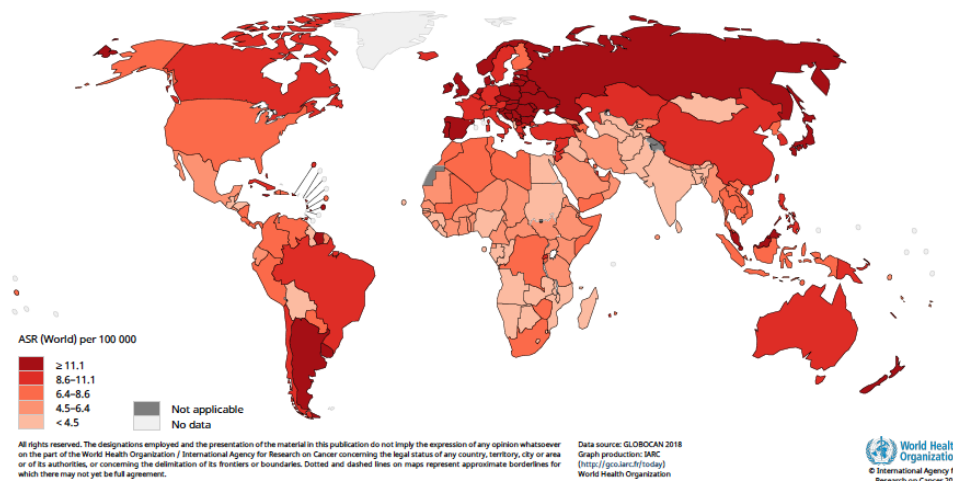


Figura 3: Tasas de mortalidad de CCR estandarizadas por edad a nivel mundial en 2018 para ambos sexos y todas las edades.

A nivel nacional se mantiene como segundo tumor responsable de mayor número de muertes en ambos sexos con una reducción del 2.4% respecto al año previo. Entre los varones, los responsables del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En mujeres, ocupa el tercer lugar después del cáncer de mama y de pulmón.³

En el área sanitaria de León (ASL), mostramos los datos publicados por el Registro Hospitalario de Tumores (RHT) del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) vigentes desde el año 1993 que utiliza como fuentes de información el Archivo Central de Historias Clínicas, el Servicio de Archivos y Codificación y los Archivos de Pacientes de los Servicios de Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Anatomía Patológica, y se guía por el Manual de Procedimientos de los Registros Hospitalarios y Tumores de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

Según datos del último RHT llevado a cabo en el CAULE que data del año 2015,⁴ en el ASL el CCR representó el 14.54% del total de tumores registrados situándose como el tumor más frecuente con 438 casos (282 de colon y 156 de recto). Con respecto al año 2014 se detecta un aumento en la incidencia de 68 casos. El paciente más joven es un varón de 42 años y el de más edad, también varón, de 102 años.

En cuanto a las diferencias según el sexo, su incidencia es mayor en varones que en mujeres con 263 casos registrados en varones respecto a 175 casos en mujeres (Razón 1.5:1). En la figura 4 se muestra la evolución en el número de diagnósticos de CCR en el período 2004-2015. En las figuras 5 y 6 se desglosa esta tendencia para las localizaciones de colon y recto respectivamente.

Si diferenciamos su orden de frecuencia por sexos, este tumor es el más frecuente en varones seguido de los tumores de próstata y pulmón con 224 y 179 casos respectivamente documentados en el año 2015. En mujeres es el segundo más frecuente por detrás de los tumores de mama (234 casos recogidos en 2015).

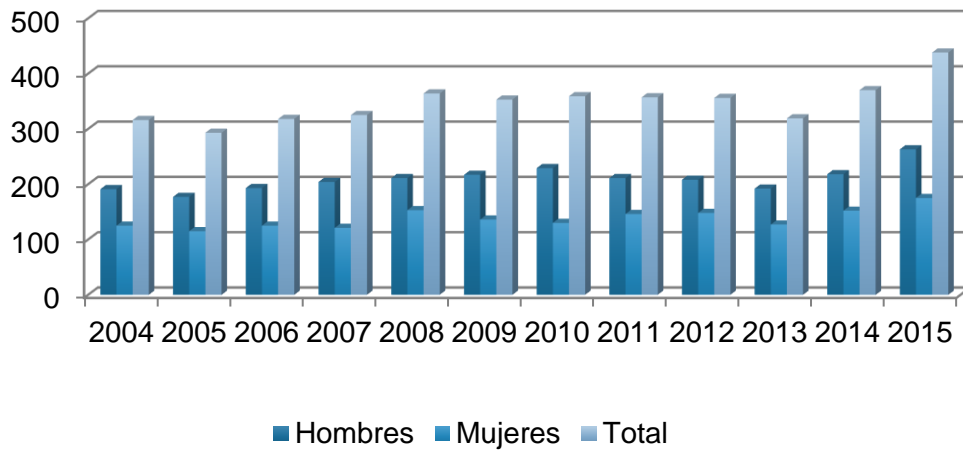


Figura 4: Distribución de tumores colorrectales según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

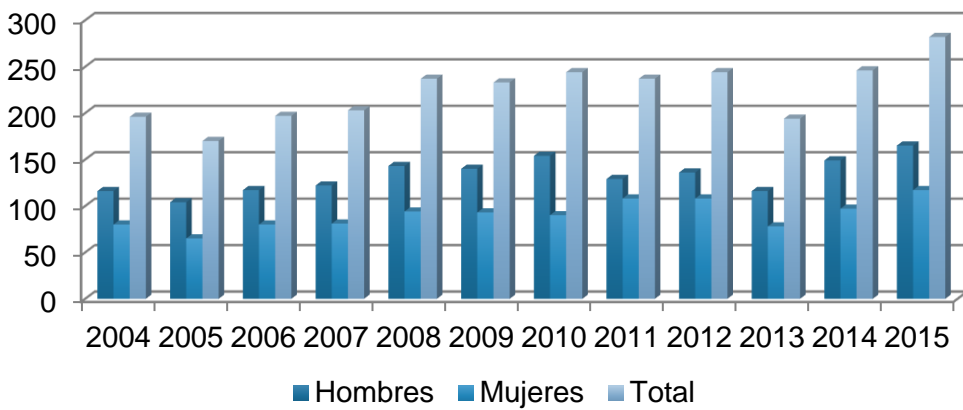


Figura 5: Distribución de tumores colónicos según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

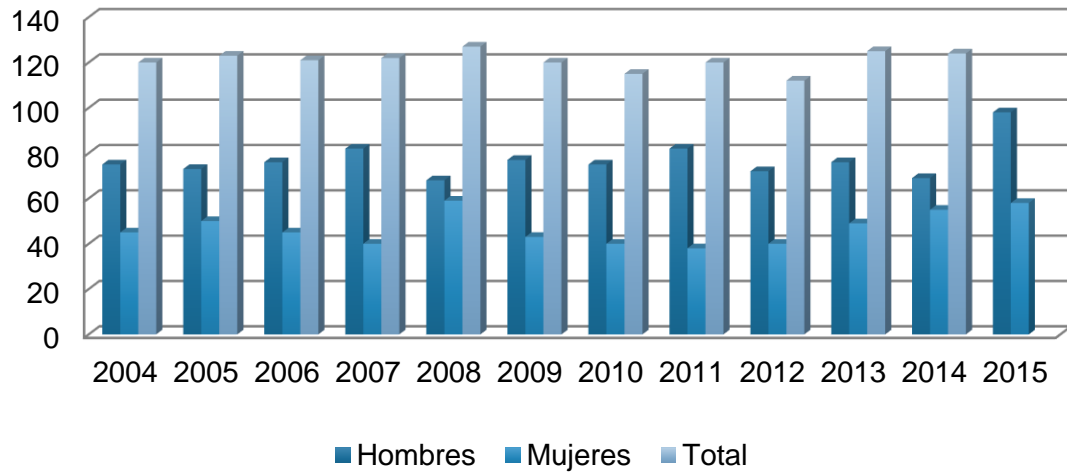


Figura 6: Distribución de tumores rectales según el sexo en el período comprendido desde 2004 a 2015.

Atendiendo a la distribución en cuanto a los grupos de edad se observa un cambio en el pico de incidencia para el año 2015, que se desplaza al intervalo de 60-69 años para ambos sexos tal y como se muestra en las figuras 7 y 8 respectivamente, atribuido al inicio del cribado con sangre oculta en heces (SOH) a finales de 2014 que fue englobando inicialmente el grupo de 65-69 años y en los primeros meses de 2015 ya alcanzó a la séptima década de la vida al completo. Se puede ver como en años anteriores la mayor incidencia de diagnóstico de estos tumores se situaba en el rango de edad de 70-79, 80-89 años. En el año 2015, para varones el rango de edad fue de 42 a 102 años mientras que para el sexo femenino fue de 46 a 94 años.

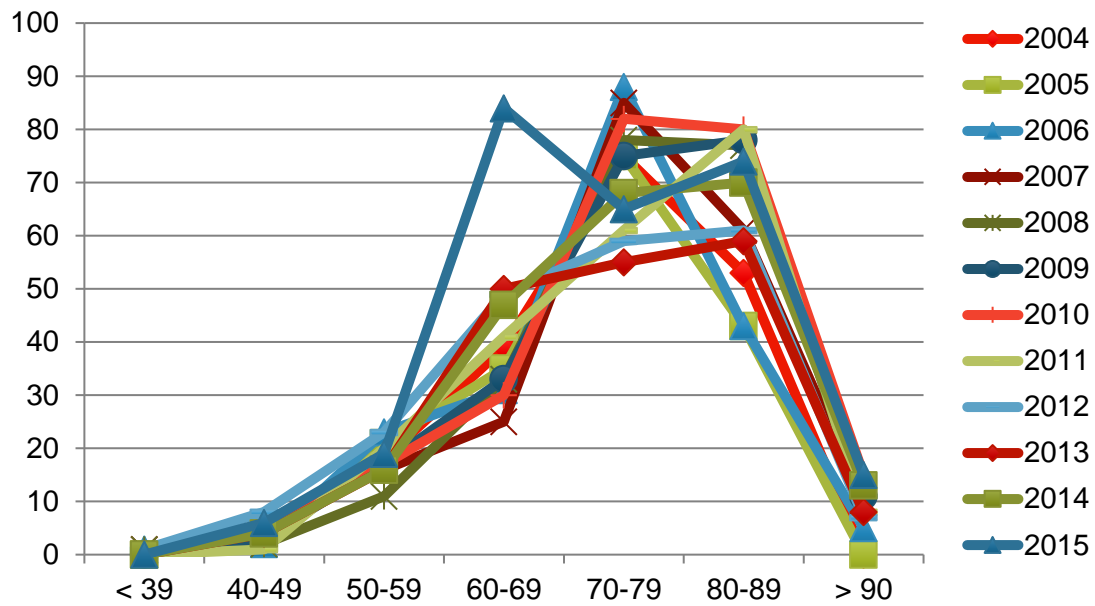


Figura 7: Evolución en el diagnóstico por grupos de edad en el período 2004-2015. Sexo masculino.

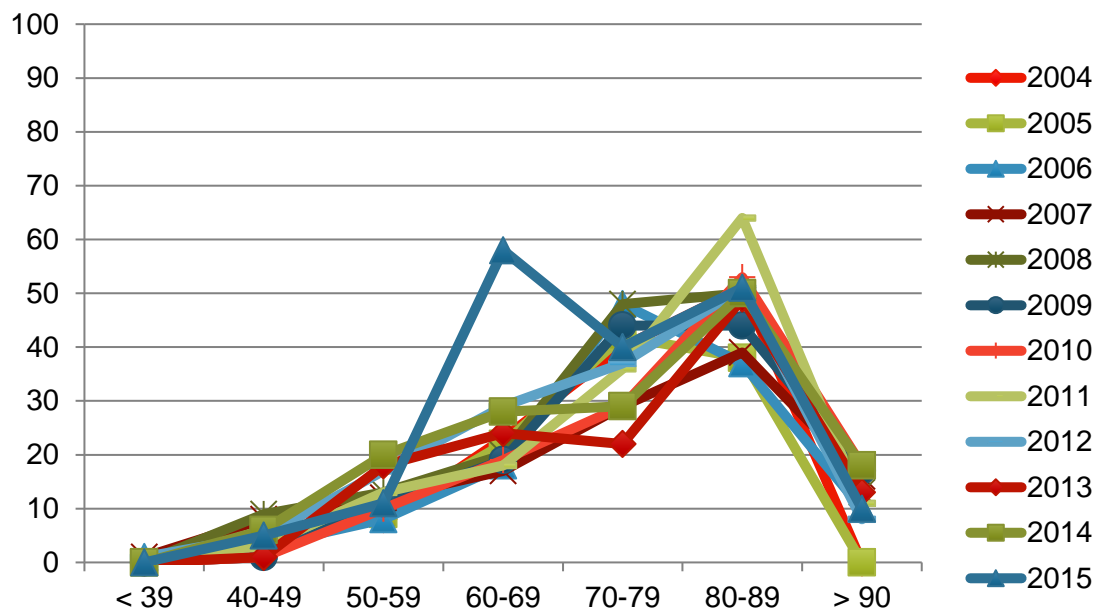


Figura 8: Evolución en el diagnóstico por grupos de edad en el período 2004-2015. Sexo femenino.

Con relación a la distribución de la incidencia en el ASL en áreas más concretas, como se refleja en la figura 9, la zona de montaña presenta incidencias inferiores a las zonas de páramo. En este sentido, dos estudios epidemiológicos^{5,6} corroboran esta tendencia, prestando atención a posibles aspectos diferenciales (aguas de consumo, agregación familiar, dieta, estilos de vida, etc.)

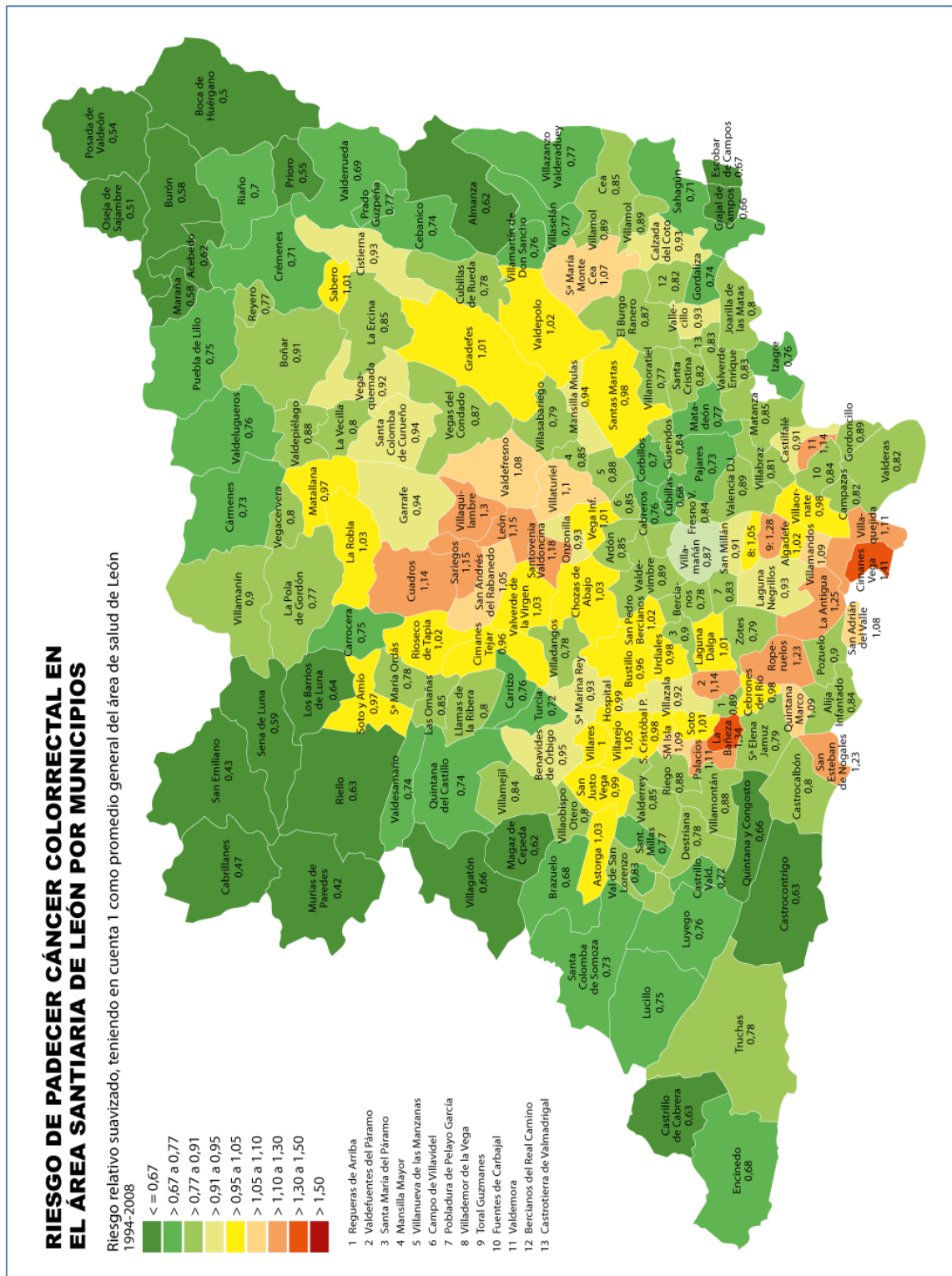


Figura 9: Distribución provincial del CCR en el ASL. Tomado de Martín Sánchez et al.⁶

1.3.ETIOLOGÍA

La etiología del CCR es multifactorial. Está bien documentado que la edad avanzada y el sexo masculino son factores no modificables que aumentan su riesgo. Además, se han estudiado diversos factores que conciernen al estilo de vida como la dieta, el ejercicio físico, el consumo de alcohol y tabaco, etc. que aumentan o reducen su probabilidad. Factores genéticos dentro de los cuales se engloban los síndromes hereditarios, los antecedentes familiares de CCR y los antecedentes personales de pólipos o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) también contribuyen a la aparición de esta neoplasia.

1.3.1. FACTORES AMBIENTALES

En las últimas décadas se ha estudiado el papel de los factores ambientales en la carcinogénesis del CCR. A nivel mundial la mayoría de los casos se siguen diagnosticando en países industrializados, aunque las tasas de incidencia están aumentando en los países menos desarrollados a medida que estos adoptan un estilo de vida más occidental. Esa misma tendencia se observa en los estudios poblacionales o en los estudios realizados con poblaciones migratorias.

1.3.1.1.RAZA

De todos los grupos étnicos en Estados Unidos, se han demostrado tasas de CCR hasta un 20% mayores en afroamericanos comparados con población de raza caucásica.⁷ Además, en este subgrupo las neoplasias aparecen a una edad más temprana con tendencia a localización más proximal.

Estos datos pueden estar en relación con diferencias biológicas en cuanto a la raza, aunque se sospecha que también contribuye un menor acceso de esta población a los recursos médicos conllevando una menor detección de pólipos en estadios precoces.

1.3.1.2.DIETA

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que hay factores alimentarios que contribuyen a la aparición de CCR, pero sólo la ingesta de alcohol en varones y el

consumo de carne roja procesada se han identificado convincentemente como factores de riesgo para la enfermedad.

FRUTAS, VEGETALES Y FIBRA

La hipótesis de que el alto consumo de fibra puede reducir el riesgo de CCR se investiga desde la década de 1970 al estudiar la baja incidencia de CCR en poblaciones africanas que consumen una dieta rica en fibra,⁸ aunque numerosos estudios han probado esta hipótesis, ninguno ha reproducido resultados concluyentes.

La fibra es un material vegetal heterogéneo compuesto por celulosa, hemicelulosa y pectina, que reduce el tiempo de tránsito fecal, diluye y arrastra carcinógenos y mantiene la integridad celular del epitelio colorrectal.⁹ Altera el metabolismo de los ácidos biliares y estimula la fermentación bacteriana anaerobia, lo que aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta tales como acetato, propionato y butirato. Estos ácidos grasos de cadena corta, a su vez, han demostrado disminuir el pH colónico e inhibir la carcinogénesis.¹⁰

Varios estudios tanto de laboratorio como nutricionales y epidemiológicos han identificado un papel de la fibra dietética en la patogénesis del CCR; sin embargo, el grado en que la fibra dietética protege contra el desarrollo de adenomas o CCR es incierto ya que los datos son discordantes. Además, las fuentes dietéticas de fibra varían entre las poblaciones, siendo el consumo de cereales mayor entre las poblaciones europeas y el de frutas y verduras en las cohortes americanas.

Un metaanálisis¹¹ resumió la evidencia prospectiva e informó que por cada aumento de 10 g/día en el consumo de fibra dietética, hubo una reducción significativa en el riesgo de CCR en un 10% con diferencias en cuanto a los grupos de alimentos: mientras que los cereales se asociaron a una protección contra el CCR, la fibra a base de frutas, verduras y legumbres no ofrecía resultados significativos.

En ausencia de datos de que una dieta rica en fibra indique consecuencias adversas, es razonable esta recomendación a la población general, ya que también se ha asociado con mejores resultados de salud en otros ámbitos.¹² A pesar de esta recomendación, el consumo de fibra por parte de la población española es insuficiente según lo recomendado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). La fuente mayoritaria de fibra que consume la población española proviene de forma combinada

de frutas y verduras, seguida de cereales y legumbres con porcentajes de 40.77%, 39.13% y 9.28% respectivamente.¹³

CARNES ROJAS

La carne es una fuente rica de proteínas y, por lo tanto, aminoácidos; también contiene azufre, grasas saturadas y, en el caso de los productos procesados, azufre inorgánico utilizado como conservante. El efecto carcinogénico de la carne roja puede estar directamente relacionado con su composición (nitratos y emulsionantes como hierro, azufre y colina) o con elementos químicos producidos durante el procesamiento y la cocción que conducen a la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos y aminas heterocíclicas con capacidad mutacional y carcinogénica.¹⁴ Las carnes a la parrilla, asadas o fritas pueden inducir estos cambios.

Además, el grupo hemo de la carne promueve la formación de compuestos nitrogenados, induce el estrés oxidativo y la proliferación de las células colónicas. Como las carnes rojas contienen más grupos hemo, el alto consumo de éstas (vaca, cerdo o cordero fundamentalmente) puede aumentar el riesgo de CCR.

En 2020, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras valorar los diferentes estudios que vinculaban la ingesta de carne roja y procesada con el CCR, clasificó el consumo de carne procesada (tocino, salchichas, embutidos, ahumados, salazones, etc.) como carcinógenos del grupo 1 junto con el tabaco y el alcohol. Las carnes rojas (vaca, buey, cerdo, cordero, caballo y cabra) se consideraban como probablemente asociadas clasificándose estos alimentos en el grupo de carcinógenos 2A.¹⁵

Se ha demostrado que una mayor ingesta de carne roja y procesada se ha asociado con una mayor incidencia de CCR y adenomas, particularmente localizados en colon distal y unión recto-sigma. Un metaanálisis reciente indicó que la ingesta de 100 g/día de carne roja y/o procesada se vincula a un riesgo un 20% mayor de desarrollar CCR.¹⁶

El pescado¹⁷ y las aves de corral¹⁸ son fuentes alternativas de proteínas de origen animal que han demostrado reducir el riesgo de CCR y adenomas. Los posibles mecanismos que lo justifican en base a los distintos componentes de grasas y proteínas implican una metilación más eficiente por su alto contenido en metionina o la presencia de PUFA (ácidos grasos omega-3-poliinsaturados).

Las directrices dietéticas nos llevan a apoyar la limitación del consumo de carne procesada contemplando el consumo de carnes rojas una o dos veces por semana como máximo como parte aceptable de una dieta sana y equilibrada.¹²

A pesar de las campañas que promueven hábitos de vida saludables, nuestra comunidad autónoma, hoy en día, sigue siendo la mayor consumidora de estos productos alimentarios según datos avalados por el Informe del Consumo de Alimentos en España¹⁹ que cada año elabora el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA).

CALCIO Y VITAMINA D

El calcio es un nutriente esencial para la salud ósea y dental de las personas. Por su capacidad para unirse a los ácidos biliares y a los ácidos grasos ionizados y formar sustancias saponificadas e insolubles en la luz del colon se ha propuesto que tuviese acciones antineoplásicas reduciendo el riesgo de CCR. Además, reduce de forma directa la proliferación, estimula la diferenciación e induce la apoptosis en la mucosa colónica, evita el daño oxidativo del ADN y modula las vías de señalización celular relacionadas con el CCR. Estos efectos probablemente son mediados por la señalización del receptor de detección de calcio extracelular que contribuye a la integridad de la función de la barrera intestinal y a la homeostasis entre los microorganismos intestinales y la respuesta inmune.

Estudios iniciales²⁰ mostraban una reducción del 70% del riesgo de CCR en sujetos que consumían más calcio comparando la distribución por cuartiles más altos y bajos en lo referente a ingesta de calcio en su población de estudio. Estudios posteriores han mostrado datos poco concluyentes sin claras reducciones en el riesgo de CCR ni en la recurrencia de adenomas en pacientes con polipeptomías previas. Se investigó si una dosis superior a 700-1000 mg/día podría obtener mejores beneficios sin ver incrementos en las cifras de reducción del riesgo por ello.²¹ De esta forma podemos estimular a los pacientes a asegurar un consumo de calcio en este rango por no conllevar efectos secundarios relevantes sin asegurar que pueda derivar en beneficios para disminuir la incidencia de adenomas ni CCR a falta de nuevos estudios.

Desde la década de 1980 se ha propuesto que niveles bajos de vitamina D, como resultado de una exposición limitada a la radiación solar ultravioleta-B, pueden contribuir a un aumento de la mortalidad por CCR entre poblaciones en latitudes meridionales.

Niveles subóptimos de vitamina D se han correlacionado con mayor incidencia de adenomas, CCR y mortalidad.^{22,23}

La vitamina D podría reducir el riesgo de CCR mediante varios mecanismos ya que reduce la proliferación celular, estimula la diferenciación celular y la apoptosis, tiene propiedades antiinflamatorias e inhibe la angiogénesis con mejoras en la capacidad de invasión de los tumores y la posibilidad de metastatizar. Además, actúa como un potente agente inmunomodulador a nivel intestinal. Polimorfismos en el receptor de la vitamina D y el déficit de ésta se han asociado con otras enfermedades como la EII, la inflamación gingival y la enfermedad periodontal.

A pesar de la evidencia epidemiológica convincente, los resultados de los estudios basados en la suplementación de niveles de vitamina D no han mostrado claros datos beneficiosos. Se aconseja que los pacientes alcancen un nivel suficiente de vitamina D para mantener niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D superiores a 36 ng/ml.¹²

ÁCIDO FÓLICO Y OTROS DERIVADOS DE LA VITAMINA B

El folato se ha estudiado como agente preventivo contra el cáncer por su participación en la metilación de genes y en la síntesis del ADN. Además de ser consumido en la dieta puede utilizarse como suplemento dietético en determinadas circunstancias o ser producido por la microbiota intestinal. Se ha correlacionado el déficit de folato con el riesgo de desarrollar adenomas y CCR en diversos estudios que muestran que esta asociación vincula a tumores con hipometilación y mutaciones en p53.²⁴ Sin embargo y en contraposición al papel antineoplásico en los tejidos sanos, el folato puede inducir el crecimiento y la progresión de las neoplasias preexistentes a través de la síntesis de ADN favoreciendo una replicación rápida de las células neoplásicas y la estimulación de las cascadas inflamatorias de respuesta inmunitaria. Dos ensayos controlados^{25,26} en los que participaban pacientes con adenomas colónicos mostraron que la suplementación con ácido fólico no reducía el riesgo de adenomas recurrentes. Además, en uno de estos estudios, los suplementos de ácido fólico se asociaron con un mayor riesgo de tener tres o más adenomas, lo que plantea su acción perjudicial para la formación de adenomas particularmente en individuos con mayor propensión a CCR. Otros estudios no han visto que los suplementos de ácido fólico predispongan a mayor riesgo de adenomas ni CCR lo cual puede explicar un papel dual del folato en los tejidos siendo la duración de la suplementación y el momento en el que se introduce determinante para ese beneficio o perjuicio contra el CCR.

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima que se encarga de descomponer la homocisteína con ayuda del ácido fólico y otras vitaminas del grupo B y transformarla en metionina. Mutaciones en el gen de la MTHFR muestran asociación dependiente del folato con CCR.²⁷

Además del folato (vitamina B9) otras vitaminas de este grupo B como la riboflavina (vitamina B2), la piridoxina (vitamina B6) y la cobalamina (vitamina B12) son esenciales para la metilación, síntesis, estabilidad y reparación del ADN. Sin embargo, los datos relativos a estas otras vitaminas del grupo B son escasos; una mayor ingesta de piridoxina parece asociarse de forma modesta con una disminución del riesgo de CCR, pero los resultados respecto a la vitamina B2 y B12 siguen siendo no concluyentes.

1.3.1.3.ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo establecido y potencialmente modificable para diversos tipos de tumores incluido el CCR, que además complica la evolución y sus tratamientos.

El mecanismo que relaciona el alcohol con la carcinogénesis es aún desconocido. No obstante, está bien estudiada su capacidad para reducir la absorción de folato,²⁸ antagonizar el metabolismo de los grupos metilo promoviendo metilaciones anómalas del ADN y retrasar la reparación de este, suprimir la vigilancia inmune de los tumores, alterar la composición de las sales biliares e inducir al citocromo P-450 en la activación de carcinógenos.

Se ha observado una asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de CCR/adenomas tanto en estudios prospectivos de cohortes como en casos y controles.^{29,30}

1.3.1.4.TABACO

El tabaco contiene una gama de componentes carcinogénicos, incluyendo hidrocarburos polinucleares aromáticos, aminas heterocíclicas, nitrosaminas y aminas aromáticas. los cuales pueden alcanzar la mucosa colónica a través de la circulación sistémica o por la ingesta directa.

Su consumo se ha asociado con una mayor incidencia de adenomas avanzados,³¹ pólipos serrados y CCR, así como con mayores tasas de mortalidad.

Se debe de recomendar el abandono de este hábito en los supervivientes a estos tumores ya que empeora su pronóstico con mayor morbimortalidad.

1.3.1.5.OBESIDAD

Para la determinación de la grasa corporal como marcador del nivel de sobrepeso y obesidad podemos utilizar la DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) o la bioimpedancia. Las ecuaciones antropométricas como el índice de masa corporal (IMC) calculado como el cociente entre el peso corporal en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros es una medida menos precisa de sobrepeso. Otras mediciones como el perímetro abdominal y el índice cintura / cadera proporcionan de forma sencilla una medida de la adiposidad abdominal siendo este último índice el que proporciona una mejor correlación con la grasa intraabdominal.

El patrón de distribución grasa puede tener más valor en su relación con la patogénesis de las diversas comorbilidades de la obesidad. La grasa abdominal visceral representa aproximadamente un 18% del tejido adiposo total; está formado por tejido adiposo tanto mesentérico como omental y ejerce un efecto potente sobre varios aspectos del metabolismo.

Los mecanismos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de CCR no están bien establecidos. No obstante, las propiedades mitogénicas de la insulina, la obesidad relacionada con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada podrían estar implicadas en la patogénesis del CCR (Figura 10).^{12,32}

En la cohorte Framingham³³ se observó un mayor riesgo de CCR en sujetos con un IMC > 30 kg/m², así como una correlación directa con el aumento del perímetro abdominal de forma independiente del IMC.

En el estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)³⁴ el peso y el IMC se asociaron con mayor riesgo de cáncer de colon en varones (RR=1.55; (IC 95%=1.12-2.15) p = 0.006 para el quintil mayor Q5 vs el menor Q1) pero no en

mujeres. Se vio correlación lineal entre el riesgo de cáncer de colon, el perímetro abdominal y el índice cintura / cadera en hombres y en mujeres premenopáusicas pero no en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS). Estos hallazgos no se confirmaron para el cáncer de recto.

Además, la obesidad también parece aumentar la mortalidad por CCR. El exceso de riesgo asociado a la obesidad se reduce después de la cirugía bariátrica aproximando las tasas de CCR a las de la población general durante los 5-6 años siguientes si la pérdida de peso se mantiene.³⁵

1.3.1.6.ACTIVIDAD FÍSICA

El mecanismo por el cual la actividad física reduce el riesgo de CCR es aún desconocido, pero puede explicarse en parte por la reducción de los niveles de insulina (Figura 10) y por la disminución de la inflamación sistémica. La actividad física también incrementa la motilidad colónica, aunque este aspecto no se ha demostrado asociado al riesgo de CCR.

La asociación entre actividad física y disminución del riesgo de CCR se ha demostrado en estudios casos-controles para ambos sexos:

- En el estudio Health Professionals Follow-up Study (HPFS)³⁶ se objetivo un RR=0.53 (IC 95%=0.32-0.88); p = 0.03 para hombres en el último quintil de actividad frente al primero.
- En mujeres, el estudio Nurses Health Study (NHS)³⁷ también demostró un RR=0.54 (IC 95%=0.33-0.90); p = 0.03.

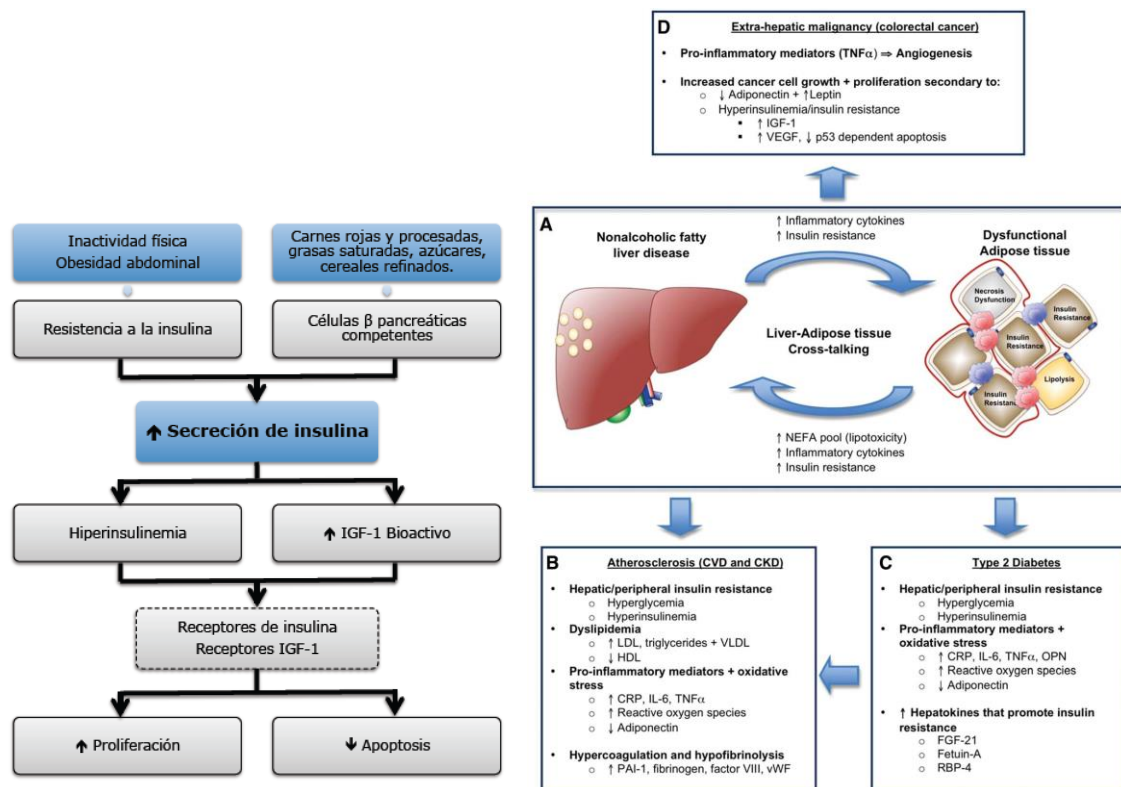
Un metaanálisis más reciente³⁸ que incluyó 21 estudios demostró que el riesgo de CCR se reducía en un 27% para las localizaciones proximales RR=0.73; (IC 95%=0.66 - 0.81) y en un 26% para las localizaciones distales RR=0.74; (IC 95%=0.68 – 0.80) comparando los individuos más sedentarios frente a los más activos.

Así mismo la actividad física regular, ya sea ocupacional o de ocio, también se ha correlacionado con una disminución del riesgo de adenomas en general y lesiones avanzadas.

1.3.1.7. DIABETES MELLITUS, INSULINA Y SEÑALIZACIÓN DE IGF

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que conlleva un aumento del riesgo de CCR tanto en localizaciones colónicas como rectales.³⁹

Además, también puede influir en el pronóstico de estos pacientes aumentando su mortalidad.⁴⁰



IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

Figura 10: Esquema de los mecanismos relacionados con la dieta, la obesidad y el sedentarismo que contribuyen al CCR mediados por la insulina en la figura de la izquierda¹². En la figura de la derecha explicación de los mecanismos asociados al CCR como enfermedad extrahepática en pacientes con enfermedad hepática por hígado graso.³²

Una posible explicación que vincula esta enfermedad con el CCR es el estado de hiperinsulinemia (Figura 10). La insulina es una hormona que actúa como factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y estimula las células tumorales. Los

receptores del factor de crecimiento insulínico (IGF) también se expresan en la mucosa del colon normal y son importantes para el metabolismo de las células colónicas. Las células tumorales del CCR presentan una sobreexpresión de estos receptores; la unión del IGF-1 a su receptor inhibe la apoptosis, aumenta la proliferación y contribuye al desarrollo, progresión y capacidad para metastatizar del CCR. El aumento de los niveles plasmáticos de IGF-1 y la hiperinsulinemia también parecen inducir el desarrollo de focos aberrantes/displásicos en las criptas.

Además, la propia hiperglucemia independientemente de la obesidad, el sedentarismo y la resistencia a la insulina que subyace en estos pacientes podría explicar el mayor riesgo de CCR. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una medida rutinaria para el control de la glucemia en pacientes diabéticos y ha demostrado ser un biomarcador más estable de la glucemia durante un periodo de 6-8 semanas previas a la medición que la medida directa de glucosa plasmática. En el estudio casos-contrroles EPIC⁴¹ el aumento de los niveles de HbA1c se asoció con un aumento moderado del riesgo de CCR en mujeres, pero no en varones.

La insulina también puede promover la carcinogénesis colorrectal al aumentar los niveles de IGF-1 bioactivo, bien directamente o por disminuir los niveles de la proteína de unión al IGF, lo que conduce a un aumento del IGF-1 libre. En el estudio HPFS⁴² los niveles de adiponectina, hormona sensibilizante a la insulina secretada por los adipocitos, se relacionaban de forma inversa con el riesgo de CCR. (RR=0.42; (IC 95%=0.23 - 0.78); p = 0.01) en hombres con niveles de adiponectina en el quintil mayor Q5 vs quintil inferior Q1).

La leptina es otra hormona que estimula la proliferación, migración e invasión de las células tumorales. Los efectos de la leptina sobre la proliferación y supervivencia celular están mediados por la vía del STAT3. La leptina también puede estimular la actividad invasiva de líneas celulares derivadas de adenomas colónicos e induce la producción de citoquinas inflamatorias en las células colónicas. Sin embargo, no se ha logrado una correlación significativa entre los niveles séricos de leptina y el CCR de forma global.

1.3.1.8.FÁRMACOS

Se ha demostrado que varios agentes tienen efectos quimiopreventivos modestos o moderados en poblaciones de riesgo medio-alto, al igual que otros fármacos parecen tener una repercusión negativa en su génesis.

Los fármacos más investigados en este campo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en donde incluiremos el ácido acetilsalicílico (AAS).

AINES Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Entre los agentes protectores que inhiben la carcinogénesis colorrectal se encuentra este grupo de fármacos que es el que más evidencia aporta hasta la fecha, basada en modelos animales, estudios epidemiológicos, ensayos de intervención con AINEs en pacientes con síndromes hereditarios y ensayos controlados aleatorizados en el caso del AAS e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 COX-2.

Los mecanismo subyacentes (figura 11)⁴³ por los cuales estos fármacos podrían inhibir la carcinogénesis no se han establecido firmemente pero se parte de dos premisas importantes:

- Inducción de la apoptosis: los dos requisitos previos para el desarrollo de CCR son la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis. El sulindaco ha demostrado disminuir el tamaño de los pólipos al aumentar la apoptosis en lugar de disminuir la proliferación celular. Los AINEs pueden aumentar la tasa de apoptosis por incrementar el ácido araquidónico, precursor de la prostaglandina.
- Inhibición de la COX-2: otro mecanismo que puede afectar a la carcinogénesis es la inhibición de las ciclooxigenasas que catalizan la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas se asocian con la angiogénesis tumoral, la proliferación celular, la apoptosis y la inhibición del sistema inmune. La expresión de COX-2 también puede aumentar el potencial metastásico de las células tumorales colónicas y posiblemente influir en la supervivencia de los pacientes. Además, el AAS puede mediar otros mecanismos adicionales a través de la inhibición de la COX-1 presente en las plaquetas y que está involucrada en la liberación de lípidos como el tromboxano A₂, la prostaglandina E₂, factores de crecimiento y factores angiogénicos.

ACIDO ACETILSALICÍLICO

El beneficio del AAS se valoró en un estudio⁴⁴ de 1988 donde se exploraban potenciales asociaciones entre varios fármacos y el riesgo de CCR. Uno de los hallazgos fue la asociación inversa entre el uso de AAS y el CCR que persistía después de ajustar por posibles factores de confusión y dio paso a múltiples estudios posteriores que

demonstraron una reducción del riesgo de adenomas colónicos y CCR en un 20-40% dependiendo de las dosis utilizadas, la duración del tratamiento y el diseño de los estudios. Estudios más recientes han demostrado reducciones en la mortalidad, en el riesgo de presentar CCR metastásico y beneficios en la supervivencia.

Dudas actuales al respecto de su uso son la dosis y la duración del tratamiento. Parece ser que dosis más altas obtienen mejores beneficios pero su uso de rutina se limita por la posible aparición de efectos secundarios, predominantemente sangrados gastrointestinales. El tiempo necesario para producir un beneficio sobre el riesgo de CCR no es inmediato y la mayoría de estudios coinciden en que los resultados comienzan a aparecer tras 5-10 años de tratamiento y se limitan tras suspender su uso.⁴⁵

OTROS AINES NO AAS

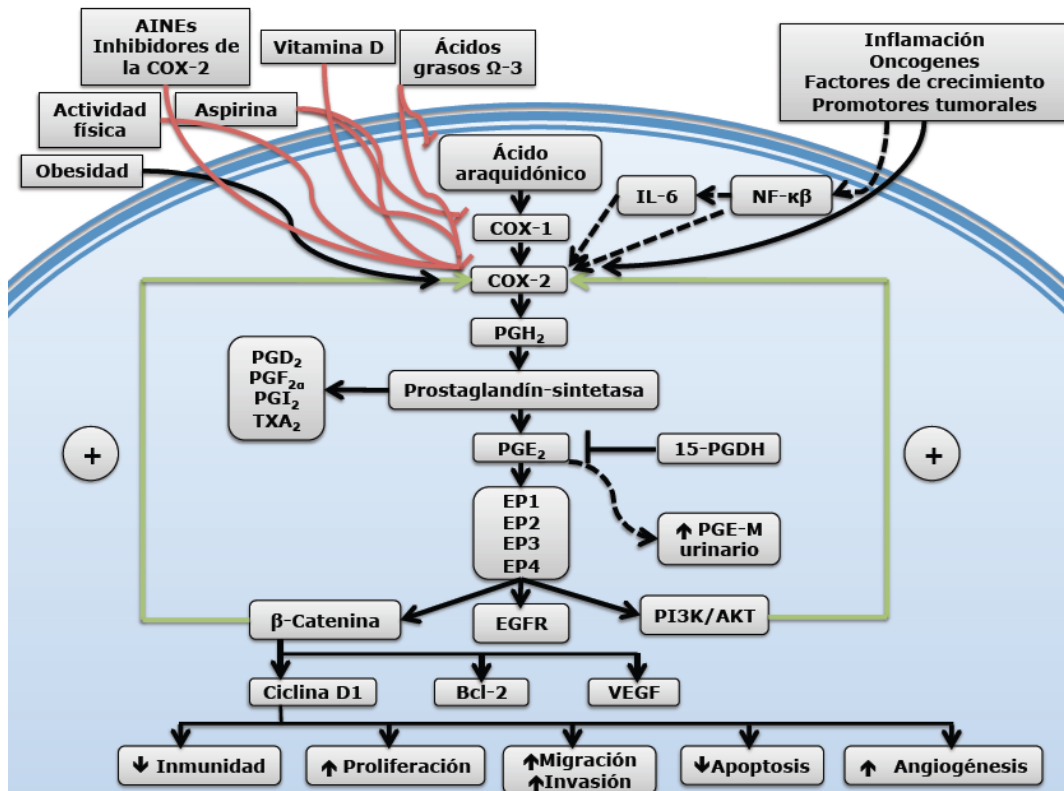
SULINDACO

El sulindaco se ha asociado con una regresión incompleta de los adenomas colorrectales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) desconociendo el grado de protección contra el desarrollo de CCR. Este fármaco a dosis de 75 o 150 mg dos veces al día no ha mostrado beneficios en retrasar el tiempo de aparición de adenomas en pacientes con PAF.

Se ha estudiado en combinación con otros medicamentos como la eflornitina (DFMO) para la prevención de los adenomas esporádicos por la reducción sinérgica de los niveles de poliaminas colónicas con reducciones en la incidencia de adenomas avanzados y en la recurrencia de los adenomas. Sin embargo, la mayor incidencia de toxicidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo basal limita su uso.⁴⁶ Cabe destacar que el sulindaco se dejó de comercializar en España en 2009.

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2

Celecoxib y rofecoxib, AINEs selectivos de COX-2, se han estudiado tanto en pacientes con PAF como para la prevención de la recurrencia de adenomas en pacientes sin síndromes hereditarios constatados con buenos resultados, empañados por el aumento de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento que limita su uso.



AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. COX-1: Ciclooxygenasa 1. COX-2: Ciclooxygenasa 2. IL-6: interleucina 6. NF- κ B: factor nuclear κ B. PGH₂: Prostaglandina H₂. PGE₂: Dinoprostona. PGD₂: Prostaglandina D₂. PGF_{2 α} : Prostaglandina F₂ alfa. PGI₂: Prostaciclina. TXA₂: Tromboxano A₂. EP1-4: receptor de prostaglandinas 1-4. 15-PGDH: 15-Hidroxiprostaglandín dehidrogenasa. PGE-M: metabolito de la prostaglandina E₂. EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial. PI3K/AKT: Vía Fosfatidil-inositol-3-kinasa. Bcl-2: B-Cell Lymphoma 2. VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

Figura 11: Mecanismos inflamatorios que intervienen en el CCR relacionados con la dieta, el estilo de vida y los fármacos.⁴³

ESTATINAS

Algunos estudios observacionales sugieren que las estatinas están asociadas con un efecto protector contra varios tipos de neoplasias incluido el CCR pero los datos son contradictorios. En lo relativo al CCR dos grandes ensayos clínicos que evaluaron el efecto de la pravastatina⁴⁷ y la simvastatina⁴⁸ en la enfermedad coronaria observaron una reducción modesta de la incidencia del CCR.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La terapia hormonal postmenopáusica con estrógenos en monoterapia o en combinación con progesterona se ha relacionado con un riesgo reducido de CCR. Esta reducción es mayor en el tratamiento combinado que en el grupo tratado con estrógenos en monoterapia pero como dato desconcertante, las neoplasias halladas en el subgrupo de tratamiento combinado se encontraban en estadios más avanzados.

El uso de anticonceptivos orales en mujeres en edad fértil también ha demostrado asociación con una reducción del riesgo de CCR en su uso a largo plazo.

Ahora bien, ambos tratamientos tienen otros efectos secundarios por los cuales ni es aceptable su uso como quimioprevención ni los datos disponibles justifican la indicación. En el caso de los varones, la terapia de supresión androgénica utilizada más comúnmente como bloqueo hormonal del cáncer de próstata parece aumentar el riesgo de CCR con datos poco claros, no estableciendo por ello recomendaciones específicas.

INHIBIDORES DE ANGIOTENSINA II

A nivel experimental se ha sugerido que la angiotensina II está implicada en la promoción del desarrollo del cáncer por estimular el crecimiento de las células colónicas. Sin embargo, estudios observacionales que valoran el tratamiento con antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) y el riesgo de CCR han mostrado resultados contradictorios y no concluyentes.

BIFOSFONATOS

Estos fármacos, utilizados comúnmente para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, se han asociado con una reducción del riesgo de CCR en su uso a largo plazo en algunos estudios, pero esta observación no se ha corroborado en otros más amplios y recientes.

1.3.2. FACTORES GENÉTICOS

Mientras que el estilo de vida y los factores ambientales contribuyen a la patogénesis de los casos esporádicos, entre un 5 y un 15% de los pacientes desarrollan un CCR en base a una predisposición genética subyacente, a menudo causada por la mutación de un único gen.⁴⁹ Dado que esta predisposición se debe a una mutación heredada en la línea germinal, la aparición del CCR ocurre a una edad más temprana que en el CCR esporádico. La identificación de la línea mutada heredada en un paciente ofrece la oportunidad de prevenir o detectar de forma precoz el CCR en otros miembros de la familia mediante un adecuado consejo genético, vigilancia endoscópica de miembros asintomáticos y, en algunos casos, cirugía profiláctica.

Hay dos tipos clínicos principales de predisposición genética para el CCR:

- Los síndromes que conllevan poliposis intestinales: en estos casos el riesgo de CCR viene derivado por la transformación maligna a través de la secuencia adenoma-carcinoma de múltiples pólipos adenomatosos en colon y/o recto. Incluso cuando los pólipos son histológicamente definidos como hamartomas, en algunos de ellos se han demostrado cambios adenomatosos que conducen a un aumento del riesgo de CCR. Excepción a esta premisa son los pólipos serrados cuya degeneración a CCR es a través de la vía serrada de la carcinogénesis.
- El CCR hereditario no asociado a pólipos o síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo de CCR a partir de adenomas solitarios o en número reducido. Se presupone que hay un error subyacente en la reparación del ADN a nivel genético que acelera la transformación maligna de los adenomas esporádicos.

1.3.2.1. SÍNDROMES QUE CONLLEVAN POLIPOSIS INTESTINALES

1.3.2.1.1. SÍNDROMES ASOCIADOS A PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Hay tres síndromes hereditarios conocidos en los que la herencia de mutaciones en la línea germinal produce un aumento de la carcinogénesis colorrectal manifestándose a una edad temprana con la aparición de múltiples adenomas con potencial para el desarrollo temprano de CCR. Son la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la poliposis

adenomatosa familiar en su forma atenuada (PAFa) y la poliposis asociada al gen MUTYH (PAM), que describiremos en detalle a continuación.

- **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR**

CLÍNICA

La PAF se define por la presencia de al menos 100 adenomas colorrectales sincrónicos. Debuta a edades tempranas con lesiones menores de 5 mm con predilección por el colon distal y recto con síntomas como dolor abdominal, diarrea o rectorragia. Conlleva un riesgo incrementado de adenomas y tumores duodenales, además de otras manifestaciones benignas como la hipertrofia congénita del epitelio de la retina (70-80% de los casos), quistes epidermoides (50% de los casos), osteomas (50-90% de los casos) y tumores desmoides (10-15% de los casos). También pueden aparecer otras neoplasias extracolónicas como adenocarcinoma mucinoso de páncreas (1.7%), hepatoblastoma (1%), cáncer papilar de tiroides (2-3%) o tumores cerebrales (<1%).

Durante la colonoscopia se debe registrar el tamaño y la distribución de los pólipos que comienzan a aparecer la mayoría de las veces en la 2ª-3ª década de la vida. En la PAF clásica los pólipos se distribuyen de manera uniforme por todo el colon con cierto predominio de localizaciones más distales y su tamaño generalmente es subcentimétrico. Se deben efectuar biopsias salpicadas de varios pólipos para confirmar su histología adenomatosa con componente tubular, vellosa o túbulo-vellosa indistinguible de los adenomas comunes o esporádicos. Una característica histológica que aparece en la PAF es la presencia de microadenomas,⁵⁰ células epiteliales displásicas o adenomatosas en criptas individuales que pueden delimitarse mejor con el uso de tinciones como el azul de metileno.

En la PAF clásica es frecuente encontrar afectación gástrica (pólipos de glándulas fúndicas y adenomas antrales) y duodenal (adenomas periampulares).

La PAF incluye la aparición de otros tumores tanto benignos como malignos. Los órganos más comúnmente afectados incluyen el tiroides (cáncer papilar de tiroides), suprarrenales (adenomas no funcionantes), intestino delgado (adenomas y carcinomas), huesos (osteomas), retina (hipertrofia congénita del epitelio de la retina) y piel (quistes epidermoides).

Las causas más comunes de fallecimiento en PAF tras el CCR son los tumores duodenales (ampulomas o periampulares) y la enfermedad desmoide. Los adenomas duodenales aparecen en más de la mitad de los pacientes con PAF.⁵¹

ETIOLOGÍA

Su prevalencia varía de 1:6.850 a 1:31.250 nacimientos, afectando por igual ambos sexos.^{52,53} Es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante que surge de mutaciones en la línea germinal del gen APC en el cromosoma 5q22.2 con una penetrancia cercana al 100%. El gen APC es un gen que actúa como gen supresor de tumores y su inactivación somática es uno de los primeros eventos que desencadena la secuencia adenoma-carcinoma en la vía tradicional de la carcinogénesis colorrectal, responsable del CCR esporádico. En la FAP las mutaciones en este gen se suelen encontrar entre los codones 1250 y 1464 dando lugar a formas más agresivas.

VIGILANCIA Y MANEJO

Dado que en los pacientes afectos de PAF clásica el elevado número de pólipos impide realizar una correcta vigilancia endoscópica para la detección de adenomas avanzados y/o CCR en estadio precoz se debe recomendar cirugía profiláctica, habitualmente antes de los 25 años.

Los dos procedimientos más comunes son: la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (AIAR) y la colectomía total con anastomosis ileorrectal (AIR).

CRIBADO DEL CCR

Las personas diagnosticadas de PAF y sus familiares de primer grado con estudio genético positivo deben de someterse a una colonoscopia bianual comenzando en la pubertad o cuando aparezcan síntomas sugestivos hasta los 40 años y posteriormente a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años siempre que no se detecten pólipos. La rectosigmoidoscopia es aceptable al inicio, pero una vez que se determine un adenoma se debe realizar colonoscopia completa anual.

En pacientes intervenidos la vigilancia postquirúrgica debe realizarse con endoscopia anual del remanente de recto o reservorio ya que los adenomas pueden desarrollarse en la bolsa ileal después de la colectomía tras una anastomosis ileoanal con reservorio

(AIAR) o pueden aparecer en el pequeño segmento de epitelio rectal después de una proctocolectomía con anastomosis ileorectal (AIR).

Si aparecen pólipos en el recto (adenomas grandes, DAG o > 20 adenomas) se pueden tratar mediante endoscopia con polipectomía si son abordables o con proctectomía.

La poliposis del reservorio se puede tratar mediante polipectomía o con quimioprevención con sulindaco (AINE no comercializado en nuestro país).

Las ileostomías deben de controlarse cada 2 años ya que se pueden desarrollar adenomas e incluso cáncer en el estoma.

CRIBADO DE ENFERMEDAD GASTRODUODENAL

La detección de tumores gástricos y proximales del intestino delgado debe hacerse mediante gastroscopia incluyendo duodenoscopia para valorar la papila a partir de los 25-30 años. Aproximadamente la mitad de los tumores duodenales son ampulares o periampulares.⁵⁴ El seguimiento se determina por el estadio de Spigelman⁵⁵ (tabla 1): 0=4 años; I = 2 a 3 años; II = 1 a 3 años; III = 6 a 12 meses y IV = vigilancia experta cada 3 a 6 meses y mucosectomía completa o evaluación quirúrgica para duodenectomía con conservación de páncreas con menor morbilidad que la técnica Whipple reservada para casos con cáncer confirmado o fuerte sospecha.

Tabla 1: Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar.⁵⁵

CRITERIO	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Número de pólipos	1-4	5-20	>20
Tamaño de los pólipos (mm)	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Túbulo-veloso	Veloso
Displasia	Bajo grado		Alto grado

Estadios: 0: 0 puntos; I: 1-4 puntos; II: 5-6 puntos; III: 7-8 puntos; IV: 9-12 puntos.

Los pólipos de glándulas fúndicas considerados hamartomas también son frecuentes, pero los adenomas y el cáncer gástrico secundario a ellos son poco comunes en los países occidentales. Estos pólipos se describen endoscópicamente como múltiples lesiones sésiles, la mayoría de 1 a 10 mm de diámetro con la misma coloración que la

mucosa circundante. Histológicamente consisten en una simple hiperplasia de las glándulas fúndicas con microquistes.

En la prueba se debe de incluir muestreo aleatorio de los pólipos de glándulas fúndicas donde es común encontrar displasia de bajo grado (DBG).⁵⁶ Si apareciese displasia de alto grado (DAG) o cáncer se debe de indicar tratamiento quirúrgico.

La probabilidad de adenomas gástricos en otras localizaciones está descrita en torno al 10% y se suelen localizar en el antro y el riesgo de cáncer gástrico que conllevan se sitúa en un 0,6%.⁵⁷

También se han descrito adenomas en otras localizaciones del intestino delgado, pero existe una tendencia mayor a hallar estas lesiones en yeyuno proximal (50% de los casos) e íleon distal (20% de los casos).⁵⁸

OTRAS NEOPLASIAS DIGESTIVAS

Se han identificado cambios adenomatosos y riesgo de cáncer en vesícula biliar, conductos biliares y páncreas sin que existan claras estrategias de vigilancia en el momento actual.

CRIBADO DE NEOPLASIAS EXTRAINTESTINALES

TIROIDES

Hasta el 80% de los pacientes con PAF presentan nódulos tiroideos y el 12% tienen cáncer de tiroides, fundamentalmente en su estirpe papilar.⁵⁹ Es por ello que se recomienda cribado tiroideo anual con palpación y ecografía, especialmente en el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 35 años.

HEPATOBLASTOMA

El hepatoblastoma se presenta en el 1.6% de los pacientes con PAF y se asocia a mutaciones en el extremo 5' del gen APC. Suele ocurrir en los primeros 5 años de vida y el riesgo puede persistir hasta los 15 años.⁶⁰ Es por ello que se recomienda la determinación de α -fetoproteína y ecografía abdominal bianual en pacientes con PAF y antecedente familiar de hepatoblastoma. En ausencia de antecedentes el cribado no

está tan claro y se podría recomendar de forma bianual durante los primeros 5-10 años de vida con baja evidencia o tomar la decisión determinando la mutación en el niño.

TUMORES DESMOIDES

No se realizan pruebas de rutina para la detección de los tumores desmoides. Se deben evaluar masas palpables, así como una correcta anamnesis que oriente a su presencia. Previo a la cirugía se realiza TC abdominal preoperatorio donde se pueden valorar estas lesiones, sobre todo si existen antecedentes en familiares de estos pacientes.

PREVENCIÓN

El sulindaco, un AINE derivado del ácido acético que tiene relación estructural con la indometacina, ha demostrado una regresión y prevención de los adenomas colorrectales en prevención secundaria,⁶¹ sin mostrar datos concluyentes en la prevención primaria del CCR.

El celecoxib fue aprobado en EEUU con indicación para la PAF durante varios años, pero posteriormente se eliminó por los efectos secundarios a nivel cardiovascular de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) a largo plazo.⁶²

- **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA**

CLÍNICA

En la PAFa el número de adenomas es más reducido, su aparición se retrasa 10-20 años (edad media de presentación de 44 años) y se localizan predominantemente en colon derecho.

La PAFa es una entidad similar a la PAF clásica, pero en este caso los pacientes presentan adenomas sincrónicos en un número más reducido (< 100 lesiones). Aunque el número de pólipos es extremadamente variable, un estudio⁶³ de pacientes con PAFa mostró un promedio de 25 lesiones con tendencia a una localización más proximal que la PAF típica. La afectación rectal es infrecuente y si ocurre suele ser leve.

ETIOLOGÍA

La PAFa también surge de mutaciones en el gen APC generalmente en los extremos 5' y 3' y en el exón 9.

VIGILANCIA Y MANEJO

En la PAFa la aparición de adenomas y CCR se retrasa de 10 a 20 en comparación con la PAF clásica. El estudio anteriormente nombrado⁶³ demuestra que el riesgo acumulado de CCR en PAFa a la edad de 80 años se estimó en un 69%, con una edad promedio al momento del diagnóstico de CCR de 58 años (rango de 29 a 81 años).

Para la PAFa debe de utilizarse siempre colonoscopia completa en vistas a la tendencia de aparición más proximal de los pólipos colónicos. En este síndrome el inicio del cribado puede retrasarse hasta finales de la adolescencia y deberá realizarse cada 1 o 2 años.

Se recomiendan las mismas pautas para el cribado de tumores gastroduodenales, así como el cribado tiroideo anual con ecografía.

- **POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN MUTYH**

CLÍNICA

- Poliposis en número variable sin claro predominio en sus localizaciones en ausencia de mutación del gen APC.
- CCR a edad temprana y escaso número de adenomas sincrónicos.

La PAM se encuentra con mayor frecuencia en pacientes que presentan de 20 a 99 adenomas, aunque mutaciones bialélicas son las responsables del 7.5% al 12.5% en los pacientes con > 100 adenomas en ausencia de mutación del gen APC identificable.

Es poco común identificar mutaciones en el gen MUTYH en individuos con CCR de inicio temprano y escaso número de pólipos, así como en individuos con < 10 adenomas sin CCR.⁶⁴

La distribución del CCR no tiene predominio por localizaciones distales ni proximales pudiendo alojarse en todo el trayecto colónico sin pólipos sincrónicos (35% de los casos) o en escaso número (< 10 adenomas en el 22% de los casos).⁶⁵ El riesgo de CCR aumenta con la edad.

ETIOLOGÍA

La PAM es un síndrome hereditario autosómico recesivo por mutaciones bialélicas en el gen MUTYH implicado en la reparación del daño oxidativo del ADN y que da lugar a alteraciones en los genes APC y KRAS.⁶⁶ Las dos mutaciones más prevalentes, que aparecen en >80% de los individuos de ascendencia europea son Y179C y G396D.⁶⁷

Se han identificado mutaciones monoalélicas de MUTYH en el 1 a 2% de la población general, lo que se ha identificado con un riesgo de 1.5 a 2 veces superior de CCR⁶⁵; aunque actualmente tenemos datos limitados y no existe consenso sobre el manejo de este subgrupo parece razonable manejar estos pacientes como individuos con un familiar de primer grado afecto con colonoscopia cada 5 años comenzando a los 40 años o 10 años antes del caso afecto.

VIGILANCIA Y MANEJO

La vigilancia y el tratamiento de la enfermedad colónica debe ser similar a los pacientes con PAF y PAFa. La enfermedad puede tratarse endoscópicamente con colonoscopias anuales. Si aparece CCR o los pólipos no se pueden controlar mediante endoscopia está indicada la colectomía.

En los pacientes con MAP se ha estimado que el riesgo de cáncer duodenal es menor, alrededor de un 4%.⁶⁸

Aunque se han encontrado lesiones gástricas en el 11% de los pacientes faltan datos para respaldar un mayor riesgo de cáncer gástrico en este síndrome.⁶⁵ A pesar de ello, se debe considerar realizar gastroscopia con duodenoscopia de visión lateral adicional en todos los pacientes iniciando el cribado a los 30 años repitiendo a intervalos similares a PAF y PAFa dependiendo de los hallazgos duodenales.

Otros tumores como el de mama, endometrio, ovario, vejiga, tiroides y piel se han documentado en pacientes con PAM, aunque no se ha documentado su incremento del riesgo respecto a población general.

También se han descrito adenomas de glándulas sebáceas, carcinomas y epitelomas, lipomas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides y pilomatrixomas.

- **POLIPOSIS ASOCIADA A LA ACTIVIDAD REPARADORA DE LAS POLIMERASAS**

CLÍNICA

La poliposis asociada a la actividad reparadora de las polimerasas es un síndrome cuyo fenotipo incluye pacientes con poliposis y edad temprana de CCR en ausencia de mutaciones en el gen APC y en el gen MUTYH.⁶⁹ El espectro de enfermedad puede presentar afectación gastroduodenal o incluso tumores sugestivos de síndrome de Lynch.

ETIOLOGÍA

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante y alta penetrancia causada por mutaciones en la línea germinal POLE y POLD1.⁷⁰

VIGILANCIA Y MANEJO

En mujeres con una mutación POLD1, se debe realizar ecografía pélvica y citología selectiva ya que esta variante se ha asociado con mayor riesgo de tumores de endometrio.

- **SÍNDROME DE GARDNER**

El síndrome de Gardner es una enfermedad genética rara con herencia autosómica dominante con un alto grado de penetrancia genética. Se caracteriza por la presencia de poliposis intestinal pudiendo afectar a nivel gástrico y duodenal; tumores desmoides, óseos y de tejidos blandos incluyendo osteomas, quiste de inclusión epidérmicos, lipomas y fibromas.

- **SÍNDROME DE TURCOT**

Variante de la PAF que se asocia con tumores malignos en el sistema nervioso central tales como glioblastomas multiformes o meduloblastomas.

1.3.2.1.2. SÍNDROMES ASOCIADOS A PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS

- **POLIPOSIS JUVENIL**

La poliposis juvenil (PJ) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la aparición de pólipos hamartomatosos y pólipos juveniles en colon y recto (98%), estómago (14%), yeyuno e íleon (7%) y duodeno (7%).⁷¹

A simple vista estos pólipos presentan una superficie lisa, redondeada, de coloración rojiza; los pólipos de mayor tamaño pueden aparecer multilobulados y muestran displasia adenomatosa que eleva el riesgo de desarrollar CCR hasta en un 50%.

CLÍNICA

Se debe valorar PJ en ⁷²:

- Individuos con cinco o más pólipos juveniles en colon y recto.
- Pólipos juveniles en otras partes del tracto gastrointestinal.
- Cualquier número de pólipos juveniles en una persona con antecedentes familiares de PJ.

La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas en las dos primeras décadas de la vida. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 18,5 años. El sangrado rectal con o sin anemia es el síntoma más común, seguido de dolor abdominal, diarrea y prolapso rectal.

ETIOLOGÍA

La incidencia de la PJ está entre 1:100.000 y 1:160.000 individuos.⁷²

Esta causado por mutaciones de al menos dos genes separados: SMAD4/DPC4 en el cromosoma 18q y BMPR1A-ALK3 en el cromosoma 10q.⁷³ Ambos son genes supresores de tumores implicados en la señalización del factor de crecimiento tumoral- β que afecta directa e indirectamente a la inhibición del crecimiento celular y a la apoptosis.

VIGILANCIA Y MANEJO

Las guías vigentes^{74,75} recomiendan exéresis repetida mediante colonoscopia de todos los pólipos detectados en el colon o en el tracto gastrointestinal superior comenzando el cribado a los 12-15 años, o antes si hay presencia de síntomas, repitiendo pruebas cada 1-3 años si no se detectan lesiones mientras que si se resecan pólipos juveniles su periodicidad deberá de ser anual.

En pacientes con un alto número de pólipos en el colon o CCR, la colectomía con anastomosis iliorrectal es la técnica apropiada.

El riesgo de cáncer gástrico es del 30% en aquellos individuos con PJ y mutaciones en SMAD4.

Se debe llevar a cabo una evaluación cardiovascular para descartar el síndrome de hemorragia-telangiectasia hereditaria en pacientes con PJ portadores de mutaciones en SMAD4.

- **POLIPOSIS DE PEUTZ-JEGHERS**

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de pólipos hamartomatosos y una hiperpigmentación mucocutánea característica.

CLÍNICA

Los criterios diagnósticos que nos deben hacer sospechar esta entidad son:

- Hiperpigmentación perioral o bucal y/o
- Dos o más pólipos hamartomatosos gastrointestinales con la histología característica o

- Antecedentes de SPJ.

Se observan manchas de pigmento por melanina mucocutánea en más del 95% de los casos localizadas en el área perioral y en la mucosa bucal de entre 1 y 5 mm de diámetro. También pueden encontrarse en cara, antebrazos, dedos, palmas, plantas, área perianal y raras veces en la mucosa del intestino.

Los pólipos afectan predominantemente al intestino delgado, pero también pueden aparecer en estómago y colon. Su tamaño varía entre 0,1 y 3 cm y su aparición comienza en la primera década de la vida, desarrollando síntomas como el sangrado, la invaginación o la obstrucción a medida que aumentan de tamaño en las décadas posteriores. Histológicamente tienen una ramificación peculiar de la muscular de la mucosa hasta los extremos de las vellosidades y a pesar de su naturaleza originalmente no neoplásica puede dar lugar a la displasia adenomatosa y CCR.⁷⁶

La probabilidad de degeneración por segmentos es del 24% en cavidad gástrica, 96% en intestino delgado, 27% en colon y 24% en recto.⁷⁷

ETIOLOGÍA

Su incidencia se estima entre 1:50.000 y 1:200.000 nacimientos.⁷⁸

Este síndrome está causado por mutaciones del gen STK11, gen supresor de tumores anteriormente denominado LKP1 localizado en el cromosoma 19p. Pueden aparecer tanto mutaciones de novo como deleciones de gran tamaño en su secuencia. Una vez que se determina una mutación en un paciente con SPJ, los miembros de la familia deben someterse a pruebas específicas para determinar si padecen la enfermedad y llevar a cabo el seguimiento adecuado.

VIGILANCIA Y MANEJO

El SPJ conlleva un riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal (con riesgos estimados de 39% para CCR, 29% para gástrico y 13% para intestino delgado) y extraintestinal (con riesgos estimados del 24-54% para mama, 11-36% para páncreas, 21% para ovario, del 10 al 23% para cérvix, 9% para útero, 9% para testículo y 7-17% para pulmón).⁷⁹

La guía española⁷⁴ indica exploraciones de cribado de colon, estómago, intestino delgado, páncreas, ovario, útero, cérvix y testículos sin existir una recomendación clara para el cribado de cáncer de pulmón. El cribado debe iniciarse en la infancia, a los 8 años, con gastroscopia, colonoscopia y cápsula endoscópica basales y repetirlas a los 3 años si existen pólipos o a los 18 años si no se detectasen. A partir de esta edad se deben de llevar a cabo controles cada 3 años.

Para el cribado de tumores ginecológicos se debe efectuar autoexploración, examen pélvico y citología de cérvix a partir de los 18 años incluyendo mamografía o resonancia magnética (RM) anual a partir de los 25 años. Para el cribado de cáncer de páncreas se indica ecoendoscopia o RM desde los 30 años o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven con periodicidad anual.

Las guías americanas⁷⁵ se solapan con las recomendaciones anteriores salvo porque también consideran una radiografía de tórax anual o tomografía computerizada (TC) en pacientes con SPJ que sea fumadores.

Se está investigando si los inhibidores de COX-2,⁸⁰ ya que los pólipos hamartomatosos exhiben una sobreexpresión de esta enzima, o el everolimus⁸¹ que inhibe la rapamicina, pudieran resultar útiles como agentes quimiopreventivos.

- **SÍNDROME DE COWDEN**

El síndrome de Cowden y sus variantes donde se incluyen el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y el síndrome tumoral de hamartoma PTEN se han asociado con una amplia gama de fenotipos clínicos, pero encontrándose en más del 95% de ellos pólipos colónicos. Aunque los pólipos hamartomatosos son los más frecuentes de forma sincrónica aparecen otros tipos histológicos tales como pólipos juveniles, ganglioneuromas, adenomas y pólipos inflamatorios. Otros menos frecuentes son leiomiomas, lipomas y pólipos linfoides.⁸²

CLÍNICA

Los individuos con múltiples hamartomas gastrointestinales o ganglioneuromas deben ser evaluados para descartar este síndrome.

Un hallazgo frecuente en el esófago es la acantosis glucogénica difusa. La asociación de este hallazgo junto con pólipos colónicos hamartomatosos es patognomónico del síndrome de Cowden.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Cowden está causado por una mutación en la línea germinal a nivel de PTEN.

VIGILANCIA Y MANEJO

Los pacientes con síndrome de Cowden tienen un incremento del riesgo de CCR, cáncer gástrico y de intestino delgado, así como de otras neoplasias extradigestivas tales como mama, tiroides, renal, melanoma y endometrio.

1.3.2.1.3.SÍNDROMES ASOCIADOS A PÓLIPOS SERRADOS

- **SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA**

En este grupo englobamos tres tipos de pólipos: los pólipos hiperplásicos, los adenomas o pólipos serrados sésiles y los adenomas o pólipos serrados tradicionales. En pacientes con SPS se ha documentado un mayor riesgo de CCR con predominante localización en colon derecho.

CLÍNICA

Los criterios para el diagnóstico de síndrome de poliposis serrada (SPS) establecidos en 2010 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que siguen vigentes son:⁸³

- Pólipos serrados proximales a sigma en número de 5 o más, siendo al menos dos de ellos mayores o iguales a un centímetro.
- Cualquier número de pólipos serrados en un familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de SPS.
- Presencia de más de 20 pólipos serrados distribuidos en todo el colon.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera prevalencia de la SPS estimada previamente en 1:100.000. Estudios recientes realizados en el contexto del cribado poblacional con sangre oculta en heces (SOH) reducen esta cifra a prevalencias de 1:151⁸⁴ a 1:294.⁸⁵

Aunque se desconocen los mecanismos por los cuales el tabaco puede estar relacionado con el SPS parece existir una fuerte asociación entre ambos corroborada en todos los estudios.^{86,87} Así mismo, pacientes con antecedentes familiares de CCR y otros tipos de tumores tienen mayor riesgo de desarrollar SPS sin que se haya podido demostrar causa genética heredada subyacente.

Actualmente no se recomiendan de forma rutinaria pruebas genéticas para los pacientes con SPS, aunque algunos estudios⁸⁸ han observado que pacientes con SPS y resección de pólipos adenomatosos son portadores de mutaciones de MUTYH pudiendo ser subsidiarios de este estudio en estos casos determinados.

VIGILANCIA Y MANEJO

Las guías vigentes^{74,75} recomiendan que los pacientes con SPS se sometan a colonoscopia con resección de todos los pólipos mayores de 3-5 mm valorando utilizar técnicas de contraste tales como la cromoendoscopia o el Narrow Band Imaging (NBI) por las dificultades en la detección de estas lesiones. Los intervalos de las endoscopias de seguimiento se deben determinar por el número y tamaño de los pólipos, así como por el número de adenomas concomitantes, pero por lo general deben realizarse cada 1-3 años.

Se recomienda el tratamiento quirúrgico (colectomía total o segmentaria) para aquellos casos en los que se detecte CCR o cuando no se pueda realizar una extirpación completa de los pólipos serrados, especialmente ante la presencia de displasia de alto grado (DAG). La colectomía con anastomosis ileorrectal es una opción razonable dados los riesgos de neoplasia metacrónica. Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad anual.

No se ha demostrado que el SPS se asocie con otras neoplasias digestivas ni extracolónicas y su cribado no está justificado.

Mientras que la guía americana aún no indica recomendaciones para los familiares de pacientes diagnosticados de SPS considerando individualizar en función de los resultados en el familiar afecto, la guía española nos indica que los familiares de primer grado (FPG) deben someterse a colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes del diagnóstico de SPS o CCR en el familiar más joven y vigilancia cada 5 años, modificando el intervalo en función de la detección de lesiones.

1.3.2.2.CANCER COLORRECTAL NO ASOCIADO A PÓLIPOS (CCHNP) / SÍNDROME DE LYNCH (SL)

CLÍNICA

Se debe sospechar la posibilidad de un SL ante un CCR en localizaciones proximales, a edad precoz y con tumores secundarios sincrónicos o metacrónicos asociados.

El diagnóstico se confirma en la pieza quirúrgica analizando si el tejido tumoral presenta por inmunohistoquímica inestabilidad de microsátélites. Además, otros datos histológicos que aparecen más frecuentemente en CCR asociado a SL y pueden orientarnos son: alto contenido en mucina, tumores pobremente diferenciados y con reacción inflamatoria peritumoral similar a la que se observa en la enfermedad de Crohn.

La historia familiar es esencial y es la base de los criterios clínicos aceptados para su aproximación al diagnóstico y actualmente vigentes que plasmamos en las siguientes tablas (criterios de Ámsterdam (tabla 2) y criterios de Bethesda (tabla 3)).

Tabla 2: Criterios Ámsterdam II.

1.- Al menos tres familiares afectos de cáncer asociado con CCHNP (CCR, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel (tumores sebáceos).

Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.

Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
--

Al menos uno de los familiares con cáncer asociado a CCHNP debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
--

Se debe haber excluido PAF.

Los tumores deben ser confirmados cuando sea posible.

Tabla 3: Criterios de Bethesda.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1.- Individuos con cáncer en familias que cumplan criterios de Ámsterdam. 2.- Individuos con dos tumores relacionados con CCHNP, incluyendo CCR sincrónico y metacrónico o tumores extracolónicos asociados. 3.- Individuos con CCR y un pariente de primer grado con CCR y/o tumores extracolónicos relacionados con CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticados antes de los 45 años, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años. 4.- Individuos con CCR o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años. 5.- Individuos con CCR derecho con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años. 6.- Individuos con CCR con células en anillo de sello diagnosticados antes de los 45 años. 7.- Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 45 años. |
|---|

ETIOLOGÍA

Su prevalencia en la población se estima en 1:279 individuos.⁸⁹

El SL es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que predispone a CCR por mutaciones en uno de los varios genes que reparan los errores del ADN, proceso que se conoce como inestabilidad de microsatélites. Los genes afectos se analizan en el tejido tumoral y se han involucrado MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y deleciones en la región 3' del gen EpCAM.

VIGILANCIA Y MANEJO

CCR

Para prevenir el desarrollo de CCR o su cribado en etapas iniciales es esencial la vigilancia endoscópica de los pacientes ya que ello conlleva reducciones de la incidencia de CCR y de la mortalidad asociada.

La colonoscopia debe cumplir unos estándares de calidad y respetar los intervalos de tiempo marcados para no dar lugar a la aparición de cáncer de intervalo. Si un paciente con SL presenta síntomas antes del procedimiento de vigilancia planificado se debe adelantar la realización de la prueba.

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar CCR depende del gen involucrado por lo que se recomienda iniciar el cribado en estos pacientes a la edad de 25 años para los portadores de mutaciones en MLH1 y MSH2 y a la edad de 35 años para los portadores de mutaciones en MSH6 y PMS2. Se debe de realizar un seguimiento con colonoscopia de alta definición bianual independientemente de la mutación, aunque hay estudios⁹⁰ que apoyarían utilizar intervalos más prolongados en mutaciones MSH6 y PMS2. Si la colonoscopia no cumple con los criterios de calidad adecuados (mala preparación o procedimiento incompleto) se debe repetir en 3 meses antes de incorporar al paciente nuevamente al cribado bianual.

En pacientes diagnosticados de CCR y SL se prefiere una colectomía total con anastomosis ileosigmoidea a una hemicolectomía por el alto riesgo de segundos tumores metacrónicos. Se debe vigilar endoscópicamente el recto y colon remanente cada 2-3 años.

GÁSTRICA

El riesgo acumulado de por vida de que los individuos con SL desarrollen un cáncer gástrico oscila entre el 0.7% y el 13%.⁹¹ Al igual que ocurre con el CCR, se ha determinado con pacientes portadores de las mutaciones MLH1 y MSH2 tienen una mayor tendencia a padecer esta neoplasia sin que los antecedentes familiares de cáncer gástrico hayan demostrado aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.⁹²

La última guía de la ESGE⁹³ no recomienda cribado rutinario de lesiones gástricas en pacientes con SL pero si sugiere el empleo de pruebas no invasivas para la detección de *Helicobacter pylori* y su erradicación posterior si resulta diagnosticado.

INTESTINO DELGADO

La evidencia actual informa de una prevalencia baja de cáncer de intestino delgado en pacientes asintomáticos con SL por lo que su cribado rutinario no está recomendado. Cuando aparecen, las lesiones tienen una tendencia a localizaciones proximales (duodeno o yeyuno). Nuevamente se identifican las mutaciones MLH1 y MSH2 y el sexo masculino como predictores de mayor riesgo.⁹⁴

OTROS TUMORES

Se ha observado un aumento del riesgo de tumores ginecológicos, especialmente cáncer de endometrio, renales, uroteliales, del trato biliar y cerebrales. En mujeres se debe considerar una exploración y ecografía ginecológica reglada cada 2-3 años con biopsia endometrial a partir de los 30-35 años, e incluso valorar la histerectomía profiláctica con salpingooforectomía si ya no hay deseo genésico.

La quimioprevención con anticonceptivos orales para disminuir el riesgo de cáncer de ovario y endometrio aún no ha mostrado datos concluyentes.

1.3.3. OTROS FACTORES ASOCIADOS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (EC) con afectación colónica se han asociado a un riesgo aumentado de desarrollar CCR. Esta relación está más documentada en el caso de la CU que para la EC donde los datos son menos consistentes.

En la CU el riesgo de CCR se determina en función de los siguientes parámetros:⁹⁵

- Extensión de la afectación: mientras que para la proctitis y la proctosigmoiditis aislada no se ha encontrado un riesgo significativamente mayor de CCR, la afectación de colon izquierdo triplica su aparición y la pancolitis aumenta de 5 a 15 veces el riesgo en comparación con la incidencia esperada en la población general.
- Actividad de la enfermedad: el riesgo para la CU quiescente es inferior a aquellos sujetos con una enfermedad crónicamente activa. Así mismo, ciertos tratamientos como los aminosalicilatos pueden proteger del desarrollo de CCR en estos sujetos.
- Duración de la enfermedad: el aumento del riesgo de CCR comienza aproximadamente 8-10 años después del diagnóstico de pancolitis y a los 15-20 años en los casos de afectación limitada al colon izquierdo. La incidencia de CCR en sujetos con una duración de la enfermedad entre 10 y 20 años se sitúa en el 0.5% por año, a partir de entonces asciende al 1%.

- Otros factores: la coexistencia de CU junto con Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) identifica a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de CCR, así como la presencia de pseudopólipos, sobre todo si son grandes y/o complejos.

Por todo ello el cribado de la displasia y el seguimiento de estos pacientes tiene que ajustarse según las guías vigentes.

RADIOTERAPIA PREVIA

Se ha corroborado que los antecedentes de radiación abdominopélvica en pacientes con tumores desarrollados en la infancia o en la adolescencia tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias gastrointestinales, la mayoría de ellas CCR.⁹⁶

Es por ello que este subgrupo de pacientes se beneficiaría de cribado para CCR aunque existe poco acuerdo de cómo realizarlo. La propuesta más aceptada es comenzar a los 5 años de finalizar el tratamiento o a partir de los 30 años, lo que ocurra en último caso.

Los antecedentes de radioterapia para cáncer de próstata se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de recto similar al que aparece en pacientes con antecedentes familiares de adenomas colónicos, sin que esté definido un cribado especial en estos pacientes.⁹⁷

OTRAS ENFERMEDADES PREDISPONENTES

La acromegalia, el trasplante renal asociado a la inmunosupresión a largo plazo, la presencia de enfermedad coronaria que comparte factores de riesgo con el CCR, antecedentes de cáncer de endometrio y las anastomosis ureterocólicas después de cirugías extensas de vejiga se han asociado a un mayor riesgo de neoplasia colorrectal, en este último caso con preferencia a la localización cercana a la anastomosis ureterocólica.

Antecedentes de colecistectomía se han relacionado con un riesgo ligeramente mayor de neoplasias localizadas en colon derecho sospechando que la causa reside en modificaciones de la composición de los ácidos biliares tras la intervención.

1.4. PATOGENIA

En 1990 Fearon y Vogelstein⁹⁸ propusieron un modelo genético para la carcinogénesis colorrectal en el que enunciaban que la mayoría de los tumores colorrectales, si no todos, surgen de lesiones preexistentes benignas (adenomas). Así se constituyó la teoría de la secuencia adenoma-carcinoma que incluía las siguientes premisas:

- El CCR parece surgir como resultado de la activación mutacional de oncogenes asociada con la inactivación de los genes supresores de tumores, con predominio de estos últimos.
- Se requieren mutaciones en, al menos, cuatro o cinco genes para la formación de un tumor maligno, pero para el desarrollo de adenomas son suficientes menos cambios.
- Aunque las alteraciones genéticas a menudo ocurren de acuerdo con una secuencia habitual, la importancia en las propiedades biológicas del tumor estriba en la acumulación total de cambios, más que el orden entre sí.
- En algunos casos, los genes supresores de tumores mutados parecen ejercer un efecto fenotípico incluso cuando están presentes en el estado heterocigoto, por lo que a nivel celular pueden no ser recesivos.

Ahora sabemos que por esta teoría se explican en torno al 80-85% de los CCR, pero existen otras rutas que dan respuesta al porcentaje restante.

Uno de los tumores con mayor carga mutacional es el CCR clasificándose según este criterio en: hipermutados (> 12 mutaciones por 106 bases) o no hipermutados (< 8.24 mutaciones por 106 bases).⁹⁹

Aunque los tumores colorrectales son heterogéneos a nivel genético, parecen desarrollarse a través de varias vías: la vía de inestabilidad cromosómica (CIN), la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) y la vía serrada proporcionan mucha información sobre sus mecanismos patogénicos, aunque entre ellas existe cierta superposición.

1.4.1. SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA

La mayoría de los CCR surgen de pólipos adenomatosos que se desarrollan cuando se alteran los mecanismos normales que regulan la reparación del ADN y la proliferación celular. En condiciones normales, se requiere una renovación epitelial constante de la mucosa intestinal por la continua pérdida de células superficiales que se desarrolla en la base de las criptas. Cuando aparecen células mutantes, se produce un avance de las mismas hacia la luz del colon interrumpiendo el proceso típico y formando adenomas de pequeño tamaño. Con el tiempo van aumentando de tamaño y desarrollando características displásicas y potencial invasivo.

Las alteraciones secuenciales en los genes reguladores del crecimiento marcan la transición del epitelio normal al hiperproliferativo. A continuación, se da paso a una progresión escalonada que combina alteraciones genéticas específicas con características histológicas.

La primera mutación sobre un epitelio normal es una delección en el brazo largo del cromosoma 5 donde se localiza el gen supresor de tumores APC (adenomatous polyposis coli). La inactivación de la proteína APC es condición necesaria para iniciar la proliferación celular que dará lugar a pequeños adenomas (menores de 1 cm).

Los eventos posteriores varían según la vía específica involucrada marcando la diferencia a pólipos avanzados con displasia de alto grado y, posteriormente, tumores invasores. Sin embargo, no todos los adenomas evolucionan a cáncer ya que es la acumulación de mutaciones específicas en un orden particular lo que determina su progresión hacia la malignidad.

Para que un adenoma progrese se debe producir a continuación, la hipometilación del ADN, lo cual favorecerá la expresión de genes aberrantes. Hasta en el 50% de los adenomas mayores de 1 cm aparece una mutación en el gen K-ras, proteína implicada en la transducción intracelular de señales. Esta mutación favorece el crecimiento del adenoma y la displasia. La mutación de los genes DCC (Delección en el Carcinoma de Colon) y p53 provoca la aparición de carcinomas invasivos. (Ver figura 12)

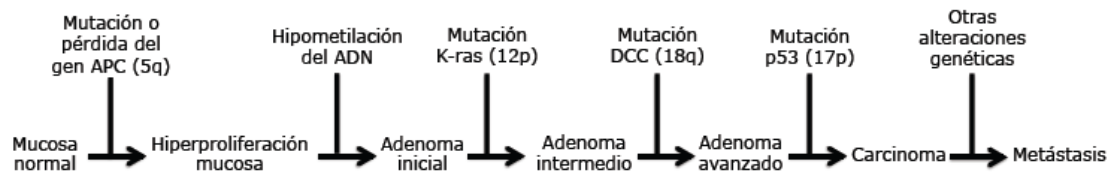


Figura 12: Modelo de Vogelstein de carcinogénesis colónica.

1.4.2. INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

La vía de la inestabilidad cromosómica (CIN), observada en el 65-70% de los CCR esporádicos se caracteriza por cambios cromosómicos que incluyen alteraciones del número de copias somáticas por aneuploidia, deleciones, inserciones, amplificaciones o pérdidas de heterocigosis. Los tumores que se desarrollan a través de esta vía se consideran no hipermutados por la escasez de mutaciones que acumulan en las secuencias codificantes.

La mutación del gen APC es el evento inicial, su pérdida da como resultado la translocación nuclear de la β -catenina al núcleo y la activación de la vía de señalización Wnt que conduce a la activación de otros genes como MYC, el gen de la ciclina D1 (CCND1) y los genes del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Esta vía de señalización es, por tanto, un importante punto regulador de la proliferación de células epiteliales intestinales y puede causar mutaciones en otros genes regulados por ella misma que amplifican su respuesta.¹⁰⁰

La vía Wnt está activada en casi todos los tumores con inestabilidad cromosómica con mutaciones en APC en aproximadamente el 80% de ellos.

1.4.3. INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

En contraste con la vía de la inestabilidad cromosómica, hay tumores que pueden desarrollarse a través de la vía hipermutable, caracterizados por mutaciones de pares de bases en el ADN. Estas mutaciones pueden ser causadas en un solo nucleótido, dinucleótidos, o por deslizamiento en la cadena de la polimerasa que ocasionan errores en el marco de lectura que da como resultado una transcripción errónea de las proteínas. En condiciones normales, el sistema de reparación de genes puede reconocer estos errores y subsanarlos por escisión antes de la replicación. Las células

en los CCR con el fenotipo de inestabilidad de microsatélites no detectan correctamente estos errores lo que les permite mantener y replicar sus mutaciones y adquirir otras nuevas adicionales.

Esta vía se observa en el 15% de los CCR esporádicos y en casi todos los tumores que se desarrollan en pacientes con síndrome de Lynch. Los genes involucrados más frecuentemente son MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. La causa más común del fenotipo MSI (inestabilidad de microsatélites) es el silenciamiento epigenético del gen MLH1 a través de la hipermetilación del promotor. Además, suelen asociar mutaciones en genes como BRAF, TGFBR2 (receptor 2 del gen TGFB) y otros que regulan la proliferación (GRB1, TCF4, CDX), detienen el ciclo celular o la apoptosis (PTEN, CASP5, FAS) y reparan el ADN (MBD4, MLH3, MSH3, MSH6).¹⁰¹

Los tumores con MSI se agrupan según las mutaciones encontradas en un panel estándar de microsatélites definidos por consenso del Instituto Nacional del Cáncer en¹⁰²:

- Tumores MSI de alto grado: > 30% de mutaciones.
- Tumores MSI de bajo grado: < 30% de mutaciones.

Los pacientes con tumores MSI de alto grado localizados son pacientes con mejor pronóstico y con tiempos de supervivencia más prolongados que los pacientes con tumores MSI de bajo grado y pacientes con estabilidad de microsatélites. En estos casos el uso quimioterápico adyuvante de fluoropirimidinas no es eficaz y puede ser contraproducente.¹⁰³

Los eventos iniciales se comparten con los tumores con CIN en el 35-50% de los casos encontrando mutaciones en el gen APC que dan lugar a los adenomas. La carcinogénesis a través de la vía CIN puede tardar 10-15 años en desarrollar CCR, mientras que el desarrollo tumoral a través de la vía MSI se acelera a pocos años pudiendo ser tan corto como de 1 a 3 años en los tumores con niveles altos de MSI.¹⁰⁴

En otros casos aparecen de forma inicial mutaciones en el gen BRAF compartiendo rasgos con la vía serrada.

Los tumores con MSI tienen características histológicas particulares que pueden orientar en el diagnóstico, aunque ya se realiza de forma sistemática en la pieza

quirúrgica el análisis inmunohistoquímico de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. En general son tumores poco diferenciados, con alto contenido en mucina y tendencia a localizaciones más proximales, que presentan infiltrados tumorales por células T citotóxicas y células natural-killers.¹⁰⁵

1.4.4. VÍA SERRADA

Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por un patrón estrellado de desplegamiento de las criptas que incluyen pólipos hiperplásicos benignos, adenomas o pólipos serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales.¹⁰⁶ Gracias al avance de la tecnología endoscópica se ha permitido una mayor detección de estas lesiones que son las responsables del 15% de los CCR, y a las que presumiblemente se atribuye un alto porcentaje de los casos de CCR de intervalo.

La vía serrada es un mecanismo distinto de carcinogénesis colorrectal que no tiene caracterizado completamente el ritmo de progresión, aunque si se sabe que si concomitantemente se encuentra MSI hay una progresión acelerada de la secuencia adenoma-carcinoma. Su rasgo distintivo es la mutación V600E en BRAF, un componente que ocurre en fases precoces de los pólipos hiperplásicos causando la división celular descontrolada¹⁰⁷ y que no suele darse en los adenomas convencionales.

Después de tener lugar la mutación de BRAF, los tumores serrados se desarrollan a través de dos rutas:

- Una ruta converge con la ruta MSI dando lugar al fenotipado MSI alto que se desarrolla típicamente a partir de adenomas serrados sésiles.
- La otra ruta adquiere mutaciones de TP53 y activa varias vías oncogénicas; incluida la señalización de Wnt, TGFB dando lugar a tumores con microsatélites estables. Estos tumores se desarrollan típicamente a través de adenomas serrados tradicionales.

Los tumores que se desarrollan a través de ambas rutas muestran niveles altos de metilación de las islas CpG que son grupos de dinucleótidos de citosina/guanina unidos por un enlace fosfodiéster localizados en regiones promotoras de genes.¹⁰⁸ La hipermetilación de estas islas promotoras anula la transcripción y contribuye al silenciamiento de genes.

Según el número de marcadores de metilación positivos encontrados en las ubicaciones de 5 genes los tumores se clasifican en CIMP alto (3) o CIMP bajo (<2).¹⁰⁹ El estado de CIMP alto se identifica en aproximadamente el 20% de los CCR y con mayor frecuencia en combinación con una mutación BRAF e hipermetilación de MLH1, características que describen al grupo de tumores con alta inestabilidad de microsatélites.¹¹⁰ También existe una asociación entre el CIMP en el tejido normal y la aparición de pólipos lo que indica una posible predisposición. El estado de CIMP se correlacionó con tumores mucinosos o poco diferenciados que contienen mutaciones BRAF e MSI, a menudo en colon derecho, en pacientes de edad avanzada y con predilección por el sexo femenino¹¹¹ sin encontrar un papel pronóstico claro y reproducible.

1.4.5 OTRAS VÍAS

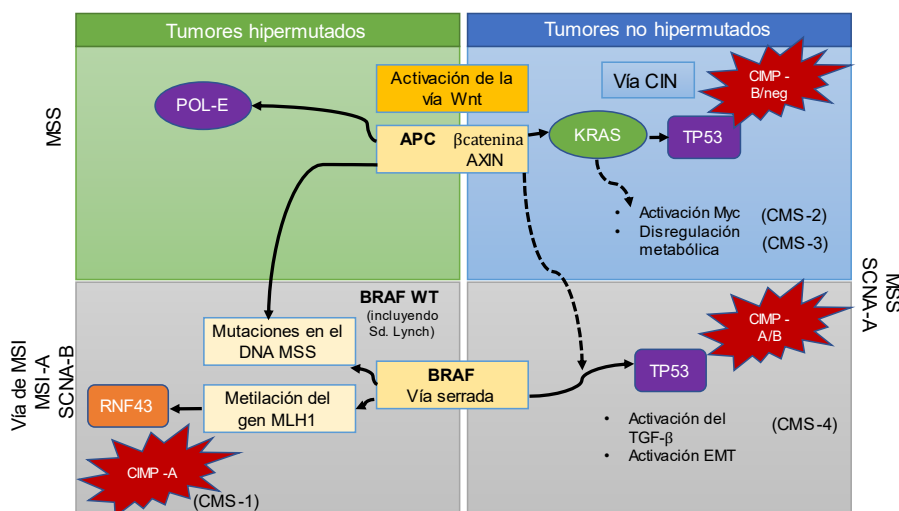
En los paneles realizados sobre el genoma de pacientes con CCR se han revelado mutaciones recurrentes no asociadas a ninguna de las vías de carcinogénesis que hemos desarrollado previamente. La identificación de las mutaciones de la proteína de la ADN polimerasa ha conducido específicamente a caracterizar una nueva vía molecular: las mutaciones en POLE (subunidad catalítica de la ADN polimerasa épsilon) generan un fenotipo hipermutador sin inestabilidad de microsatélites al igual que en POLD1.¹¹²

1.4.6. CMS: SUBTIPO MOLECULARES DE CONSENSO

Para armonizar los perfiles funcionales de los CCR, en el año 2015 surge una clasificación que diferencia cuatro tipos de tumores¹¹³:

- Tumores CMS1: Representa a los tumores hipermutables con alto grado inestabilidad de microsatélites, BRAF mutado frecuentemente y bajo grado de alteración en el número de copias somáticas. Son tumores con infiltración inmune y peor pronóstico. Representa el 14% del total de CCR.
- Tumores CMS2: se caracterizan por presentar alto grado de alteración en el número de copias somáticas, ser tumores con estabilidad de microsatélites y presentar activación de las vías de señalización Wnt y MYC con EGFR elevado y gen TP53 mutado. Contribuyen al 37% de todos los subtipos de CCR.

- Tumores CMS3: también llamado fenotipo metabólico, caracterizados por inestabilidad cromosómica en grado moderado/bajo con menos alteraciones en el número de copias somáticas que el subtipo CMS2. Se relaciona con las mutaciones del gen KRAS que afecta al metabolismo de la glucosa y a la hipoxia. Muchos de los tumores con mutaciones en KRAS contienen también mutaciones en genes que codifican PI3K conllevando un aumento de la síntesis de prostaglandinas para inhibir la apoptosis en las células tumorales. Representan el 13% de todos los CCR.
- Tumores CMS4: también llamado fenotipo mesenquimatoso. Se relaciona con alteraciones de pérdida de función en P53 que regula la transcripción de genes que reparan el ADN y las respuestas celulares al estrés oxidativo. Facilita un microambiente inmunosupresor y permiten la inflamación del estroma y la invasión tumoral lo que les otorga tasas de supervivencia más bajas, sobre todo si concomitantemente aparecen mutaciones de BRAF.
- Se puede aceptar una quinta clase o subtipo que represente un fenotipo mixto sin ninguna designación clara de las ya enumeradas.



MSI: inestabilidad de microsatélites. MSS: tumores con microsatélites estables. EMT: transición epitelio-mesénquimal. A: alto. B: bajo. Neg: negativo. CMS: subtipos moleculares de consenso. SCNA: modificaciones del número de copias somáticas.

Figura 13: Resumen de las vías de la carcinogénesis colorrectal que se inician con la activación de la vía Wnt o BRAF. Modificado de Nguyen LH et al.¹¹⁴

1.5.CLÍNICA

El diagnóstico de los pacientes con CCR se puede llevar a cabo en diversos escenarios clínicos en función de la gravedad del cuadro, englobándose en una de las siguientes categorías:

- Individuos asintomáticos que se diagnostican en cribados poblacionales.
- Pacientes con síntomas y/o signos sospechosos de CCR.
- Al acudir a Urgencias tras episodio de obstrucción intestinal, perforación con peritonitis secundaria o hemorragia digestiva baja.

Los tumores en estadios tempranos suelen diagnosticarse como parte del cribado siendo la mayoría de estos pacientes asintomáticos. A medida que el tumor crece y ocupa la luz intestinal o estructuras adyacentes aparecen síntomas como la alteración del tránsito intestinal, sangrado, dolor abdominal o síntomas más inespecíficos como náuseas, vómitos y distensión abdominal. La palpación de una masa (con la exploración abdominal o al realizar un tacto rectal) es un hallazgo muy sugestivo, aunque menos frecuente, de CCR. La alteración analítica más comúnmente relacionada con el CCR es la anemia ferropénica. En casos avanzados, cuando ya existe una enfermedad metastásica los pacientes pueden debutar con síndrome general o clínica derivada de las áreas afectadas; las vías de diseminación más frecuentes en el CCR son por contigüidad (peritoneo), linfática (ganglios linfáticos regionales) y hematógena (difiere para los tumores colónicos por vía portal al hígado y para los situados en recto distal a través de la vena rectal inferior que drena en la cava inferior y pueden aparecer en pulmón por el sistema de drenaje venoso de las distintas localizaciones). Otras presentaciones menos frecuentes son las fístulas, los abscesos intraabdominales, la fiebre de origen desconocido o infecciones a distancia con el cuadro de endocarditis producido típicamente por *Streptococcus bovis* entre otros microorganismos como más característico.

Los síntomas también pueden diferir dependiendo de la localización del tumor:

- Los cambios en el ritmo intestinal y la hematoquecia suelen ser síntomas de presentación en los tumores localizados en colon izquierdo.

- La anemia ferropénica y las melenas son más frecuentes en los tumores localizados en colon derecho-ciego.
- El tenesmo y la rectorragia suelen orientar a tumores rectales.

Dadas las limitaciones a la colonoscopia en muchos entornos de atención médica y la naturaleza inespecífica de la mayoría de los síntomas, hay un interés emergente por el uso de pruebas inmunohistoquímicas fecales para estratificar a los pacientes sintomáticos.

Las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence)^{115,116} que recomiendan evaluar en Atención Primaria (AP) a los pacientes con ciertos signos y síntomas clínicos con sospecha de CCR realiza las siguientes recomendaciones para su derivación a consulta especializada de forma preferente (menos de 2 semanas):

- Pacientes > 40 años con síndrome general y dolor abdominal o
- Pacientes > 50 años con sangrado rectal no explicado por otras causas o
- Pacientes > 60 años con:
 - Anemia ferropénica o
 - Alteración del ritmo intestinal
- Test de sangre oculta en heces positivo.
- Masa palpable al tacto rectal o a nivel abdominal.
- Pacientes < 50 años con sangrado rectal no explicado por otras causas y:
 - Dolor abdominal
 - Cambios en el hábito intestinal
 - Síndrome general
 - Anemia ferropénica

Se deben de ofrecer la realización de un test de SOH a adultos sin datos macroscópicos de sangrado que se presenten en uno de los siguientes grupos:

- > 50 años con:
 - Dolor abdominal o
 - Pérdida de peso.
- > 60 años con:

- Alteración del ritmo intestinal o
- Anemia ferropénica.
- > 60 años con anemia no ferropénica.

Tabla 4: Criterios para proceder según guía NICE.

Masa rectal palpable	Alta sospecha de CCR
Masa abdominal palpable	Alta sospecha de CCR
<u>DOLOR ABDOMINAL</u>	
Acompañado de pérdida de peso en > 40 años	Alta sospecha de CCR
Acompañado de sangrado rectal en > 50 años	Alta sospecha de CCR
Sin sangrado rectal ni otros criterios	Indicar realizar SOH
<u>CAMBIOS EN EL RITMO INTESTINAL</u>	
En > 60 años	Alta sospecha de CCR
Acompañado de sangrado rectal en < 50 años	Alta sospecha de CCR
Sin sangrado ni otros criterios	Indicar realizar SOH
<u>SANGRADO RECTAL</u>	
En > 50 años	Alta sospecha de CCR
Acompañado de dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal, pérdida de peso o anemia ferropénica en < 50 años	Alta sospecha de CCR
<u>SÍNTOMAS NO ESPECÍFICOS</u>	
Anorexia	Puede ser causada por diversidad de tumores (pulmón, esófago, estómago, CCR, páncreas, vesícula o riñón). Dirigir con exploración y pruebas complementarias.
Trombosis venosa profunda	Puede ser causada por diversidad de tumores (urogenital, mama, pulmón, CCR). Dirigir con exploración y pruebas complementarias.
<u>PÉRDIDA DE PESO</u>	
Por si solo	Puede ser causada por diversidad de tumores (CCR, gastroesofágico,

	pulmón, próstata, páncreas, urológicos). Dirigir con exploración y pruebas complementarias.
Acompañado de dolor abdominal en > 40 años	Alta sospecha de CCR
Acompañado de sangrado rectal en < 50 años	Alta sospecha de CCR
Sin sangrado ni otros criterios	Indicar realizar SOH
<u>ALTERACIONES ANALÍTICAS</u>	
<u>ANEMIA FERROPÉNICA</u>	
En > 60 años	Alta sospecha de CCR
Acompañada de sangrado rectal en < 50 años	Alta sospecha de CCR
Sin sangrado ni otros criterios	Indicar realizar SOH
<u>TEST FCALES</u>	
SOH positiva	Alta sospecha de CCR

Los análisis de SOH se recomiendan en la guía NICE para clasificar la derivación a atención especializada. Las pruebas están destinadas a utilizarse en grupos seleccionados de población sintomática para valorar la posibilidad de CCR, pero en quienes era poco probable un diagnóstico definitivo del mismo. Es decir, tenían una baja probabilidad de CCR (su edad y síntomas tienen un valor predictivo positivo VPP de entre 0.1% y 3% para CCR).

Si una prueba de SOH es positiva, las directrices de NICE sobre sospecha de CCR recomiendan que los pacientes sean derivados a consulta especializada para establecer un diagnóstico. Existen otras causas que pueden provocar la positividad de un test de SOH como los pólipos colorectales, angiodisplasias colónicas y la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que se requiere una colonoscopia para su diagnóstico.

1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CCR se realiza mediante un examen histológico de una biopsia que suele obtenerse tras la realización de una colonoscopia o a partir de una pieza quirúrgica. La estirpe histológica más frecuente de estos tumores es el adenocarcinoma.

El hallazgo más común durante una colonoscopia son los pólipos colorrectales, que se pueden extirpar in situ. Si se confirma CCR se recomienda realizar más pruebas como TC y/o RM para estadificar el cáncer y determinar que tratamiento se necesita. La colonoscopia también puede detectar otras enfermedades intestinales tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la diverticulosis colónica que necesitan otro tratamiento y seguimiento.

1.6.1. COLONOSCOPIA

La colonoscopia es la prueba diagnóstica más utilizada y precisa para el CCR ya que puede localizar y biopsiar lesiones colónicas, detectar lesiones sincrónicas y extirpar pólipos. En la colonoscopia el CCR se presenta como una masa endoluminal que surge de la mucosa y protruye en la luz del colon. Las masas pueden ser exofíticas o polipoides y pueden presentar sangrado si son friables o tienen zonas necróticas y ulceradas. Una minoría de las neoplasias se presentan como lesiones planas o deprimidas.

Cuando se detecta CCR en una colonoscopia, además de tomar biopsias de la lesión es importante realizar un tatuaje con tinta china en la zona adyacente o a unos pocos centímetros distales a la lesión teniendo en cuenta no incluirla en el tatuaje para su localización posterior de cara a terapias adicionales.

Si una obstrucción secundaria a la neoplasia impide realizar una colonoscopia completa se debe de examinar el colon residual después de la resección. Si por otras razones la colonoscopia que se realiza es incompleta (obstrucción parcial o completa extrínseca, colon tortuoso o angulaciones marcadas, mala preparación, intolerancia del paciente a la prueba, etc.) y por la clínica la sospecha persiste las alternativas que se contemplan son la colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computerizada (TC) y la cápsula endoscópica del colon.

EVALUACIÓN DE CALIDAD EN LA COLONOSCOPIA

PREPARACIÓN

Una buena preparación intestinal es fundamental para que la colonoscopia permita la visualización de toda la mucosa colónica y aumenta la seguridad en las maniobras terapéuticas. Sin embargo, este ítem no se alcanza en un 20% de los pacientes que se

someten a la misma. Una mala preparación conduce a un mayor tiempo de procedimiento, expone a mayor riesgo de complicaciones y a una mayor probabilidad de no detectar lesiones existentes.

Para estandarizar las descripciones se utiliza la escala de preparación intestinal de Boston¹¹⁷ cuya puntuación oscila entre 0 y 3 para cada uno de los segmentos de colon: colon derecho incluyendo ciego, colon transversal incluyendo los ángulos hepático y esplénico y colon izquierdo que engloba descendente, sigma y recto. (Tabla 5).

Tabla 5: Escala de Boston.

Grado de limpieza para cada segmento	Colon derecho	Colon transversal	Colon izquierdo	Global
	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 9
0 restos sólidos que impiden explorar toda la mucosa y no se pueden aspirar (exploración imposible)				
1 áreas de mucosa no visualizadas por presencia de material fecal residual y/o líquido opaco (exploración parcial)				
2 pequeños restos que permiten explorar toda la mucosa (exploración completa)				
3 ausencia de restos (exploración completa)				

TASA DE LLEGADA A CIEGO

Se refiere a la capacidad de alcanzar el ciego en menos de 10 minutos realizando inspección detallada de la mucosa, aspirando restos y lavando la lente cuando sea necesario, evitando y corrigiendo la formación de bucles si se producen con un manejo adecuado de la capacidad de angulación, progresando con el endoscopio cuando se tiene una visión óptima de la luz del colon. Todo ello reduce el riesgo de complicaciones durante la progresión y mejora la tolerancia del paciente a la prueba.

La tasa de intubación cecal debe ser superior al 90% del total de las colonoscopias y en el contexto del cribado poblacional este porcentaje debe ascender al 95%. La definición que se da a este término es el paso de la punta del endoscopio al repliegue de la válvula ileocecal visualizando el fondo de saco cecal y orificio apendicular que debe quedar recogido en imagen si disponemos para permitir posteriores verificaciones.

TIEMPOS DE RETIRADA

La visualización cuidadosa de la mucosa del colon se realiza principalmente durante la retirada del endoscopio. Un tiempo de retirada de, al menos, 6 minutos mejora las tasas de detección de adenomas. Además del tiempo de retirada, la técnica con la que inspeccionamos la mucosa es también importante. Se recomienda limpiar el colon del líquido residual por aspiración, limpiar burbujas con simeticona en los lavados de agua utilizados durante la inserción y extracción del endoscopio, una insuflación adecuada para valorar toda la circunferencia del colon con movimientos circulares, inspeccionando detrás y entre los pliegues e introduciendo nuevamente el endoscopio si fuese necesario

TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS

La tasa de detección de adenomas en el cribado poblacional debe ser igual o superior al 20% (25% en varones y 15% en mujeres).¹¹⁸ Esta tasa es una medida de calidad del endoscopista ya que determina la capacidad para lograr el objetivo fundamental de la colonoscopia extirpando las lesiones adenomatosas en fases iniciales y avanzadas e impidiendo la progresión a CCR y permitiendo determinar correctamente el intervalo de seguimiento en función de lo analizado a posteriori.

Se ha demostrado que los cambios de posición del paciente durante la retirada ayudan a mejorar las tasas de detección de adenoma, con las siguientes posiciones utilizadas en función de la ubicación de la punta del colonoscopio: del ciego a ángulo hepático, decúbito lateral izquierdo; en transversal, posición supina; de ángulo esplénico a sigma, decúbito lateral derecho.

Una valoración cuidadosa de la vasculatura de la mucosa y la detección de zonas de moco ayudan a la detección de lesiones planas que son las más difíciles de identificar.

En los estudios que realizan colonoscopia en tándem se ha observado un porcentaje no despreciable de lesiones no identificadas en la exploración inicial (26 %) con porcentajes diferentes en función del tamaño, la localización y la estructura de los pólipos residuales.¹¹⁹

Un metaanálisis reciente¹²⁰ ha demostrado que en el contexto de las exploraciones llevadas a cabo durante el cribado poblacional, donde existe una alta tasa de detección

de adenomas y CCR no es necesario incorporar mejoras tecnológicas ni nuevos dispositivos para aumentar significativamente esta tasa.

COMPLICACIONES

Hemorragia

El sangrado se asocia con mayor frecuencia con la polipectomía aunque puede ocurrir durante una colonoscopia diagnóstica sin actuación terapéutica. Tras la polipectomía la hemorragia puede ser inmediata o diferirse varios días o semanas después del procedimiento.

La tasa de hemorragia tras colonoscopia analizada se sitúa entre 0.1 y 0.6% difiriendo en porcentajes de 0.21% cuando no se realiza terapéutica y elevándose a 0.87% tras polipectomías en los programas de cribado.¹²¹

Los factores de riesgo que predisponen a esta complicación son el mayor tamaño del pólipo, la presencia de polipectomías múltiples, la histología de los pólipos, la posición en colon derecho, tratamientos anticoagulantes y antiagregantes empleados previamente excluyendo AAS en monoterapia y las comorbilidades del paciente.

La inyección submucosa o en el pedículo de adrenalina diluida reduce el riesgo de hemorragia inmediata pero no actúa sobre el sangrado diferido o tardío. El uso profiláctico de métodos mecánicos como clips y endoloops contribuye a reducir de forma significativa este efecto adverso.

Perforación

Una perforación tras una colonoscopia puede ocurrir como resultado de fuerzas mecánicas contra la pared intestinal por la inserción del endoscopio, barotraumas por la insuflación tras sobrepasar áreas estenóticas en pacientes con válvula ileocecal competente o tras procedimientos terapéuticos que incrementan el riesgo. Factores relacionados de forma independiente con un mayor riesgo de esta complicación son la edad avanzada, el sexo femenino, las comorbilidades y la realización de polipectomías. Los primeros síntomas que aparecen tras una perforación son el dolor abdominal persistente y la distensión abdominal. Ante la sospecha se debe realizar estudio con radiografía simple de tórax y abdomen y si no es concluyente, TC abdominal.

La tasa de perforación notificada en los estudios más amplios se sitúa entre el 0.1 y el 0.3% alcanzando valores inferiores si tenemos en cuenta los datos publicados a partir de estudios realizados sobre colonoscopias de cribado poblacional con cifras entre 0.01 y 0.08%.¹²²

Síndrome post-polipectomía

Esta complicación se produce como resultado de una lesión por electrocoagulación en la pared intestinal que induce una quemadura transmural e inflamación localizada en la escara de la polipectomía sin perforación es estudios radiológicos. La incidencia reportada de esta complicación varía entre el 0.003% y el 0.1%.

La clínica se presenta de 1 a 5 días tras la colonoscopia con la aparición de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis acompañada de parámetros inflamatorios alterados en la analítica.

Este cuadro se maneja con antibioterapia de amplio espectro y dieta absoluta con sueroterapia hasta que la clínica remita.

Infección

Las tasas de bacteriemia después de la colonoscopia se sitúan en un rango de 0 al 4% y se asocian a equipos defectuosos y/o falta de adherencia a las pautas de limpieza. Las guías no apoyan ningún beneficio a la profilaxis antibiótica de forma generalizada en estos casos.

1.6.2. COLONOSCOPIA VIRTUAL

La colonografía por TC proporciona la imagen endoluminal simulada por computadora del colon distendido lleno de aire. Requiere de preparación intestinal similar a la necesaria para los estudios endoscópicos para vaciar el colon de heces que pueden simular pólipos por lo que nos tenemos que asegurar tránsito antes de su realización. Las limitaciones de esta prueba vienen determinadas por la tolerancia a la distensión del colon en los pacientes y la preparación realizada. La colonoscopia virtual se puede ofrecer como alternativa en pacientes con comorbilidades que dificultan la realización de la colonoscopia habitual, procedimiento ambulatorio que conlleva sedación

habitualmente. Como desventajas, esta prueba no permite la toma de muestras ni la realización de polipectomías.

1.6.3. PRUEBAS DE IMAGEN

Una vez establecido el diagnóstico de CCR se debe realizar un estudio de extensión para determinar el alcance de la enfermedad tanto a nivel local como a distancia de cara a evaluar el pronóstico y planificar la terapia.

En aquellos casos en los que el CCR se circunscribe a un pólipo y la polipectomía no asocie características histológicas adversas (bordes libres, buena diferenciación, ausencia de invasión linfática y vascular) se considera que estas neoplasias tienen un bajo riesgo de metastatizar siendo el tratamiento endoscópico curativo.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Es habitual solicitar esta prueba previa a la indicación quirúrgica para obtener imágenes del tórax, el abdomen y la pelvis. El objetivo es demostrar la extensión regional del tumor, metástasis linfáticas y distantes y las complicaciones relacionadas con el tumor (obstrucción, perforación, formación de fístulas).

La sensibilidad de la TC para detectar metástasis a distancia (75 a 87%) es mayor que para detectar afectación nodal (45 a 73%) o la profundidad de la invasión intramural (aproximadamente 50%). La sensibilidad de la TC para detectar ganglios linfáticos malignos es mayor para los tumores rectales que para los localizados en colon. La sensibilidad de la TC para detectar implantes peritoneales es baja y depende de la ubicación y el tamaño de estos implantes: para nódulos < 0.5 cm fue del 11% y asciende al 37% para los implantes de 0.5 a 5 cm cifra que sigue siendo insuficiente.¹²³

Se han planteado alternativas a esta prueba. Para la detección de metástasis hepáticas la evaluación intraoperatoria mediante ultrasonidos y palpación manual del hígado puede proporcionar un mejor rendimiento, particularmente en pacientes con afectación tras mural (T3/T4). Sin embargo, el uso cada vez mayor de resecciones por vía laparoscópica impide una adecuada palpación manual del hígado.

Las imágenes del tórax tienen mayor relevancia para los tumores rectales ya que el drenaje venoso del recto inferior se realiza a través de las venas hemorroidales hasta la vena cava inferior y son más comunes las metástasis pulmonares sin hepáticas previas. Sin embargo, es frecuente el hallazgo de lesiones indeterminadas que raras veces son malignas, pero amplían la batería de pruebas de estudio preoperatorias en estos pacientes. Mientras que las calcificaciones nos orientan a una etiología benigna, la presencia de metástasis nodales regionales en el momento de la resección, el número múltiple de nódulos pulmonares indeterminados, el tamaño ≥ 5 mm, la localización rectal del tumor, la ubicación de los nódulos pulmonares en el parénquima vs subpleurales y la existencia de otras metástasis a distancia se asociaron significativamente con la etiología maligna.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) con utilización de contrastes es particularmente útil para confirmar metástasis hepáticas si la TC es dudosa y para una mejor valoración en pacientes con hígado graso. Los avances con la TC de nueva generación y el empleo de imagen trifásica con contraste ha mejorado notablemente la sensibilidad de esta prueba para la detección de metástasis hepáticas. La RM se reserva para pacientes con hallazgos sospechosos, pero no definitivos en la TC, especialmente si se necesita una mejor definición de la situación y el volumen de la carga de la enfermedad hepática para tomar decisiones sobre su posible resección.

La resonancia es habitualmente utilizada para el estadiaje local y ganglionar de las neoplasias situadas en recto para definir la estrategia de tratamiento. En muchos casos es habitual comenzar con tratamientos reductores a base de radioterapia y quimioterapia que infravaloran el estadiaje postquirúrgico.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La tomografía por emisión de positrones (PET) con o sin TC integrada no parece añadir información significativa a la TC para el estudio preoperatorio de rutina. Esta prueba adquiere mayor relevancia en el seguimiento de los pacientes cuando se precisa valorar:

- La localización de zonas de recurrencia de enfermedad en pacientes con niveles crecientes de CEA y evaluación por imágenes convencionales no diagnósticas tras tratamiento primario.

- Completar el estudio de pacientes evaluables para resección de metástasis hepáticas aisladas.

1.6.4. PRUEBAS DE LABORATORIO

Aunque el CCR a menudo se relaciona con anemia ferropénica su ausencia no excluye de forma fiable la enfermedad. Ninguna otra prueba tiene un papel diagnóstico útil ni se recomienda de rutina, incluidas las pruebas de función hepática para la detección de metástasis hepáticas.

MARCADORES TUMORALES

Una variedad de marcadores tumorales se ha asociado con el CCR, particularmente el antígeno carcinoembrionario (CEA), pero se ha concluido que tienen una baja capacidad de diagnóstico por la superposición significativa con la enfermedad benigna y la baja sensibilidad para estadios iniciales.

Dentro de los marcadores tumorales el CEA ha manifestado una sensibilidad del 46% para el diagnóstico inicial (IC 95%=0.45 – 0.47) y especificidad del 89% (IC 95%=0.88 – 0.92)¹²⁴ por delante del CA 19.9 con sensibilidad del 30% (IC 95%=0.28 – 0.32).

Otras causas no relacionadas con neoplasias que pueden producir una elevación del CEA son la gastritis, la enfermedad por úlcera péptica, la diverticulitis, las enfermedades hepáticas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. Además, el tabaco produce elevaciones en el CEA ya que se ha visto que en fumadores los niveles de este marcador tumoral son significativamente más altos que en no fumadores.¹²⁴

En el seguimiento de los pacientes con CCR ya diagnosticado los marcadores tumorales adquieren más relevancia: un CEA preoperatorio > 5 ng/ml confiere peor pronóstico sobre todo en aquellos casos en los que los niveles no se normalizan tras la intervención.¹²⁵ Durante el seguimiento del paciente operado libre de enfermedad, el aumento de CEA puede indicar recidiva de la enfermedad

1.6.5. PRUEBAS HISTOLÓGICAS

Además de informar sobre la línea celular se amplía estudio inmunohistoquímico con valoración de inestabilidad de microsatélites como factor de buen pronóstico y predictor de la falta de respuesta a tratamiento quimioterápico con fluoropirimidinas.

Se completa estudio con mutaciones de KRAS, NRAS y BRAF para dirigir la terapia evitando fármacos dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

1.7. ESTADIAJE

Inicialmente, la estadificación más utilizada en el CCR era la clasificación de Dukes,¹²⁶ que se estructuraba en:

- Estadio A: Crecimiento limitado al intestino.
- Estadio B: Tumor maligno diseminado por contigüidad directa a las estructuras adyacentes sin alcanzar ganglios linfáticos.
- Estadio C: Crecimiento extendido hasta los ganglios linfáticos. Si se extiende a órganos distantes como el hígado se describe como cuarto estadio.

Posteriormente, esta clasificación fue modificada por Astler y Coller (MAC).¹²⁷ La clasificación vigente se considera la estadificación TNM consensuada por el American Joint Committee on Cancer¹²⁸ en la cual T representa la extensión local, N la afectación ganglionar y M la presencia o ausencia de invasión a distancia (Ver tabla 5). A partir de estos ítems mostramos los diferentes estadios agrupados en la tabla 6.

Tabla 6: Estadificación TNM del CCR. AJCC UICC 2018.

Tumor primario (T)	
Categoría	Criterios T
T	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afecta a la lámina propia sin extensión a través de la muscular de la mucosa).

T1	El tumor invade la submucosa (afecta a la muscular de la mucosa sin extensión a través de la muscular propia).
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hacia los tejidos pericólicas.
T4	El tumor invade peritoneo visceral o invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes.
T4a	El tumor invade hacia peritoneo visceral (incluida la perforación macroscópica del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral).
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes.
Ganglios linfoides regionales (N)	
Categoría	Criterios N
N	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	De 1 a 3 ganglios linfáticos regionales positivos (medición del tumor en ganglios linfáticos ≥ 0.2 mm) o cualquier número de depósitos tumorales presentes y todos los ganglios linfáticos identificables negativos.
N1a	Un ganglio linfático regional positivo.
N1b	Dos o tres ganglios linfáticos regionales positivos.
N1c	No hay ganglios linfáticos regionales positivos, pero hay depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales/mesorrectales no peritonealizados.
N2	Cuatro o más ganglios linfáticos regionales positivos.
N2a	De cuatro a seis ganglios linfáticos regionales positivos.
N2b	Siete o más ganglios linfáticos regionales positivos.
Metástasis a distancia (M)	
Categoría	Criterios M
M	
M0	Sin metástasis a distancia por imagen, etc, no hay evidencia de tumor en órganos o puntos distantes.

M1	Metástasis en uno o más órganos o puntos distantes o identificación de metástasis peritoneal.
M1a	Metástasis en un órgano o punto distante sin metástasis peritoneal.
M1b	Metástasis en dos o más órganos o puntos distantes sin metástasis peritoneal.
M1c	Metástasis en la superficie peritoneal sola o con metástasis en otros órganos o puntos distantes.
TNM: tumor, node, metastasis. AJCC: American Joint Committee on Cancer. UICC: Union for Internacional Cancer Control.	

Tabla 7: Grupos según estadio pronóstico.			
T	N	M	ESTADIO
Tis	N0	M0	0
T1-T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1C	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1a	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1b	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1c	IVC

1.8. PÓLIPOS COLÓNICOS

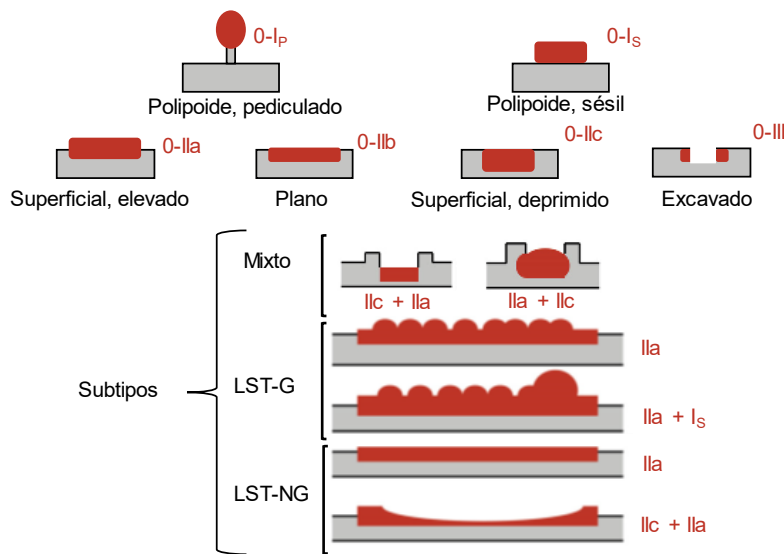
Un pólipo se define como una tumoración o protuberancia circunscrita sobre la superficie de la mucosa colónica. Dependiendo de su forma de crecimiento éstos pueden ser pediculados (poseen un tallo de implantación), sésiles (mayor base de implantación

directamente unida a la mucosa) o planos (lesiones no polipoides con mayor potencial de progresión a CCR).

1.8.1. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LOS PÓLIPOS

La morfología endoscópica de las lesiones neoplásicas superficiales fue descrita por endoscopistas japoneses que clasificaron varios subtipos: la categoría 0 se refiere a la invasión superficial, mientras que las categorías I a V corresponden a cáncer avanzado con invasión más profunda que la submucosa.

- Las lesiones polipoides pueden ser pediculadas (0-Ip), sésiles (0-Is), o con un patrón mixto (0-Isp).
- Las lesiones no polipoides son ligeramente elevadas, llamadas 0-IIa (elevación < 2.5 mm por encima del nivel de la mucosa), completamente planas (0-IIb) o ligeramente deprimidas (0-IIc). Las lesiones completamente planas y deprimidas son raras en la mucosa colónica, mientras que las lesiones ligeramente elevadas son más frecuentes. Las lesiones superficiales excavadas (0-III) son extremadamente raras en el colon. Las lesiones ligeramente deprimidas son especialmente importantes de reconocer, ya que a menudo corresponden a un CCR invasivo, a pesar de su pequeño tamaño.
- Las lesiones con extensión lateral (LST) deben distinguirse aún más en función de su apariencia granular o no granular. Se debe seguir la clasificación de Paris¹²⁹ (figura 14) para su descripción que en muchos casos es una fuente de confusión.



LST: Lesión de extensión lateral. G: Granular NG: No granular.

Figura 14: Clasificación de París.

1.8.2. CLASIFICACIÓN EN FUNCION DE SU HISTOLOGÍA

Según su histología podemos establecer la siguiente clasificación:

- Pólipos adenomatosos o adenomas: proliferación no invasiva de células epiteliales que en función de sus características histológicas pueden ser tanto de bajo como de alto grado de displasia. A su vez se dividen en:
 - Adenomas tubulares: formados por túbulos epiteliales con menos de un 20%-25% de componente vellosos.
 - Adenoma vellosos: formados por procesos digitiformes o papilares constituidos por tejido conectivo recubierto de células epiteliales. Posee más de un 75%-80% de componente vellosos y una mayor capacidad de malignización.
 - Adenoma túbulo-vellosos: posee características de ambos subtipos y entre un 20%-80% de componente vellosos.

Se define adenoma avanzado cuando el pólipo adenomatoso tiene un tamaño mayor a 1 cm, componente vellosos o displasia de alto grado.¹³⁰

- Pólipos serrados: son un grupo heterogéneo de lesiones que tienen en común la arquitectura en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta pudiendo asociar displasia lo que genera un aspecto estrellado o dentado. Combinan áreas de displasia con áreas adenomatosas y en la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) los divide en 3 categorías:¹¹⁴
 - Pólipo hiperplásico (PH): estos pólipos se originan de una apoptosis retrasada en las células epiteliales que lo conforman. Suelen ser lesiones pequeñas, sésiles, localizadas en las crestas de los pliegues y generalmente en colon distal. No presentan displasia, los núcleos son pequeños, regulares y orientados basalmente; no hay estratificación en la mitad superior de las criptas, y las características arquitectónicas y citológicas de la neoplasia está ausentes. Son las lesiones serradas más frecuentes. Se deben reseca si su tamaño es mayor a 10 mm o si se alojan en colon derecho.
 - Adenoma serrado sésil (ASS): son lesiones sin cambios adenomatosos con arquitectura aserrada que carecen de atipia citológica o presentan displasia celular sutil. Endoscópicamente son lesiones planas o sésiles que suelen localizarse en colon derecho. Su superficie es lisa o granular con bordes pobremente definidos. Histológicamente simulan la arquitectura de un pólipo hiperplásico, pero a diferencia de éste el aserramiento llega a la base dando una imagen de “T” o “Y” invertida, tienen una expansión asimétrica de la zona de proliferación y producen moco pudiendo encontrar mucina en la luz de las criptas y en la superficie de la mucosa. Representan un tercio de todas las lesiones serradas.
 - Adenoma serrado tradicional (AST): son adenomas con displasia (atipia nuclear con núcleos alargados con diferenciación reducida, estratificación en 2 a 3 filas y citoplasma eosinofílico) y arquitectura aserrada, habitualmente pediculados y que se localizan con más frecuencia en colon izquierdo.

- Miscelánea:
 - Pólipo inflamatorio: aparecen en la enfermedad inflamatoria intestinal a consecuencia de la regeneración de un proceso inflamatorio crónico del colon.
 - Pólipos hamartomatosos: son la proliferación de células maduras de la mucosa, aparecen típicamente en la poliposis juvenil y en la poliposis de Peutz-Jeghers.

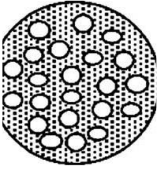
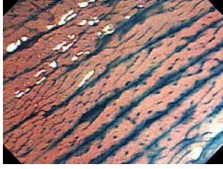
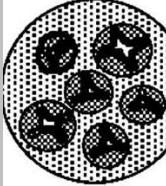

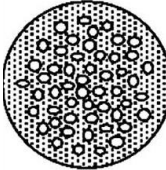
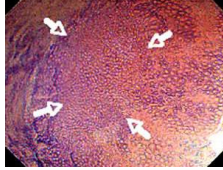

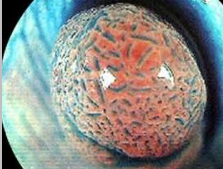



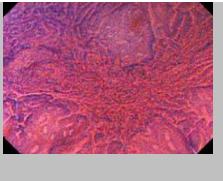
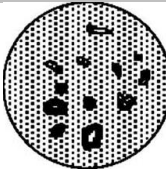
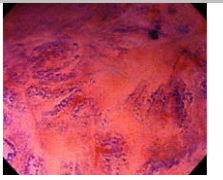
1.8.3. CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA DISPLASIA

Según el grado de displasia los pólipos se dividen en:

- Displasia de bajo grado:
 - Atipia citológica: núcleos alargados hipercromáticos y pseudoestratificados (que llegan hasta los $\frac{3}{4}$ del espesor epitelial), disminución o ausencia de mucina.
 - Atipia arquitectural: criptas aglomeradas de disposición tubular o vellosa.
- Displasia de alto grado:
 - Atipia citológica: núcleos más redondos y abiertos con nucléolo prominente, pérdida total de la polaridad, aumento considerable de apoptosis, mitosis atípicas, mayor pseudoestratificación.
 - Atipia arquitectural: criptas aglomeradas en formas cribiformes, tortuosas, ramificadas, asimétricas y sin estroma interpuesto entre ellas.

Con el avance en la imagen de los endoscopios de alta resolución y en las técnicas complementarias como la cromoendoscopia podemos valorar los pólipos basándonos en el modelo de criptas colónicas para diferenciar entre neoplásicos y no neoplásicos. La tabla 8 recoge los patrones de Kudo¹³¹ que se pueden presentar y su tratamiento más apropiado en función del potencial maligno de las lesiones.

Tabla 8: Patrones de Kudo.

TIP O	ESQUEMA	ENDOSCOPIA	DESCRIPCIÓN	DIAGNÓSTICO PROBABLE	TRATAMIENTO
I			Criptas redondas y regulares	No neoplásico	Endoscópico o ninguno
II			Estrelladas o papilares	No neoplásico	Endoscópico o ninguno
III _L			Tubulares grandes	Neoplásico	Endoscópico
III _s			Tubulares o redondas pequeñas	Neoplásico	Endoscópico
IV			Surcos, circunvalaciones, ramificadas o dentadas	Neoplásico	Endoscópico
V _I			Distribución irregular de los tipos III _s , III _L y IV	Neoplásico (invasivo)	Endoscópico o quirúrgico
V _N			Irregulares, desestructurados	Neoplásico (invasión masiva submucosa)	Quirúrgico

1.9. PAPEL DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES

1.9.1 RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Varios estudios epidemiológicos han concluido que los familiares de primer grado de pacientes con CCR presentan un riesgo incrementado de desarrollar este tipo de neoplasias, ya que en aproximadamente un 30% de las personas diagnosticadas de CCR se informa historia familiar del mismo en grados variables.¹³²

Dentro de nuestro país el primer estudio que analizó el papel de la agregación familiar en el CCR fue el estudio EPICOLON I,¹³³ llevado a cabo por el grupo de Oncología Gastrointestinal de la Asociación Española de Gastroenterología en diversas comunidades autónomas de la geografía española que se centra específicamente en el apartado de la biología molecular. Posteriormente surgió el estudio EPICOLON II¹³⁴ que amplió la muestra de pacientes con el objetivo de identificar nuevas variantes genéticas relacionadas con el CCR. El estudio EPICOLON III se está desarrollando en el contexto de los biobancos cuyos objetivos son más ambiciosos pretendiendo buscar biomarcadores para el diagnóstico no invasivo de CCR en individuos con AF de CCR (CCR familiar) y en aquellos individuos considerados de medio y alto riesgo de CCR.

A nivel internacional tenemos cinco metaanálisis que han evaluado la influencia de los antecedentes familiares en el riesgo absoluto y relativo de CCR.

En el año 2001 Johns LE et al¹³⁵ realizan un metaanálisis tras la recopilación de artículos que estudien el riesgo de CCR en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de CCR y adenomas colorrectales. Analizan 27 estudios para CCR y 9 que versan sobre adenomas. El riesgo relativo (RR) de CCR con un familiar afectado en primer grado oscila entre 1 y 8 veces más, pero ajustando en función del tamaño del estudio el RR global para familiares de primer grado de CCR se establece en 2.25. Si diferenciamos según localización, en ocho estudios que analizaron este punto, el riesgo es mayor en colon que en recto (RR 2.42 para colon vs RR 1.89 para recto). Seis estudios concluyeron que había una mayor predisposición a que los tumores se localizasen en hemicolon derecho y en otros tres estudios se llegó a la conclusión contraria no obteniendo resultados estadísticamente significativos para establecer ninguna conclusión. En catorce estudios se diferenciaron los antecedentes de primer grado entre progenitores y hermanos; en cuatro de ellos se encontraron diferencias

significativas que atribuían mayor riesgo para los hermanos (RR 2.57 para hermanos vs RR 2.26 para progenitores). En seis estudios analizan casos en los que hay más de un familiar de primer grado afecto disparándose en este caso el RR global a 4.25. Otros siete estudios analizan las diferencias según la edad al diagnóstico hallando un RR de 3.87 si el diagnóstico se realizó antes de los 45 años, RR de 2.25 para diagnósticos entre los 45 y 59 años y RR de 1.82 para diagnósticos a edades mayores de 59 años. Respecto a los familiares de pacientes con adenomas se obtuvo un RR global de 1.99 encontrando diferencias en función de la edad de los sujetos, pero no en cuanto al parentesco analizado.

Posteriormente, en 2006, Baglietto et al.¹³⁶ pretendieron dar continuidad al metaanálisis anterior recogiendo 33 estudios publicados desde 1982 hasta 2003. El metaanálisis analiza lo que en su artículo se define como riesgos relativos tipo I y II.

El RR tipo I que pretende aclarar si la presencia de enfermedad en familiares es un factor de riesgo per se o confiere un exceso de riesgo comparando su prevalencia entre casos índices afectados y no afectados. Se interpreta como la medida del exceso de riesgo de enfermedad para un individuo según la distribución de la enfermedad en sus familiares. Este riesgo se estimó en 2.26 (IC 95%=1.86 - 2.73) cuando había, al menos, un progenitor afecto y aumenta a medida que aumenta el número de familiares hasta 3.95 para dos o más familiares afectados. Este RR parece disminuir exponencialmente con la edad del caso índice pero aún era significativamente mayor a 1 a los 70 años. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo de los sujetos participantes.

En cuanto a la localización las cifras son más elevadas para los tumores colónicos que para los rectales no siendo éste un objetivo del metaanálisis para lo que se deberían diseñar otros estudios. El riesgo por tener un hermano afecto era mayor que por tener un progenitor afecto, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0.16$) lo que induce a pensar que la agregación familiar en este tipo de tumor conlleve una herencia recesiva.

El RR tipo II pretende evaluar si los familiares de un caso índice afectado tienen un exceso de riesgo comparado con la población general. Se establece habitualmente de forma retrospectiva, siguiendo la cohorte de familiares para los cuales la exposición se define por el estado de enfermedad de la persona índice. Traduce una medida del exceso de riesgo de la enfermedad para un individuo según el estatus de la enfermedad en un miembro seleccionado de su familia. Este riesgo calculado para familiares de primer grado fue tres veces mayor que para los familiares controles (RR = 2.81) así

como fue significativamente mayor para los hermanos (RR = 3.47; IC 95%=2.24 – 5.4) que para los progenitores (RR = 1.85; IC 95%=1.63 – 2.09); $p = 0.003$.

También en el 2006 se publicó el metaanálisis realizado por Butterworth et al¹³⁷ en el que pretendieron estimar el riesgo absoluto acumulado: el riesgo de una persona con historia familiar de CCR para desarrollar la enfermedad durante un período de tiempo determinado. El riesgo relativo que determinaron la mayoría de los estudios previos es una medida poco útil en el contexto del consejo individual a los pacientes y requiere de una comparativa con una población general. A partir de 60 estudios publicados hasta enero de 2004 estimaron el riesgo absoluto acumulado a partir de una conversión del riesgo relativo y calcularon tasas de supervivencia. Realizaron análisis por subgrupos según categoría familiar, sexo y edad, localización de la neoplasia, tipo de estudios, morbilidad y mortalidad. El RR atribuido a familiares de primer grado de pacientes afectados de CCR fue de 2.24 (IC 95%=2.06 – 2.43) que modificado según el sesgo de publicación cometido se estimó en 2.07 (IC 95%=1.89 – 2.26). En cuanto al riesgo específico por edad, doce estudios mostraban que el RR era mayor para familiares de afectados antes de los 50 años.

En términos de riesgo absoluto concluyeron que, la probabilidad de desarrollar CCR a los 40 años era menor al 1% para todos los grupos; a continuación, el riesgo se incrementa hasta los 75 años donde los porcentajes de CCR se concluyen en un 2.5% para la población general, 4.7% para los que poseen un familiar de primer grado afecto y 9.6% para los que tienen dos o más familiares de primer grado afectados.

Así mismo se calcula la probabilidad de desarrollar CCR a los 70 años dependiendo de los antecedentes de tal forma que ese riesgo se establece en un 2% para la población general y aumenta a un 3.6% para un familiar de primer grado afecto y hasta un 7.4% para dos familiares de primer grado afectados hasta los 45 años; a partir de esta edad disminuye progresivamente hasta los 70 años donde se iguala a 0.

En este último metaanálisis no encuentran diferencias en cuanto al tipo de estudio ni respecto a la localización del tumor. Las curvas absolutas de mortalidad son muy similares a las de morbilidad; hasta la edad de 45 años el riesgo acumulado a los 70 años es de 0.75% para la población general, 1.4% para los que tienen un familiar de primer grado afecto y 4.1% para los que poseen dos o más familiares.

Nuevamente, este estudio calcula diferencias entre el RR estimado para hermanos y progenitores de individuos afectos concluyendo en un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.005$), sin embargo, estos resultados no se dan en otros parentescos analizados reavivando la idea de la posible herencia recesiva que rige este tipo de tumor.

A raíz de este último hallazgo surge un estudio realizado sobre la población de Utah¹³⁸ que tampoco encuentra diferencias significativas en cuanto a progenitores vs hermanos. Se trata de un estudio que parte de una población poco representativa y que además presenta una alta tasa de endogamia, lo cual enturbia la herencia que, al fin y al cabo, es nuestro principal objetivo. Es una población con una incidencia muy baja de fumadores y consumidores de otros tóxicos (alcohol, café, té, etc.) lo que limitaría el efecto de los factores ambientales que hemos visto que se relacionan con este tipo de tumor. Además, la codificación realizada para la obtención de los datos es dudosa.

En una revisión sistemática y en un metaanálisis publicado recientemente, Wong et al.¹³⁹ encontraron que los individuos que tenían al menos un familiar de primer grado afecto tenían un riesgo menor de desarrollar CCR (RR=1.76; IC 95%=1.57 – 1.97; $p < 0.001$) que el riesgo informado en los metaanálisis expuestos previamente con RR entre 2.24 a 2.26. Esta estimación más baja del riesgo de desarrollar CCR entre los familiares de primer grado se confirmó en un nuevo metaanálisis reciente¹⁴⁰ que agrupó las estimaciones de riesgo por diseño del estudio y que informó de un RR agrupado entre los estudios de cohortes de 1.67 (IC 95%=1.52 – 1.82) y un RR agrupado entre los estudios de casos y controles de 2.22 (IC 95%=2.00 – 2.48) en presencia de al menos un familiar de primer grado con CCR. Se encontró un RR agrupado más alto en presencia de dos o más familiares de primer grado con CCR (RR 2.40 y RR 2.81 en estudios de cohortes y casos y controles respectivamente). Cuando el diagnóstico CCR es antes de los 50 en el familiar de primer grado afecto, los RR fueron de 3.26 (IC 95%=2.82 – 3.77) en los estudios de cohortes y de 3.57 (IC 95%=1.07 – 11.85) en los estudios de casos y controles. Dado que es menos probable que los estudios de cohortes contengan un sesgo de recuerdo es probable que sean los más acertados a concretar las estimaciones. Estos RR correspondieron a un riesgo absoluto acumulado de CCR a los 85 años en Europa Occidental del 4.8% (IC 95%=2.7% - 8.3%) para aquellos con un familiar de primer grado afecto, aumentando al 8.2% (IC 95%=6.1% - 10.9%) para aquellos con dos o más familiares de primer grado afectos y del 11% (IC95%=9.5% -12.4%) cuando el familiar de primer grado con CCR era menor de 50 años en el momento del diagnóstico. Los individuos que tenía al menos un familiar de

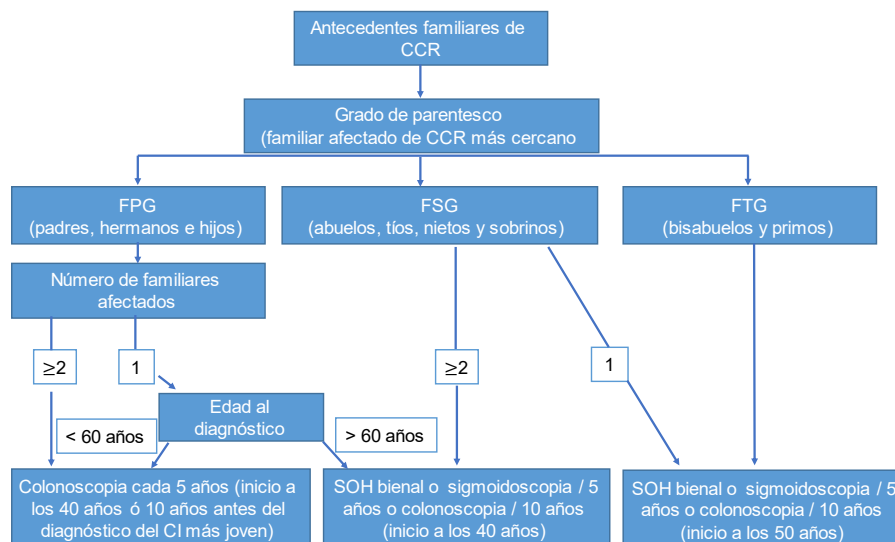
segundo grado con CCR no mostraron un riesgo clínicamente significativo de desarrollar CCR con un RR en estudios de cohorte de 1.09 (IC 95%=1.03 – 1.15).

A raíz de los datos publicados por los dos estudios más recientes referidos surgen cambios en las guías de cribado a familiares tanto europeas como nacionales, sin embargo, la guía americana aún no ha contemplado estos posibles cambios. Se justifica el cribado cuando un riesgo es significativamente mayor de desarrollar CCR y este riesgo se establece en dos o tres veces el riesgo de la población general.

1.9.2. INDICACIONES DETERMINADAS EN LAS GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CCR

Las guías de cribado vigentes cuando se realizó este estudio se muestran en la figura 15 y consideraban subsidiarios de cribado con colonoscopia a aquellas personas con¹⁴¹:

- Dos familiares de primer grado afectos por CCR.
- Un familiar de primer grado afecto con CCR a edad menor de 60 años.
- Como en nuestra comunidad no había programa de cribado con test de SOH que ofreciese prueba inmunológica, sino que se realizaba test de Guayaco, muchos de los pacientes englobados en los otros grupos pasaban a realizarse colonoscopias para cribado antes las opciones disponibles.

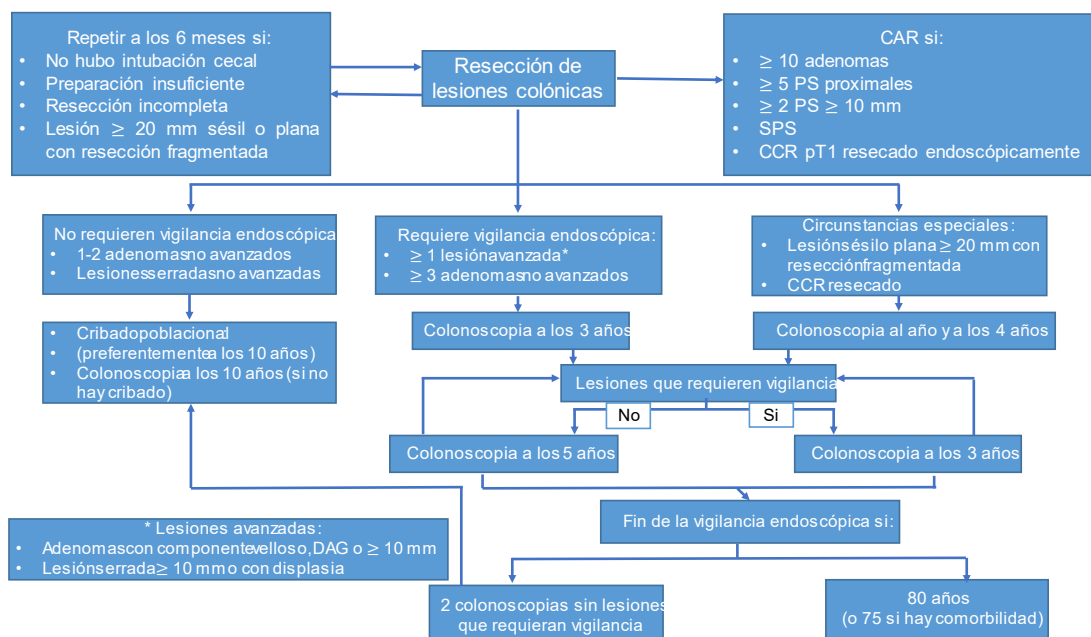


FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado. FTG: familiar de tercer grado. CCR: cáncer colorrectal. CI: caso índice. SOHi: sangre oculta en heces inmunológica.

Figura 15: Esquema del cribado a familiares vigente cuando se realizó el estudio.

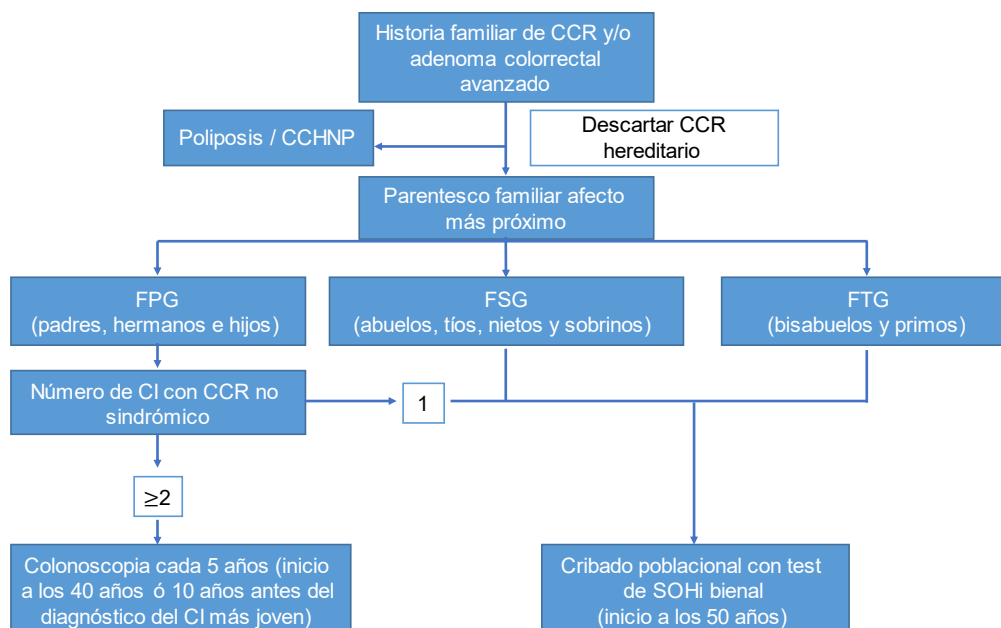
La ESGE⁹³ y la guía española⁷⁴ coinciden en definir el riesgo familiar de CCR como la existencia de al menos dos familiares de primer grado con CCR. La guía europea también considera riesgo familiar cuando existe al menos un familiar de primer grado afecto de CCR antes de los 50 años. Es en este subgrupo, cuando se cumple uno de los dos criterios expuestos anteriormente, donde se encuentra indicada la colonoscopia para cribado a familiares con un intervalo de vigilancia de 5 años después de un examen inicial normal de alta calidad, comenzando el cribado a la edad de 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia. Si en la prueba se detectan pólipos, el seguimiento viene determinado por los resultados de anatomía patológica de los mismos y las pautas de vigilancia que existen para la población general (figura 16).

Aquellos pacientes que tienen un solo familiar de primer grado afecto cuyo CCR se manifestó a una edad mayor de 50 años se deben de incluir como la población de riesgo medio, en el cribado con SOH bianual comenzando a la edad de 50 años. (Ver figura 17). La colonoscopia en este subgrupo de pacientes parece reducir la incidencia y la mortalidad por CCR; sin embargo, se necesitan más estudios para saber en qué medida disminuye estos riesgos.



CAR: consulta de alto riesgo. CCR: cáncer colorrectal. DAG: displasia de alto grado. PS: pólipo serrado. SPS: síndrome de poliposis serrada.

Figura 16: Seguimiento de los pólipos colónicos en la población general.



FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado. FTG: familiar de tercer grado. CCR: cáncer colorrectal. CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico. CI: caso índice. SOHi: sangre oculta en heces inmunológica.

Figura 17: Esquema de cribado vigente con las guías actualizadas.

1.10.CRIBADO POBLACIONAL

El cribado poblacional se inició en nuestra Comunidad en el año 2014 comenzando a incluir a la población con edades comprendidas entre los 65 y 69 años y continuando con las inclusiones quinquenales en los plazos de tiempo correspondientes hasta llegar a toda la población con edades entre los 50 y los 69 años en el momento actual cumpliendo el objetivo.

En el programa de cribado que se realiza en nuestra comunidad, para la captación de los pacientes, se envía carta por correo postal invitándoles a acudir a sus centros de salud para solicitar la incorporación en el cribado a sus médicos de Atención Primaria. Tras recoger datos de antecedentes personales y familiares se comprueba que no existe indicación de colonoscopia por otros motivos y se informa de cómo proceder a la realización de la prueba de SOHi.

Una vez que se obtiene el resultado se informa al paciente si ha sido negativo (se le invita a realizar nuevamente la prueba en dos años actuando del mismo modo) o positivo (se le solicita la realización de colonoscopia). Una vez se realice la colonoscopia,

dependiendo de las lesiones encontradas se determinará el seguimiento en estos pacientes. (Ver figura 16) Si se halla CCR se solicitará estudio de extensión correspondiente y se derivará al equipo más adecuado en función de su estadio.

SANGRE OCULTA EN HECES PRUEBA INMUNOLÓGICA

Esta prueba no invasiva consiste en un kit que se entrega al paciente para realizar en su domicilio cuando estime oportuno sin precisar previamente ninguna preparación ni restricciones dietéticas o farmacológicas. Así mismo, se facilitan instrucciones de cómo debe realizarse. Una vez recogida la muestra a través del dispositivo que se extrae y se introduce en las heces se remite al laboratorio de referencia para su análisis posterior.

Este test se basa en el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales antiglobina humana que detectan cantidades entre 10 y 300 µg de Hb/g en heces. El punto de corte utilizado para el cribado poblacional en nuestra comunidad es de 100 ng/mL. El tiempo establecido entre un resultado de SOHi positivo y la realización de la colonoscopia no debe sobrepasar los 30 – 60 días ya que estudios europeos han demostrado que intervalos de tiempo superiores elevan el riesgo de CCR.¹⁴² De esta forma se ha adquirido el compromiso de no sobrepasar los 2 meses desde que se notifica el resultado positivo de la muestra hasta que se realiza la colonoscopia por parte de nuestro servicio.

El test de SOH inmunológico (SOHi) se ha demostrado como una alternativa más aceptable y precisa que la prueba de guayacol a la que ha sustituido en la actualidad. La aplicación del test SOHi en los programas de cribado poblacional se ha asociado con una reducción sustancial de la mortalidad por CCR.⁸⁸ Además, se ha demostrado que con las múltiples rondas bianuales que se realizan se eleva la detección acumulativa de adenomas avanzados apoyando indirectamente la eficacia de la prueba en la prevención de la incidencia de CCR.¹⁴³

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Las unidades de endoscopia digestiva han sufrido un incremento marcado en su actividad en los últimos años, principalmente por aumento en la realización de colonoscopias. Este incremento viene en gran parte derivado de las indicaciones de cribado de CCR en grupos de riesgo, sobre todo en los familiares de pacientes afectos de CCR. La relación entre estos antecedentes y el tipo de hallazgos en la colonoscopia no está bien definida, especialmente en lo relativo a la presencia de pólipos neoplásicos como los adenomas de alto riesgo y el CCR. El riesgo de este grupo de pacientes con antecedentes familiares de CCR podría estar condicionado por otros factores como la edad, sexo y hábitos dietéticos. Además, el grado de parentesco también podría influir en los hallazgos de lesiones de alto riesgo.
2. Los factores demográficos como la edad y el sexo pueden tener una influencia marcada en la aparición de lesiones en la colonoscopia. Además, pueden asociarse con los antecedentes familiares a la hora de planificar estrategias de cribado de CCR.
3. De igual manera, la nutrición es un factor asociado con numerosas patologías, y en este caso concreto, el consumo de carne roja y embutidos puede estar condicionando la alta incidencia de CCR en nuestra área sanitaria.
4. El elevado consumo de fármacos como los antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos o estatinas podría tener relación con la presencia de lesiones preneoplásicas o tumores en la colonoscopia.
5. Los síntomas presentes a la hora de realizar la colonoscopia como el sangrado digestivo o la anemia constituyen una alerta de la posible presencia de tumores en la colonoscopia.

3. OBJETIVOS

1. Primarios:

- 1.1. Analizar los hallazgos patológicos en pacientes con antecedentes familiares de CCR asintomáticos.
- 1.2. Evaluar el papel de diferentes factores asociados a la presencia de lesiones en la colonoscopia de estos pacientes con antecedentes familiares: edad del paciente, sexo, antecedentes familiares (grado de parentesco, edad del familiar afecto).
- 1.3. Comparar estos datos con la patología hallada en función de los hábitos tóxicos, diversos aspectos higiénico-dietéticos y fármacos.

2. Secundarios:

- 2.1. Describir las indicaciones para la solicitud de colonoscopias en nuestra unidad de endoscopias.
- 2.2. Valorar la relevancia de los diferentes síntomas que fueron motivo de la solicitud de la colonoscopia y su correlación con los hallazgos patológicos.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1.DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Para dar respuesta a los objetivos planteados se diseñó un estudio descriptivo prospectivo seleccionando a los pacientes que acudían de forma programada a la realización de colonoscopia en nuestro centro durante el período comprendido entre el 9 de marzo de 2012 y el 30 de junio de 2013.

La población del estudio pertenecía al área sanitaria de León, cuyo centro de referencia es el Complejo Asistencial Universitario de León y que engloba a una población de aproximadamente 320.000 habitantes.

En la Unidad de Endoscopias de nuestro centro se realizan en esas fechas 5.300 colonoscopias ambulantes al año distribuidas en cuatro salas. Para la realización de la prueba, además del especialista en aparato digestivo, se requirió un equipo de enfermería formado en esta técnica. Dado que la exploración se lleva a cabo bajo sedación profunda, la Unidad disponía de una zona anexa donde personal de enfermería valoraba al paciente antes de entrar a la sala y tras la realización de la prueba para comprobar su correcta recuperación.

Previamente a iniciar el estudio no se calculó el tamaño muestral basado en los riesgos de encontrar patología en las diferentes poblaciones de estudio. En su lugar, se hizo una revisión de estudios previos¹⁴⁴ y se consideró que en base a las colonoscopias realizadas anualmente en nuestra unidad, un periodo de tiempo de 15 meses para la recogida de datos sería suficiente para responder a los objetivos planteados.

El acceso al estudio fue voluntario, sin que los participantes recibieran ninguna retribución económica. De igual forma, nuestro equipo no recibió aportación económica ni beca para la realización del trabajo. El estudio se llevó a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. Además, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica y con medicamentos del área sanitaria de León (CEIM).

El tratamiento de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo con lo que establecía la legislación mencionada, el paciente puede ejercer los derechos de acceso,

modificación, oposición y cancelación de datos para lo cual debía dirigirse al médico responsable del estudio.

Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código de doble anonimización y solo el médico responsable del estudio y sus colaboradores pueden relacionar dichos datos con el paciente y su historia clínica.

4.2.CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se seleccionaron pacientes mayores de 14 años que se sometían a la exploración por indicación de cualquier facultativo especialista con capacidad para solicitarla (tanto desde Atención Primaria como de Especializada). En el caso de los pacientes con edades comprendidas entre 14 y 18 años se recabó la correspondiente autorización de su padre, madre o tutor legal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron pacientes en edad pediátrica, aquellos ya diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) o síndromes hereditarios relacionados con CCR, pacientes que rechazaron cumplimentar el cuestionario y los ingresados en el centro.

4.3.METODOLOGÍA

SOLICITUD DE LA EXPLORACIÓN Y PREPARACIÓN

En el momento de la solicitud de la prueba se proporcionó al paciente tanto instrucciones respecto a la misma (generales para la preparación: plazos, consejos dietéticos, etc.) como la propia medicación, que en la mayoría de los casos consistió en Solución evacuante Bohm® (Polietilenglicol) o Citrafleet® (picosulfato de sodio asociado a óxido de magnesio) excepto a aquellos pacientes con insuficiencia renal previamente documentada que recibieron X-Prep® (Senósidos) y enemas de limpieza. También se proporcionó un impreso por duplicado de consentimiento informado, solicitando que lo aportasen correctamente cumplimentado el día de la exploración.

Como norma general se indicó la conveniencia de acudir en ayunas permitiendo dieta líquida hasta 4 horas antes de la prueba. Se explicó la necesidad de suspender los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y antiagregantes plaquetarios con una semana de antelación, así como realizar el cambio de anticoagulación oral a parenteral con heparina de bajo peso molecular (HBPM) según la práctica clínica habitual.

En cuanto a la dieta, se recomendó comenzar dos días antes una dieta pobre en residuos de acuerdo con la siguiente tabla (Tabla 9).

El día previo a la exploración el paciente debía de seguir una dieta líquida sin residuos: agua, caldos filtrados, café o té solos, infusiones, zumos de fruta colados y bebidas sin burbujas.

Respecto a la preparación, si la prueba se realizaba por la mañana, el paciente comenzaba a tomar el preparado con la medicación a las 16:00 del día previo, bebiendo 250 ml cada 15 minutos hasta un total de 3 litros; el resto se ingirió 6 horas antes de la exploración dejando, al menos, 4 horas de ayuno absoluto.

Si la prueba es por la tarde, se utilizó la misma pauta indicada previamente, pero empezando la mañana del mismo día (unas 9 horas antes).

Tabla 9: Dieta recomendada para la preparación de la colonoscopia.

Alimentos permitidos	Alimentos excluidos
Arroz y pasta	Ensaladas, verduras y legumbres
Caldos (no verduras)	Frutas
Carne y pescado a la plancha o hervido	Patatas
Queso duro	Carnes y pescados en salsa o estofados
Biscotes o galletas sin fibra	Embutidos
Pan tostado y mantequilla en poca cantidad	Leche
Zumos filtrados	Grasas y pasteles
Café, té y líquidos sin gas	Chocolate y bebidas con gas

REALIZACIÓN DE LA EXPLORACIÓN

Previamente a la realización de la colonoscopia, personal de enfermería de la Unidad de Endoscopias valoró a cada paciente y procedió a rellenar un cuestionario donde se

recogieron alergias, enfermedades concomitantes, medicación y riesgo quirúrgico según escala ASA. Se indicó la retirada de prótesis dentales y elementos metálicos y se registraron constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.

Esta persona fue la responsable de administrar el cuestionario (Anexo I) y recogerlo debidamente cumplimentado junto con la hoja de datos estándar para una comprobación posterior de los fármacos. De igual forma se confirmaron los antecedentes familiares que constaban en la petición si éste había sido el motivo para solicitar la exploración.

Posteriormente se sometió al paciente a la realización de la prueba bajo sedación con propofol si no existían contraindicaciones para el uso del mismo; en caso contrario, la sedación-analgésia se realizaba con midazolam y petidina. Durante la exploración y en el período inmediatamente posterior se monitorizaron constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno mediante pletismografía) aportando oxigenoterapia suplementaria en todos los casos. La dosis de propofol se ajustó al peso y edad del paciente según las recomendaciones de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED).

HALLAZGOS PATOLÓGICOS: RECOGIDA DE DATOS

En caso de encontrar hallazgos patológicos, las muestras recuperadas se procesaron en formol para ser analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro. Se emitió informe de las mismas cuyo resultado se añadió al del propio estudio, así como a los de exploraciones anteriores si las hubiese y sus correspondientes estudios anatomopatológicos.

Una vez analizados los resultados en conjunto, a aquellos pacientes diagnosticados de neoplasia se les realizó un estudio de extensión mediante TC tóraco-abdominal y RM pélvica dependiendo de la localización de la lesión. Posteriormente fueron derivados a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía General quien valoró las opciones de tratamiento según los resultados de las pruebas anteriores.

En el caso de las lesiones adenomatosas se recogió el número, tamaño y localización, en la histología (tubular, túbulo-veloso, veloso o serrado) y el grado de displasia (bajo o alto grado).

Se realizó una búsqueda en la base de datos de endoscopias con las exploraciones registradas desde el año 2000 para confirmar si había sido la primera endoscopia o existían datos de exploraciones previas (esta información también se le había solicitado al paciente en el cuestionario y se cruzaron los datos para ampliar la información disponible). En caso de que existiesen exploraciones previas a las que teníamos acceso, se revisó la patología hallada en las mismas y se valoró si el seguimiento se adaptó a las recomendaciones para el seguimiento de pólipos/CCR vigentes.

Todos estos datos se trasladaron a un formulario para su procesamiento informático. (ANEXO II).

4.4.VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron mediante escala tipo Likert. Al tratarse de una encuesta autoadministrada, en el análisis que llevaremos a cabo más adelante detallamos cuantos pacientes contestaron a cada uno de los ítems:

- Datos de filiación: edad, sexo, número de historia clínica, domicilio, teléfono de contacto. Para los resultados del análisis agrupamos la edad estableciendo tres grupos:
 - Pacientes menores a 50 años (grupo de referencia).
 - Pacientes entre 50 y 70 años.
 - Pacientes mayores de 70 años.
- Datos antropométricos: talla y peso para calcular posteriormente índice de masa corporal (IMC).
- Hábitos higiénico-dietéticos:
 - Tabaquismo (paquetes/año) y consumo de alcohol (semicuantitativo).
 - Consumo de frutas, verduras, embutidos y ahumados con cuantificación mediante escala tipo Likert.
- Antecedentes personales de neoplasia y edad de diagnóstico.
- Antecedentes personales de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) bien sea colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

- Historia familiar de CCR, edad al diagnóstico y grado de parentesco¹⁴⁵ con el familiar afecto considerando:
 - Familiar de primer grado: aquellos que comparten al menos un 50% de la carga genética (padres, hermanos e hijos).
 - Familiar de segundo grado: vinculados de forma directa a un pariente de primer grado compartiendo un 25% de la carga genética (abuelos, tíos, sobrinos, nietos y medios hermanos).
 - Familiar de tercer grado: aquellos que comparten un 12,5% de los genes (primos, hermanos, tíos medios y sobrinos medios).
- Historia familiar de otras neoplasias.
- Uso concomitante de fármacos: destacando especialmente ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiagregantes plaquetarios, estatinas, AINEs, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva (THS). Consideramos el uso habitual de un fármaco cuando se ha mantenido en el tiempo durante al menos 30 días.
- Realización previa de colonoscopias: número, fecha de las mismas y hallazgos patológicos si los hubiese, codificados como se especifica más adelante (mediante revisión de historia antigua anatomopatológica).
- Motivo de petición de la exploración: AF asintomáticos, AF y clínica concomitante e indicación clínica en ausencia de AF.
- Resultados de la exploración:
 - Completa/incompleta.
 - Normal/patológica.
- Adecuación de la petición a los documentos de consenso.
- Presencia o ausencia de cáncer de intervalo.
- Colonoscopias patológicas agrupadas bajo los siguientes epígrafes:
 - Pólipos hiperplásicos (englobados luego en colonoscopias normales).
 - Uno o dos pólipos adenomatosos menores a 1 cm.

- Tres o cuatro pólipos menores a 1 cm ó un pólipo entre 1 y 2 cms.
 - 5 o más pólipos o un pólipo mayor de 2 cms.
 - Carcinoma in situ o displasia de alto grado.
 - Carcinoma submucoso.
 - Adenocarcinoma infiltrante.
- Características de los pólipos: tanto de la colonoscopia actual como de la primera documentada (en caso de tener hechas varias).
 - Tamaño (mm).
 - Número de las lesiones.
 - Histología: tubular, túbulo-veloso o veloso.
 - Displasia: displasia de bajo grado o displasia de alto grado.

Se definen como adenomas de alto riesgo o adenomas avanzados (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer)¹³⁰ todos aquellos que cumplan una de las siguientes características: 3 o más lesiones adenomatosas, adenoma mayor o igual a 10 mm, displasia de alto grado o histología desfavorable (componente veloso).

- Tumores: (documentados tanto en la colonoscopia actual como en las previas):
 - Localización.
 - Fecha de diagnóstico.
 - Estadio: de acuerdo con los datos de las piezas quirúrgicas y/o exploraciones radiológicas en el caso de pacientes con enfermedad avanzada no subsidiarios de cirugía: T (extensión local), N (extensión ganglionar), M (metástasis a distancia).
 - Grado de diferenciación histológica: G1 bien diferenciado (bajo grado), G2 moderadamente diferenciado (grado intermedio), G3 escasamente diferenciado (alto grado) y G4 indiferenciado (alto grado).
 - Otras características histológicas: invasión linfática, venosa y perineural, depósitos tumorales.
 - Biología molecular: mutaciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y K-ras.

4.5.GRUPOS DE TRABAJO

Para el análisis se dividió la muestra en tres grupos:

- Grupo 1: incluyó toda la muestra, una vez excluidos los pacientes con antecedentes de EII, aquellos que no rellenaron correctamente el cuestionario y un caso que *a posteriori* se diagnosticó como tumor neuroendocrino. En este primer grupo se englobaron tanto pacientes que se sometía a su primera colonoscopia como aquellos a los que se repitió la prueba por seguimiento de pólipos/CCR, nueva clínica, etc.
- Grupo 2: incluyó todos aquellos pacientes que se sometían por primera vez a una colonoscopia. Nuestra intención con el diseño de este segundo grupo fue minimizar la influencia de determinados sesgos de selección:
 - Excluir pacientes con una colonoscopia actual normal que hubiesen presentado en exploraciones previas patología más avanzada, reseca endoscópica o quirúrgicamente entre la primera colonoscopia y la colonoscopia actual.
 - Excluir pacientes que aleccionados tras una exploración anterior hayan llevado a cabo un cambio en su estilo de vida y hábitos dietéticos.
 - Aunque se recoge información respecto a los hallazgos patológicos de las colonoscopias previas, ésta no se ha analizado por basarse en datos retrospectivos lo que le restaría validez a nuestro estudio.
- Grupo 3: incluyó a los pacientes que acudían a realizar su primera colonoscopia por las siguientes indicaciones: anemia/ferropenia, rectorragia, alteración del hábito intestinal, AF de CCR asintomáticos y dolor abdominal. Con este último grupo pretendemos dar respuesta al objetivo que analiza el motivo de petición como valor predictivo de lesiones neoplásicas o preneoplásicas.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Para el grupo 1 y 2 se realizó un análisis univariante en relación con dieta, hábitos tóxicos, edad, sexo y AF de

CCR. Posteriormente se realizó un análisis multivariante de los que resultaron estadísticamente significativos.

En el grupo 3 se realizó un análisis univariante y posteriormente multivariante para establecer la relación entre los motivos de petición y la patología encontrada.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables recogidas se introdujeron en una base de datos (Microsoft Access 2007®) y posteriormente se analizaron mediante un paquete estadístico (IBM SPSS Statistics versión 20®).

Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado con la corrección de Yates en caso de que fuese necesario. Para la comparación de variables cuantitativas se usó el test de la t de Student y el análisis de ANOVA.

Se realizó análisis de regresión univariante para observar la influencia de la dieta, los hábitos tóxicos y fármacos con la presencia de lesiones halladas tanto a nivel general (todas las colonoscopias) como en aquellos que se sometían a su primera exploración. Se realizó un análisis de regresión logística por pasos hacia adelante que incluyó aquellas variables que habían resultado significativas en el análisis univariante. Este fue usado para evaluar las variables con valor predictivo independiente en el hallazgo de patología colónica.

Los resultados cuantitativos se muestran como medias \pm desviación estándar con los correspondientes intervalos de confianza al 95%. Los resultados categóricos se expresan en forma de porcentajes y odds ratio si procede. Se consideran valores estadísticamente significativos aquellos con $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En total, se recogieron datos de 2.763 pacientes que se distribuían equitativamente en ambos sexos siendo el 49,9% mujeres y el 50,1% restante varones (Figura 18).

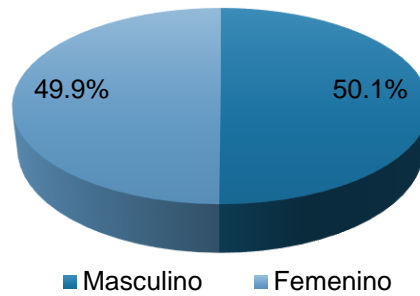


Figura 18: Distribución de los pacientes por sexo (Estudio descriptivo).

El rango de edad varía entre los 15 y los 93 años con una edad media de $61,21 \pm 14,80$ años. La distribución por percentiles se muestra en la figura 19.

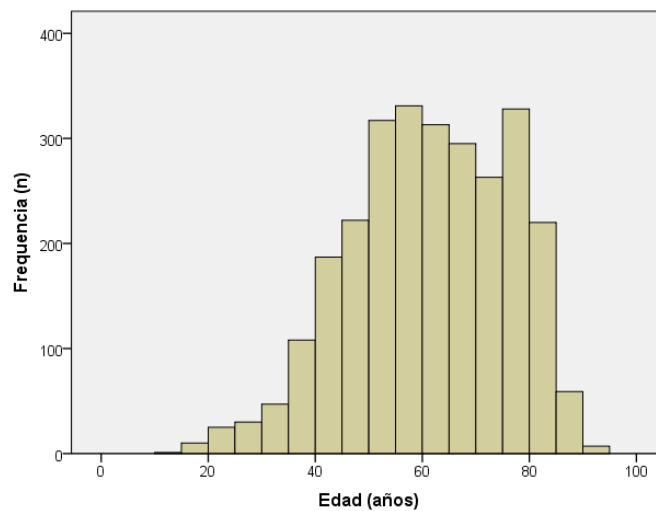


Figura 19: Distribución de los pacientes por percentiles de edad (Estudio descriptivo).

El análisis de los datos antropométricos refleja que el IMC ($n = 2.347$) fue de $26,30 \pm 4,23$ kg/m².

En cuanto al uso de fármacos que se consumían de manera crónica en el momento de la endoscopia, con duración superior a 30 días, se analiza en la tabla 11. (n = 2.763)

Tabla 10: Fármacos que tomaba la población del estudio de forma basal.

FÁRMACO	PORCENTAJE
AAS	10,7% (n = 296)
ANTIAGREGANTES	2,8% (n = 77)
ESTATINAS	27,4% (n = 757)
AINES	11,3% (n = 312)
ACO	2,3% de las mujeres (n = 38)
THS	0,8% varones (n = 11) y 1,7% mujeres (n = 23)

Respecto a la distribución según la indicación de la endoscopia, el grupo de mayor tamaño es el constituido por pacientes que se someten a esta prueba para seguimiento de pólipos o CCR, que representa el 25% del total. En segundo lugar, se sitúa la rectorragia, seguida del cribado a familiares asintomáticos de pacientes diagnosticados de CCR (19% y 17% respectivamente), representando estas tres indicaciones más del 50% de todas las exploraciones realizadas. (Figura 20).

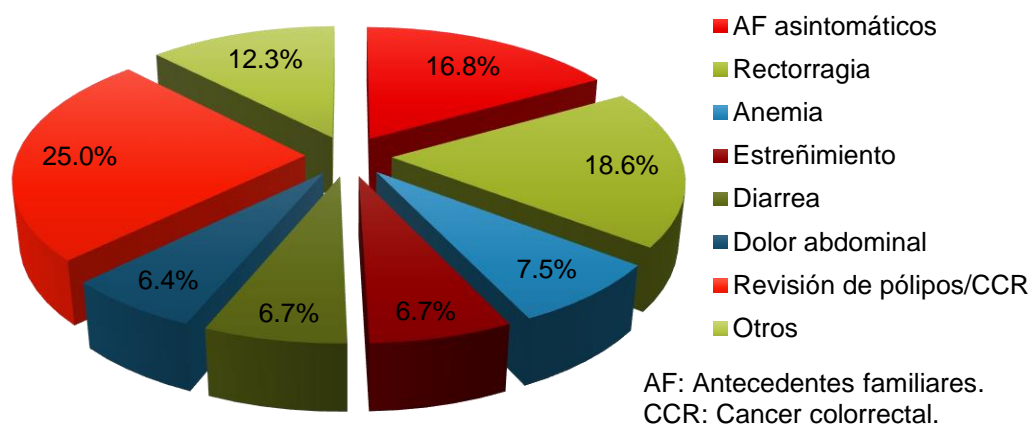


Figura 20: Distribución según motivo de petición. (Estudio descriptivo).

En cuanto al número de colonoscopias previas, más de la mitad de los pacientes (57.3%) se sometía a una endoscopia baja por primera vez, mientras que el 42.7% restante (1179 sujetos en total) se sometían a pruebas sucesivas.

El análisis del tiempo transcurrido entre las pruebas (cuando había una previa) arroja que solo un 7% de los pacientes (n = 83) se había sometido a la colonoscopia en el año

previo; este porcentaje aumenta hasta 23,2% (n = 274) en el intervalo comprendido entre 1 y 3 años; un 18,7% (n = 220) en el intervalo entre 3 y 5 años; un 37,3% (n = 440) entre 5 y 10 años y un 13,7% (n = 162) en los que la colonoscopia se había realizado al menos 10 años antes de la actual. (Figura 21a) La media de tiempo desde la primera colonoscopia en aquellos pacientes que se realizaban la prueba por seguimiento fue de $5.48 \pm 3,48$ años.

En la figura 21b se analiza el número de exploraciones previas llevadas a cabo en los pacientes observando que el 66,6% se habían sometido a un máximo de dos colonoscopias, el 25,5% entre 3 y 5 exploraciones y un 8% tenían más de 5 colonoscopias previas.

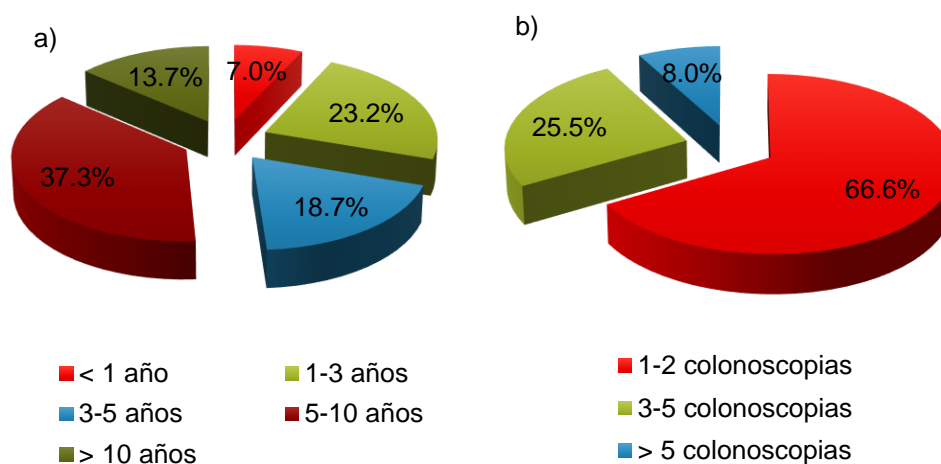


Figura 21: Distribución del intervalo de tiempo en cuanto a la realización de la colonoscopia (a) y número de procedimientos llevados a cabo por paciente (b) (Estudio descriptivo).

Un 5,6% del total de pacientes estudiados tenía diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn (EC) / Colitis ulcerosa (CU) / Colitis indeterminada (CI)).

5.1.2. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS

En cuanto a los hábitos higiénico-dietéticos, el análisis descriptivo se muestra en la tabla 12 donde se registra el número de pacientes para el que disponemos de datos de cada variable.

En cuanto a los hábitos tóxicos un 82,7% de los pacientes eran no fumadores dentro de los cuales el 34,8% eran exfumadores. Respecto a la ingesta enólica el grupo más frecuente era el de los abstemios (52,1% de los sujetos).

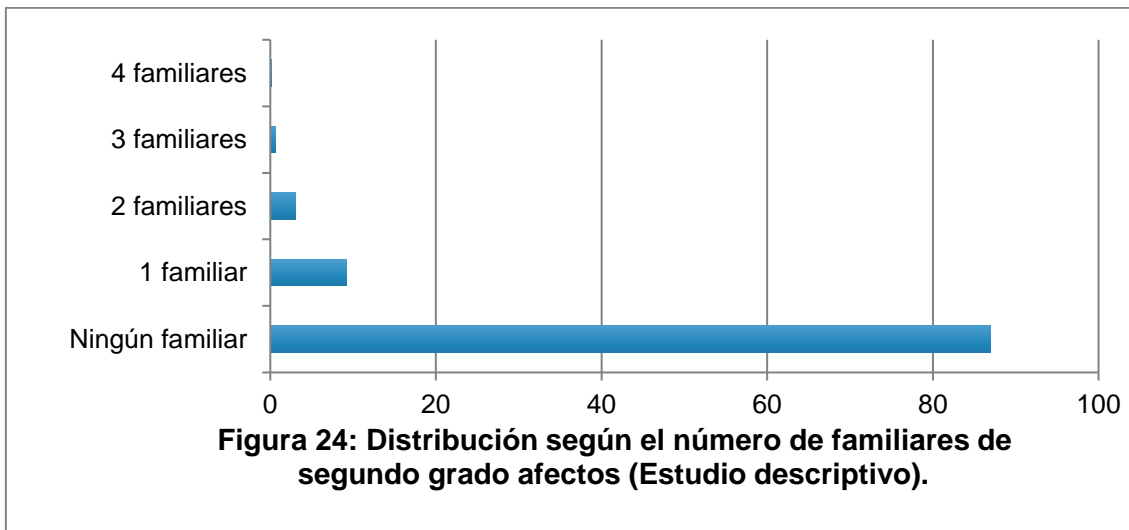
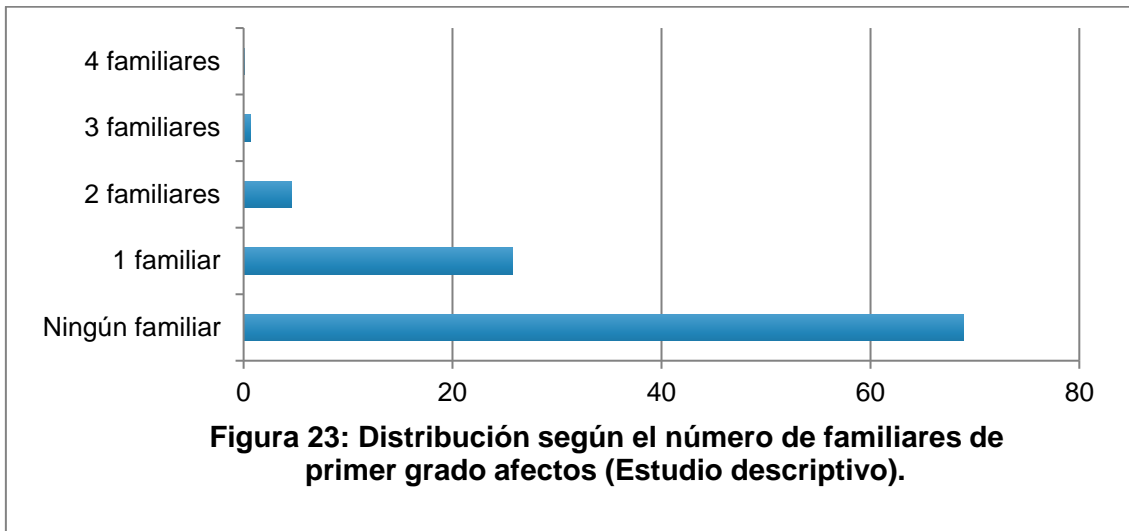
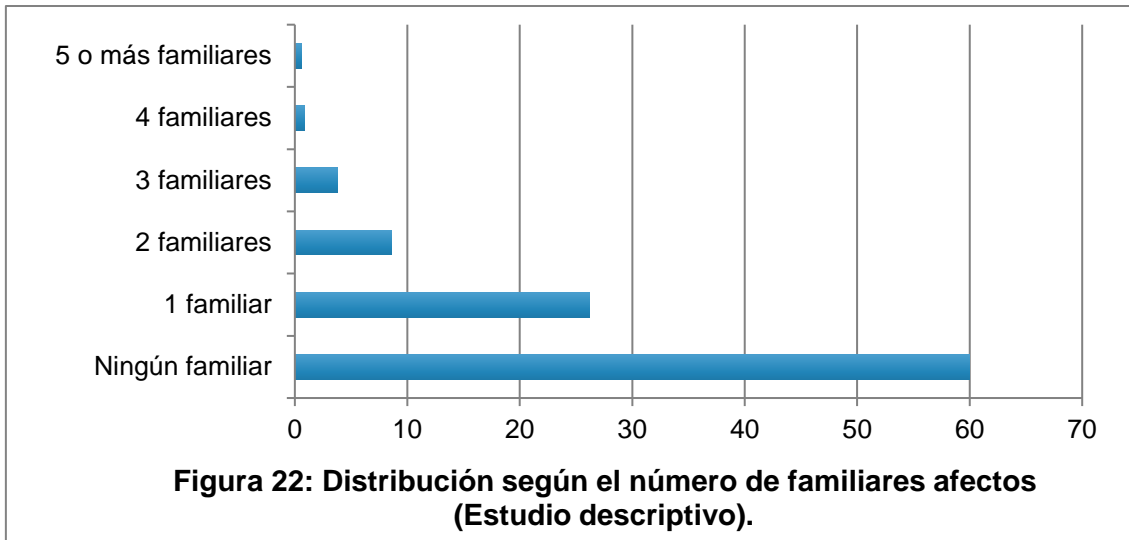
Si valoramos en función de los hábitos dietéticos el grupo que consumía 1 o 2 piezas de fruta al día (49,2%) y los consumos de verdura (37,8%) y ahumados, embutidos o salazones (48,7%) 1 o 2 veces eran los más numerosos

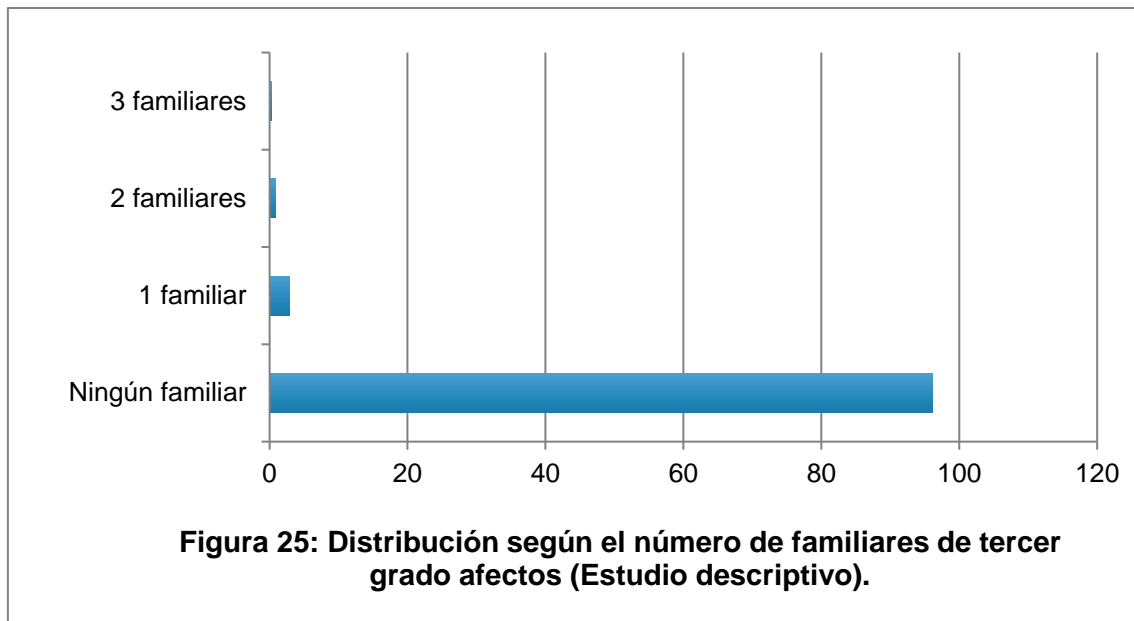
Tabla 11: Distribución de los sujetos (%) en cuanto a sus hábitos higiénico-dietéticos (Estudio descriptivo).

Factor a estudio (n)	Frecuencia			
	ALCOHOL (n = 2.653)	Nunca 52,1%	Ocasional 38,1%	Diario 9,9%
TABACO (n = 2.762)	Fumadores 17,3%		No fumador 82,7%	
	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 paq/año 60,7% • 15-30 paq/año 28,3% • > 30 paq/año 10,4% 			
FRUTA (n = 2.707)	No consumidores 5,9%	1-2 piezas/día 49,2%	3 o más piezas/día 44,8%	
VERDURA (n = 2.707)	No consumidores 1,8%	1-2/semana 37,8%	3-4/semana 35,7%	Diario 24,7%
AHUMADOS (n = 2.707)	No consumidores 36,6%	1-2/semana 48,7%	3-4/semana 11,5%	Diario 3,2%

5.1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

El 40,1% de la muestra (n = 2763) presentaban AF de CCR. De entre los sujetos con familiares afectados, un 31,1% de ellos eran familiares de primer grado, un 13,1% de segundo grado y un 3,9% de tercer grado. Respecto al número de familiares afectados, cuando existen, la mayoría tiene un único familiar afectado, siendo testimonial el grupo de los que tienen 4 o más familiares con antecedentes (Figura 22). Estos datos son superponibles a los obtenidos cuando solamente se tienen en cuenta los familiares de primer grado (Figura 23), segundo grado (Figura 24) y tercer grado (Figura 25).





Teniendo en cuenta el grado de parentesco y la edad al diagnóstico en el familiar afecto, el 72% de los familiares de primer grado se diagnosticaron a edad superior a los 60 años, así como un 70,6% de los familiares de segundo grado.

5.1.4. PATOLOGÍA ENCONTRADA

En el 72,5% de los casos la exploración fue normal, se detectaron pólipos adenomatosos en el 20,4% de los casos ($n = 565/2763$) y tumores en un 3% ($n = 86/2763$). Los hallazgos patológicos se muestran detallados en la siguiente tabla. (Tabla 13)

Tabla 12: Patología hallada en las colonoscopias (Estudio descriptivo).

Normal	72,5% (n = 2003)
Pólipos hiperplásicos	4,7% (n = 130)
1-2 pólipos < 1 cm	11,6% (n = 321)
3-4 pólipos < 1 cm ó un pólipo entre 1-2 cms	3,3% (n = 91)
Más de 5 pólipos o un pólipo mayor a 2 cms	1,8% (n = 50)
Pólipos serrados	0,72% (n = 199)
Carcinoma in situ/Displasia de alto grado (DAG)	3% (n = 83)
Carcinoma submucoso	0,1% (n = 3)
Adenocarcinoma infiltrante	3% (n = 83)

5.1.4.1. PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Las características descriptivas y anatomopatológicas de los pólipos, analizadas por separado, en la mayor parte de los casos fueron favorables: menos de dos lesiones en el 82,6%, tamaño inferior a 1 cm en el 70,8%, histología carente de componente veloso en el 84,4% y displasia de bajo grado en el 83,1%. (Tabla 14)

Tabla 13: Distribución en cuanto al número de pólipos y sus características histológicas (Estudio descriptivo).

NUMERO n = 565	TAMAÑO n = 565	HISTOLOGÍA n = 538	DISPLASIA n = 544
1 pólipo -> 62,1%		Adenomatosos* -> 10,6%	
2 pólipos ->20,5%	< 1 cm -> 70,8%	Tubulares -> 73,8%	DBG -> 83,1%
3 pólipos -> 7,8%			
4 pólipos -> 3,4%	1-2 cms -> 16,3%	Túbulo-vellosos -> 13,8%	
5 pólipos -> 2,7%			DAG -> 16,9%
6 pólipos -> 1,6%	> 2 cms ->	Vellosos -> 1,9%	
≥ 7 pólipos -> 1,9%	12,9%		

*No se especifica subtipo.

Si excluimos a aquellos pacientes con antecedentes de EII (7 pacientes) o CCR (15 pacientes), analizamos 550 pacientes en quienes se hallaron pólipos dentro de los cuales el 44,2% correspondían a adenomas de alto riesgo en la colonoscopia objeto de nuestro estudio. La edad media fue de $65,82 \pm 12,43$ años (rango 30,18-92,59) con IMC fue de $26,98 \pm 3,87$ kg/m² (rango 16,33-44,06). En la distribución por sexos en predominaba el hallazgo de estas lesiones en el sexo masculino (64,6% vs 35,4% en mujeres). El 43,8% de los pacientes había sido sometidos a endoscopias previas en distinto número de ocasiones (Figura 26.a) y en distintos intervalos de tiempo (Figura 26.b).

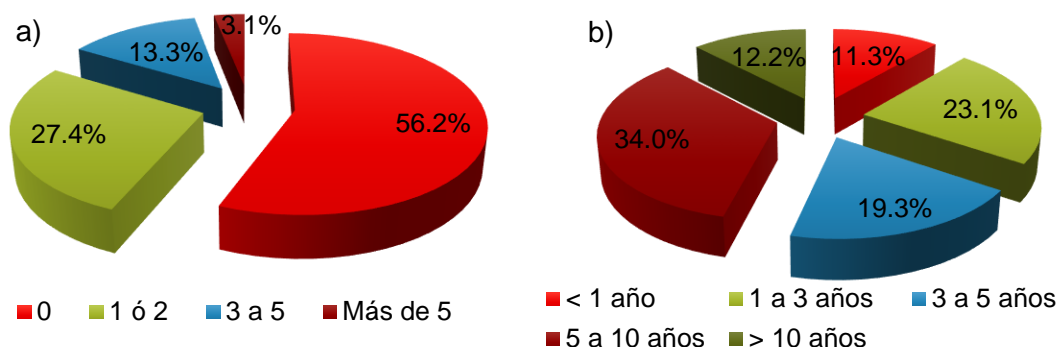


Figura 26: Distribución del intervalo de tiempo en cuanto a la realización de la colonoscopia (a) y número de procedimientos llevados a cabo (b) en los pacientes en los que hallaron pólipos (Estudio descriptivo).

Las características descriptivas y anatomopatológicas de los pólipos se muestran en la siguiente tabla. (Tabla 15) En la mayoría de los casos (61,5%) se trata de lesiones únicas, de pequeño tamaño (72,2% menores a 1 cm), con histología favorable (85,4%) y displasia de bajo grado (84,3%)

Dentro de los pacientes en quienes se estudiaron los pólipos, el 35,9% tenían AF de CCR en primer grado, y de ellos en un 30,5% de los casos la edad del familiar afecto al diagnóstico era mayor de 60 años.

Tabla 14: Distribución en cuanto al número de pólipos y sus características histológicas tras excluir pacientes con EII o CCR (Estudio descriptivo).

NUMERO DE PÓLIPOS n = 543	TAMAÑO DE LOS PÓLIPOS n = 543	HISTOLOGÍA n = 519	GRADO DE DISPLASIA n = 522
1 pólipo → 61,5%	<1 cm → 72,2%	Adenomatosos* → 10,8%	DBG → 84,3%
2 pólipos → 21,2%	1-2 cm → 16%	Tubulares → 74,6%	
3 pólipos → 7,9%		Túbulo-vellosos → 13,3%	DAG → 15,7%
4 pólipos → 3,5%		Vellosos → 1,3%	
5 pólipos → 2,6%	>2 cm → 11,8%		
6 pólipos → 1,7%			
≥ 7 pólipos → 1,7%			

***No se especifica subtipo**

5.1.4.2. TUMORES

Se diagnosticaron 86 tumores dentro de los cuales la anatomía patológica de unos de los casos lo identificó como un tumor neuroendocrino que excluiremos del análisis posterior. Los pacientes tenían una edad media de $72,07 \pm 11,03$ años (rango 46,70-92,83) predominando el sexo masculino en el 58,1% de los casos frente a un 41,9% de mujeres. Fue más frecuente la localización distal respecto a la proximal tal y como se muestra en el siguiente gráfico (Figura 27).

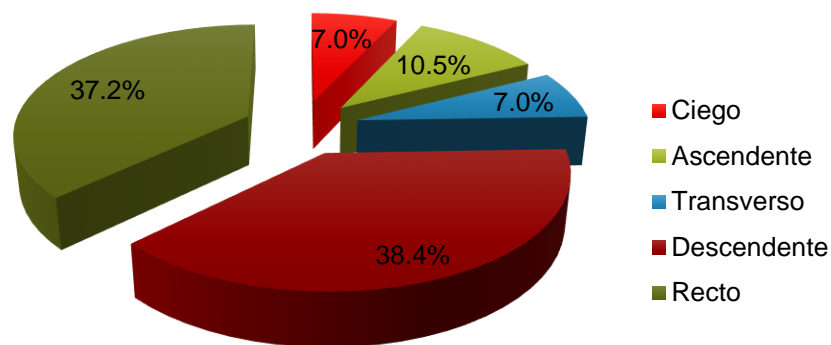


Figura 27: Localización de los tumores (Estudio descriptivo).

Si atendemos a las causas que motivaron la petición de la prueba, en el 36% de los casos el síntoma clave fue la rectorragia seguida por la anemia en el 23,3%. Menos frecuentes fueron la revisión de pólipos/CCR (10,5%), estreñimiento (9,3%), dolor abdominal (4,7%) y diarrea (1,2%). (Figura 28).

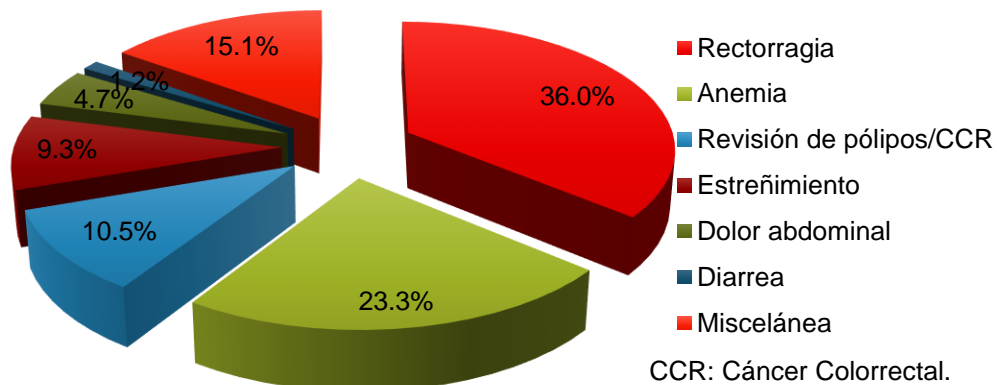
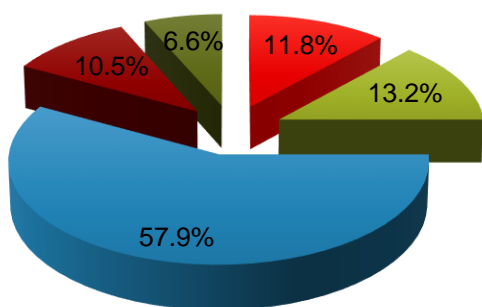


Figura 28: Motivo de petición (Estudio descriptivo).

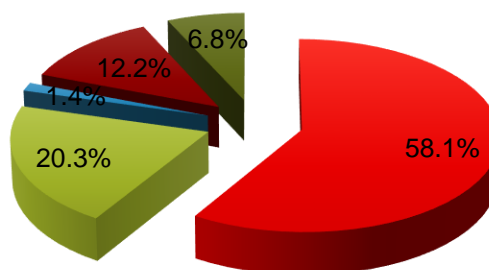
De los datos extraídos de la encuesta previa a la exploración, un 26,7% de los pacientes referían AF de CCR, dentro de los cuales el 20,9% se daban en familiares de primer grado, de ellos el 43,8% en menores de 60 años y el 56,3% en mayores de 60 años.

En el análisis de los datos en cuanto a estadificación y extensión de las neoplasias diagnosticadas, podemos reseñar que la mayor cantidad de casos corresponden a tumores que invaden los tejidos pericólicas a través de la muscular propia (57,9%), (Figura 29) ausencia de invasión ganglionar (58,1%), (Figura 30) ausencia de metástasis (85,9%) (Figura 31) y tumor moderadamente diferenciado (72,5%) (Figura 32).



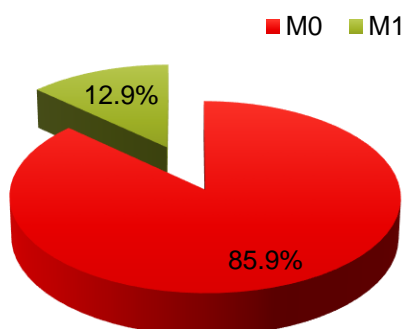
■ T1 ■ T2 ■ T3 ■ T4a ■ T4b

Figura 29: Grado de extensión local (T) n = 76 (Estudio descriptivo).



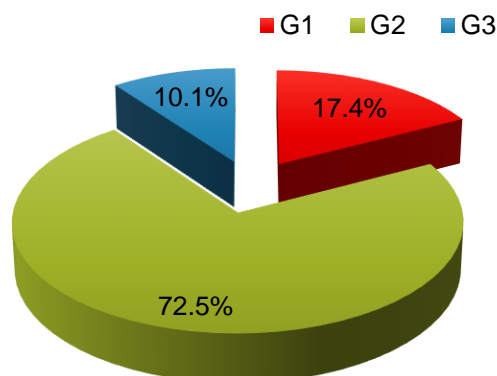
■ N0 ■ N1 ■ N1c ■ N2a ■ N2b

Figura 30: Grado de extensión ganglionar (N) n = 74 (Estudio descriptivo).



■ M0 ■ M1

Figura 31: Diseminación a distancia (M) n = 85 (Estudio descriptivo).



■ G1 ■ G2 ■ G3

Figura 32: Grado de diferenciación histológica (G) n = 69 (Estudio descriptivo).

De manera más detallada en cuanto a la descripción anatomopatológica, encontramos ausencia de depósitos tumorales en el 92,2% de los casos, y ausencia de invasión venosa, perineural y linfática en el 50%, 62,1% y 55,2% respectivamente. (Tabla 16).

Tabla 15: Distribución de los tumores según la presencia de depósitos tumorales o la invasión linfática, venosa y perineural (Estudio descriptivo).

Invasión linfática (n= 67)	Invasión venosa (n=68)	Invasión perineural (n=66)	Depósitos tumorales (n=64)
Presente 44,8%	Presente 50%	Presente 37,9%	Presentes 7,8%
Ausente 55,2%	Ausente 50%	Ausente 62,1%	Ausentes 92,2%

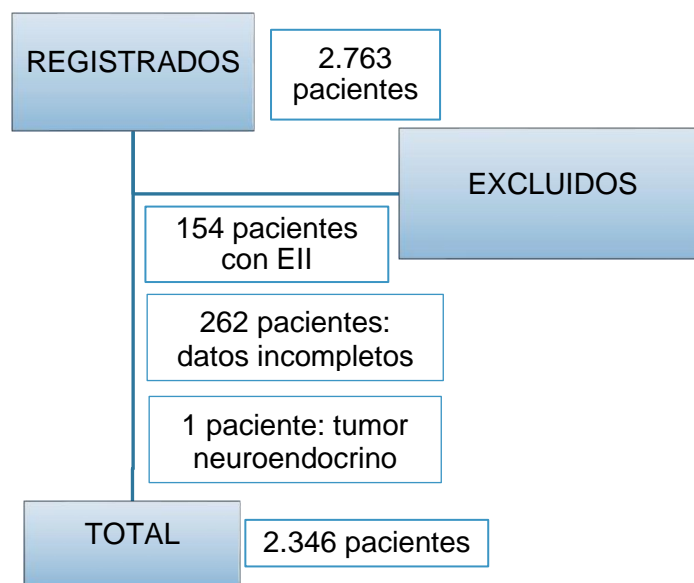
En cuanto a la inmunohistoquímica, se analizan las principales mutaciones en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica encontrando la presencia de genes MLH1, MLH2, MSH6, PMS2 en el 97,7%, 97,7%, 100% y 93,2% respectivamente. Se observó mutación del gen K-RAS en el 44,8% de los casos. (Tabla 17).

Tabla 16: Distribución de mutaciones encontradas en los tumores por inmunohistoquímica (Estudio descriptivo).

MLH1 (n= 43)	MLH2 (n=44)	MSH6 (n=43)	PMS2 (n=44)	K-RAS (n= 29)
Presente 97,7%	Presente 97,7%	Presente 100%	Presente 93,2%	Mutado 44,8%
Ausente 2,3%	Ausente 2,3%	Ausente 0%	Ausente 6,8%	Nativo 55,2%

5.2. RELACIÓN DE LOS DISTINTOS FACTORES ESTUDIADOS EN EL TOTAL DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO: GRUPO I

Para la realización de este análisis, de entre los 2.763 pacientes registrados se excluyen aquellos con EII, aquellos de los cuales no tenemos registrados alguno de los valores y un paciente por presentar un tumor neuroendocrino. (Figura 33).



EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Figura 33: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo I).

5.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES Y MOTIVO DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA

Analizamos un total de 2.346 pacientes con edad media de $61,61 \pm 14,80$ años con un rango de edad entre 15 y 78 años, dentro de los cuales un 50,3% son varones y un 49,7% mujeres. (Figura 34)

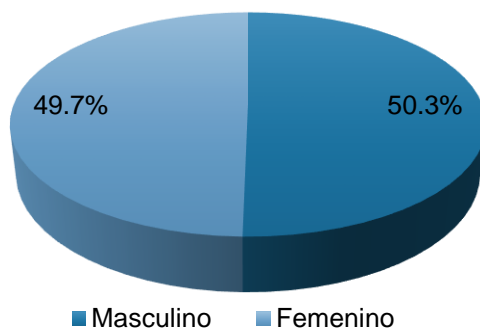


Figura 34: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo I).

El 59,8% de los pacientes se sometía a su primera colonoscopia en esta ocasión, mientras que el 40,1% restante se sometía a exploraciones sucesivas que se distribuyen como se representa en la figura 17: 28,1% se habían realizado una o dos colonoscopias, 9,4% tenían documentadas de 3 a 5 exploraciones y sólo el 2,7% se habían realizado 6 o más exploraciones. (Figura 35)

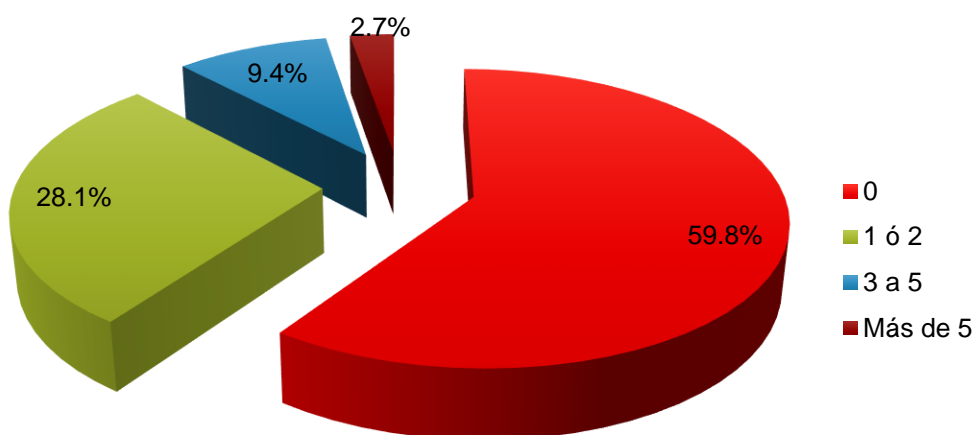
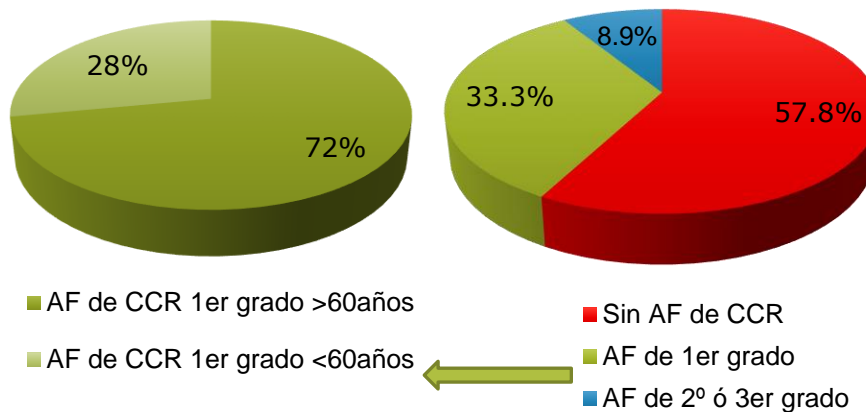


Figura 35: Presencia de colonoscopias previas (Grupo I).

Dentro de la patología hallada se documentan pólipos en el 21,5% de las exploraciones, de los cuales el 45,6% son adenomas de alto riesgo. La presencia de tumores se da en el 3,3% de los casos.

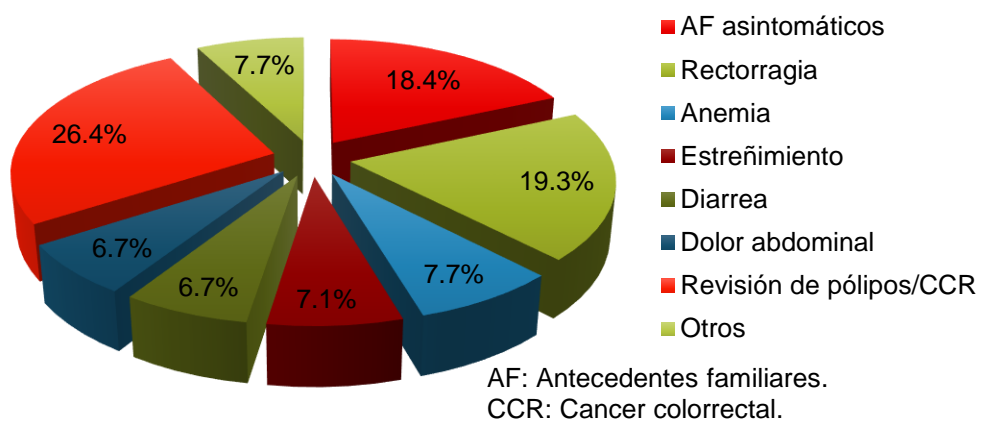
Del total, un 42,2% tienen antecedentes familiares de CCR: el 33,3% tienen familiares de primer grado y de ellos en el 28% de los casos el familiar afecto se diagnosticó antes de los 60 años. (Figura 36)



AF: Antecedentes familiares.
 CCR: Cáncer colorrectal.

Figura 36: Distribución según la presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Grupo I).

Respecto a la distribución según motivo de petición de la endoscopia, el grupo de mayor tamaño es el constituido por pacientes que se someten a esta prueba para seguimiento de pólipos o CCR, que representa el 26,4% del total. En segundo lugar, se sitúa la presencia de rectorragia, seguida del cribado a familiares asintomáticos (19,3% y 18,4% respectivamente), representando estas tres indicaciones más del 50% de todas las exploraciones realizadas. (Figura 37)



AF: Antecedentes familiares.
 CCR: Cáncer colorrectal.

Figura 37: Distribución según motivo de petición (Grupo I).

5.2.2. HÁBITOS DIETÉTICOS Y TOMA DE FÁRMACOS

En cuanto a los hábitos higiénico-dietéticos, un 51,7% de nuestros pacientes niega el consumo de alcohol, un 38% reconoce un consumo ocasional y solo un 10,2% reconoce consumo diario. Respecto al hábito tabáquico, un 17,7% de los pacientes son fumadores activos en distinta magnitud: menos de 15 paquetes/año, entre 15 y 30 paquetes año y más de 30 paquetes/año (59,9%, 29,6% y 10,6% respectivamente).

Preguntados por el consumo de fruta, un 5,8% de los pacientes no la consumen nunca, un 49,3% consume de 1 a 2 piezas al día y el 44,9% restante consumen más de 3 piezas diarias.

En cuanto a la ingesta de verduras un 1,5% de los encuestados niega su consumo, un 38,4% la consume de 1 a 2 veces por semana, un 35,4% de 3 a 4 veces por semana y el 24,7% restante a diario. Respecto al consumo de ahumados y salazones, para las mismas cantidades los porcentajes son de 36,4%, 48,9%, 11,6% y 3,1 % respectivamente.

Estos datos se representan en la tabla 18.

Tabla 17. Porcentajes según distribución de la población en función de los hábitos higiénico-dietéticos (Grupo I).

Factor a estudio	Frecuencia (n=2.346)			
ALCOHOL	Nunca 51,7%	Ocasional 38,0%	Diario 10,2%	
TABACO	Fumadores 17,7%		No fumador 82,3%	
	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 paq/año 59,9% • 15-30 paq/año 29,6% • > 30 paq/año 10,6% 			
FRUTA	No consumen 5,8%	1-2 piezas/día 49,3%	≥3 piezas/día 44,9%	
VERDURA	No consumidores 1,5%	1-2/semana 38,4%	3-4/semana 35,4%	Diario 24,7%
AHUMADOS	No consumidores 36,4%	1-2/semana 48,9%	3-4/semana 11,6%	Diario 3,1%

Analizado el consumo de fármacos de manera continuada, el grupo terapéutico más consumido fue el de las estatinas en el 28,6% de los casos seguido del ácido acetilsalicílico, los AINEs y otros antiagregantes plaquetarios en el 11,3%, 10,9% y 2,6% respectivamente. Estos datos se representan en la tabla 19.

Tabla 18: Distribución de los fármacos habituales que consumían los sujetos de este subgrupo del estudio (Grupo I).

FÁRMACO	PORCENTAJE
ESTATINAS	28,6% (n = 671)
AAS	11,3% (n = 265)
AINES	10,9% (n = 256)
ANTIAGREGANTES	2,6% (n = 61)

5.2.3.RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS HÁBITOS DIETÉTICOS

El consumo de fruta está incrementado de forma significativa ($p < 0.001$) a medida que avanza la edad de los pacientes, siendo la edad media de $51,34 \pm 15,15$ años en el grupo de los no consumidores frente a una edad media de $64,98 \pm 12,43$ años en el grupo que consume 3 o más piezas de fruta al día. (Figura 38)

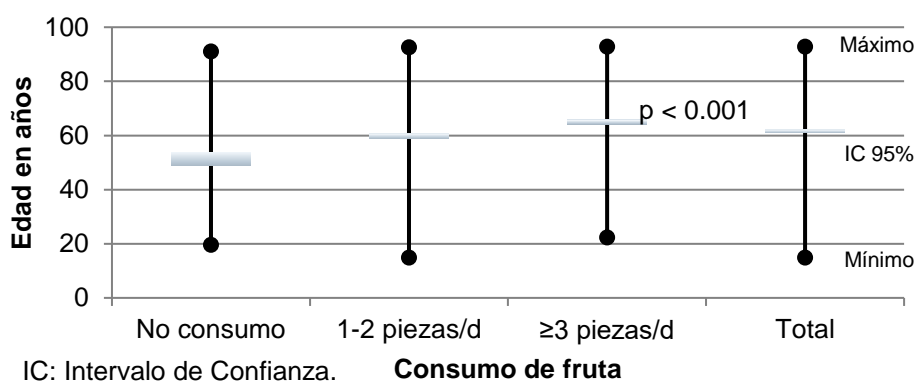


Figura 38: Consumo de fruta y relación con la edad (Grupo I).

En relación con la ingesta de verduras no observamos diferencias estadísticamente significativas por la edad entre los diferentes grupos ($p > 0.05$) (Figura 39)

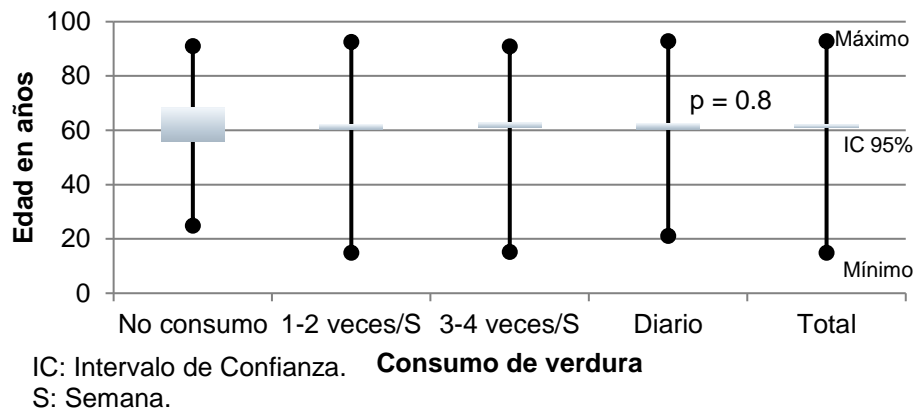


Figura 39: Consumo de verdura y relación con la edad (Grupo I).

En cuanto al consumo de productos ahumados y salazones hay una relación inversamente proporcional entre la edad y la cuantificación de la ingesta. La media de edad de los que dicen consumo diario es de $57,78 \pm 13,90$ años frente a $65,06 \pm 14,56$ años en el grupo de los no consumidores. (Figura 40)

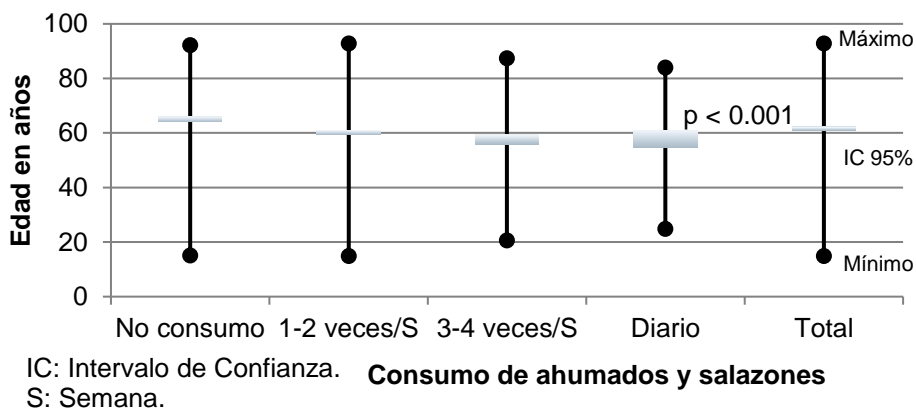
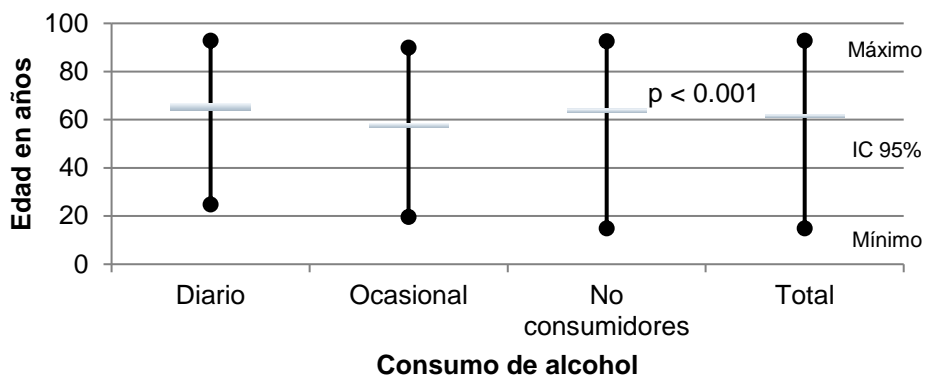


Figura 40: Consumo de ahumados y relación con la edad (Grupo I).

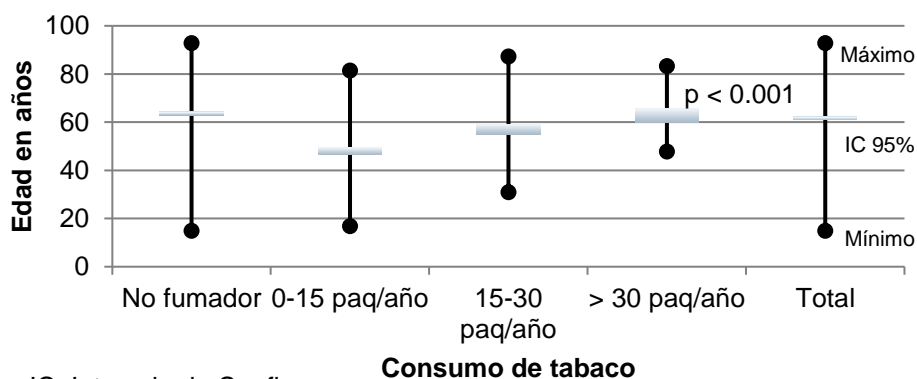
Para el consumo de alcohol obtenemos datos discordantes: la edad media del grupo que reconoce consumo diario es de $65,40 \pm 11,93$ años frente a los $57,64 \pm 14,78$ años del grupo que hace un consumo ocasional y los $63,77 \pm 14,69$ años del grupo que no consume alcohol, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Figura 41)



IC: Intervalo de Confianza.

Figura 41: Consumo de alcohol y relación con la edad (Grupo I).

En cuanto al hábito tabáquico la edad media en el grupo de los no fumadores y exfumadores es de $63,62 \pm 14,45$ años frente a una edad media de $52,29 \pm 12,71$ años en el grupo de los fumadores; diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Analizando las diferencias de edad en cuanto a la cuantificación de tabaco consumido los fumadores de menos de 15 paquetes al año tienen una edad media de $48,09 \pm 11,73$ años frente a los $57,03 \pm 11,84$ años en el grupo de los fumadores entre 15 y 30 paquetes/años y los $62,81 \pm 9,35$ años de los fumadores de más de 30 paquetes/año. (Figura 42)



IC: Intervalo de Confianza.
paq: paquetes

Figura 42: Consumo de tabaco y relación con la edad (Grupo I).

Analizando el consumo de fármacos por grupos terapéuticos, observamos un mayor consumo tanto de aspirina, como estatinas, otros antiagregantes plaquetarios y AINEs a medida que aumenta la edad. (Figura 43).

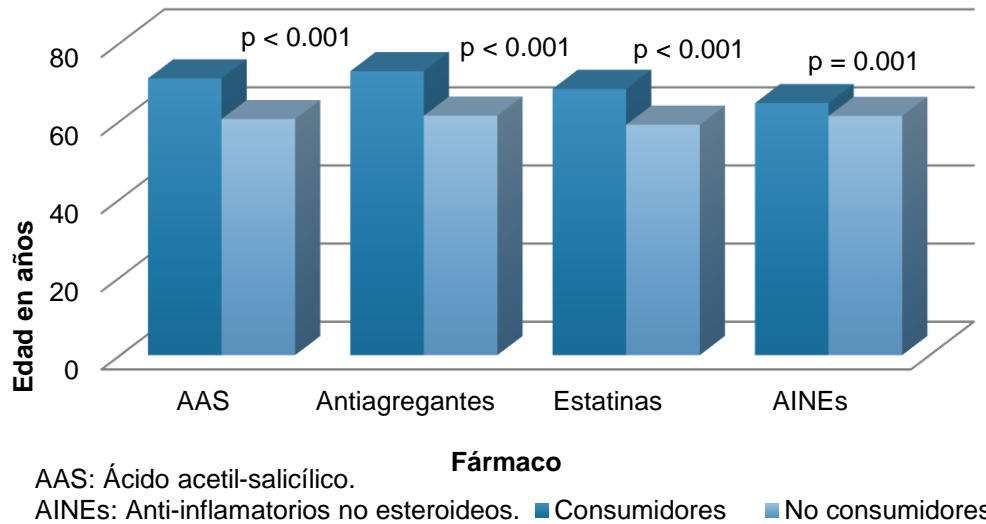


Figura 43: Consumo de fármacos y relación con la edad (Grupo I).

5.2.4. DIFERENCIAS EN LOS HÁBITOS DIETÉTICOS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO

En general, podemos decir que las mujeres mantienen unos hábitos dietéticos más saludables. A continuación, pasamos a desglosar la ingesta de los distintos alimentos encuestados por sexos.

El consumo de fruta es mayor entre las mujeres que entre los hombres siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Figura 44)

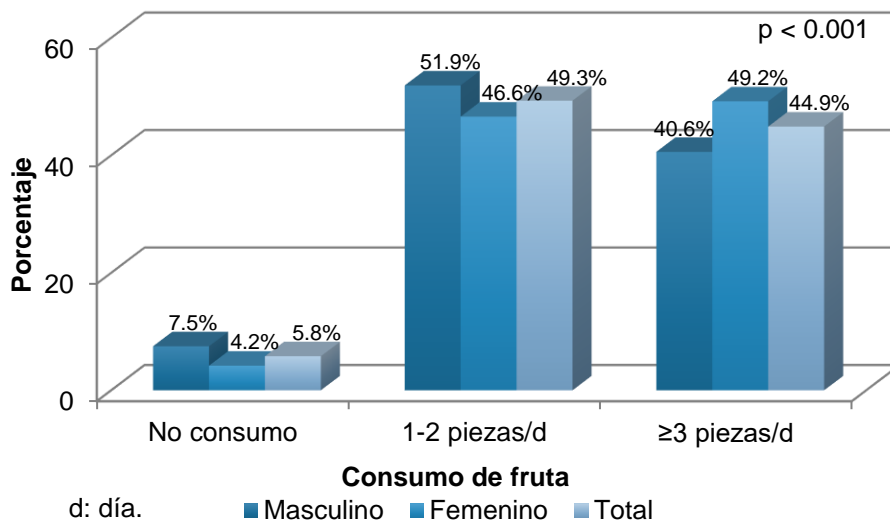


Figura 44: Relación entre el sexo y el consumo de fruta (Grupo I).

En cuanto al consumo de verduras por sexos, éste es significativamente mayor en el grupo femenino tal y como ocurría con el consumo de fruta ($p = 0.014$). (Figura 45)

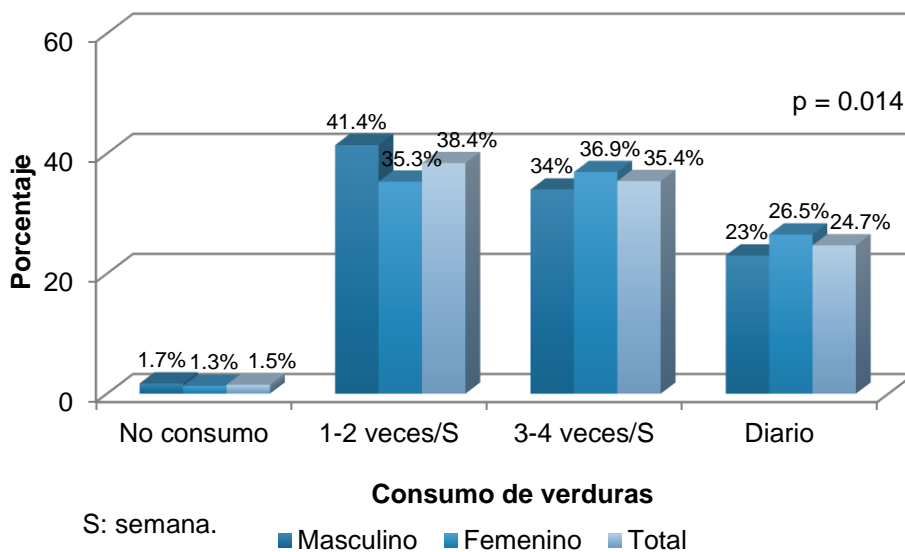


Figura 45: Relación entre el sexo y el consumo de verdura (Grupo I).

En contraposición con lo que ocurre con el consumo de frutas y verduras, el consumo de ahumados y salazones predomina en el sexo masculino de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Figura 46)

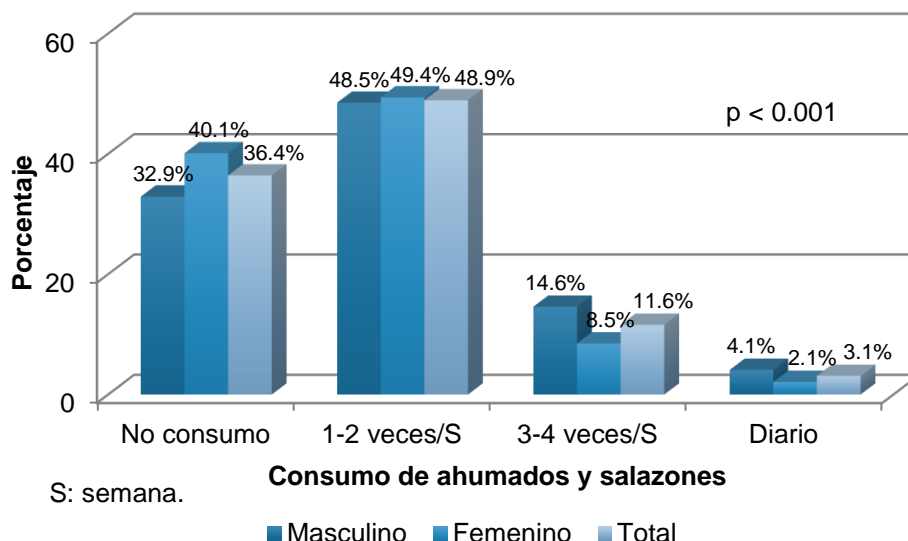


Figura 46: Relación entre el sexo y el consumo de ahumados (Grupo I).

La ingesta enólica resultó claramente superior en el sexo masculino frente al sexo femenino en todas las categorías cuantificadas de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) con porcentajes del 69.3% para las mujeres no consumidoras frente al 34.4% de los varones encuestados. (Figura 47)

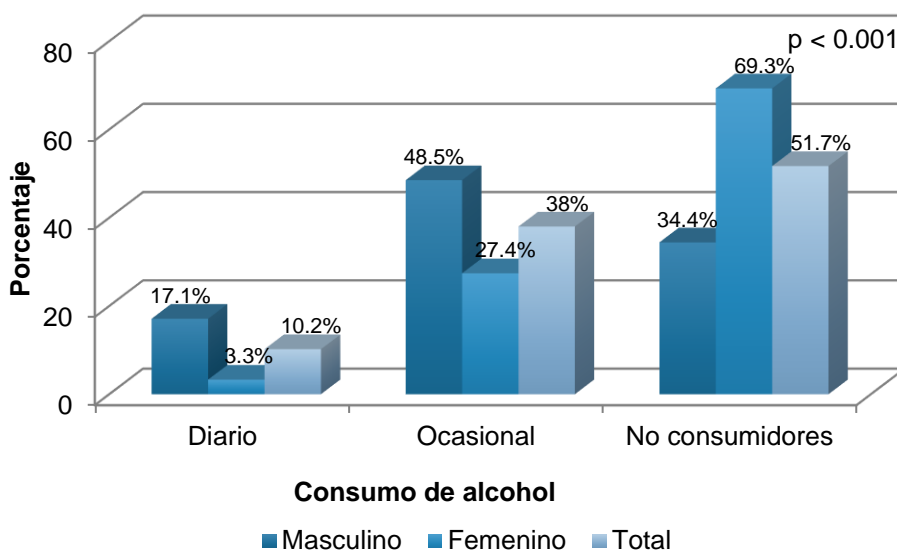


Figura 47: Relación entre el sexo y el consumo de alcohol (Grupo I).

Las diferencias entre ambos sexos en cuanto al hábito tabáquico son significativas de forma que un 19,2% de los varones se reconoce fumador, un 42,3% es exfumador y el 38,6% restante no ha fumado nunca. Estos porcentajes varían a 16,3%, 17,2% y 66,5%

respectivamente en el sexo femenino ($p < 0.001$). Si agrupamos los resultados obtenidos en los fumadores según la cuantificación por paquetes/año se sigue manteniendo esta diferencia como se puede ver en la figura 48.

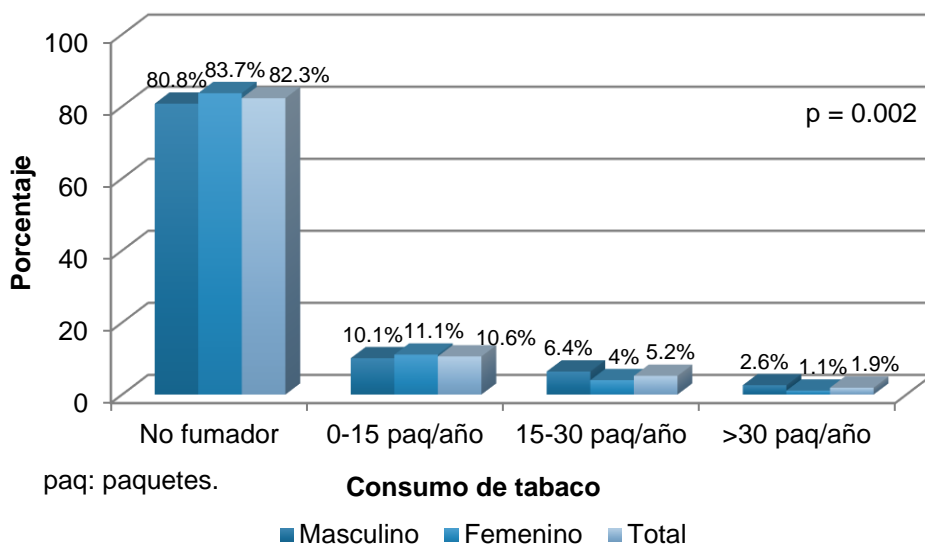


Figura 48: Relación entre el sexo y el consumo de tabaco (Grupo I).

En cuanto al consumo de fármacos por sexos vemos que tanto el AAS, como otros antiagregantes plaquetarios y las estatinas son consumidos más frecuentemente en varones mientras que las mujeres se medican más con AINEs. Estas diferencias son estadísticamente significativas. (Figura 49)

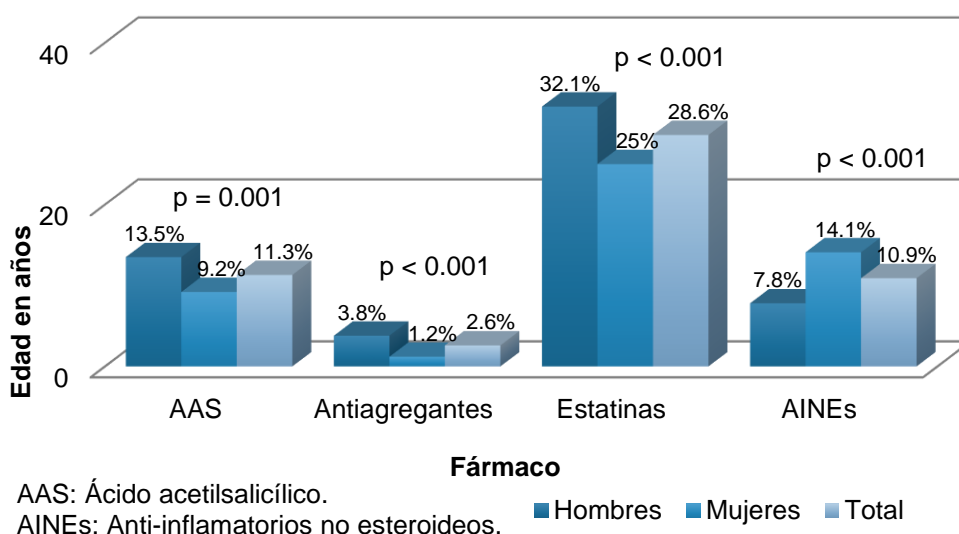


Figura 49: Consumo de fármacos y relación con el sexo (Grupo I).

5.2.5. RELACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA

Al analizar la relación del consumo de fruta entre los diferentes grupos y la patología diagnosticada no hemos observado diferencias estadísticamente significativas con la presencia de pólipo, adenomas de alto riesgo ni cáncer colorrectal. (Figura 50)

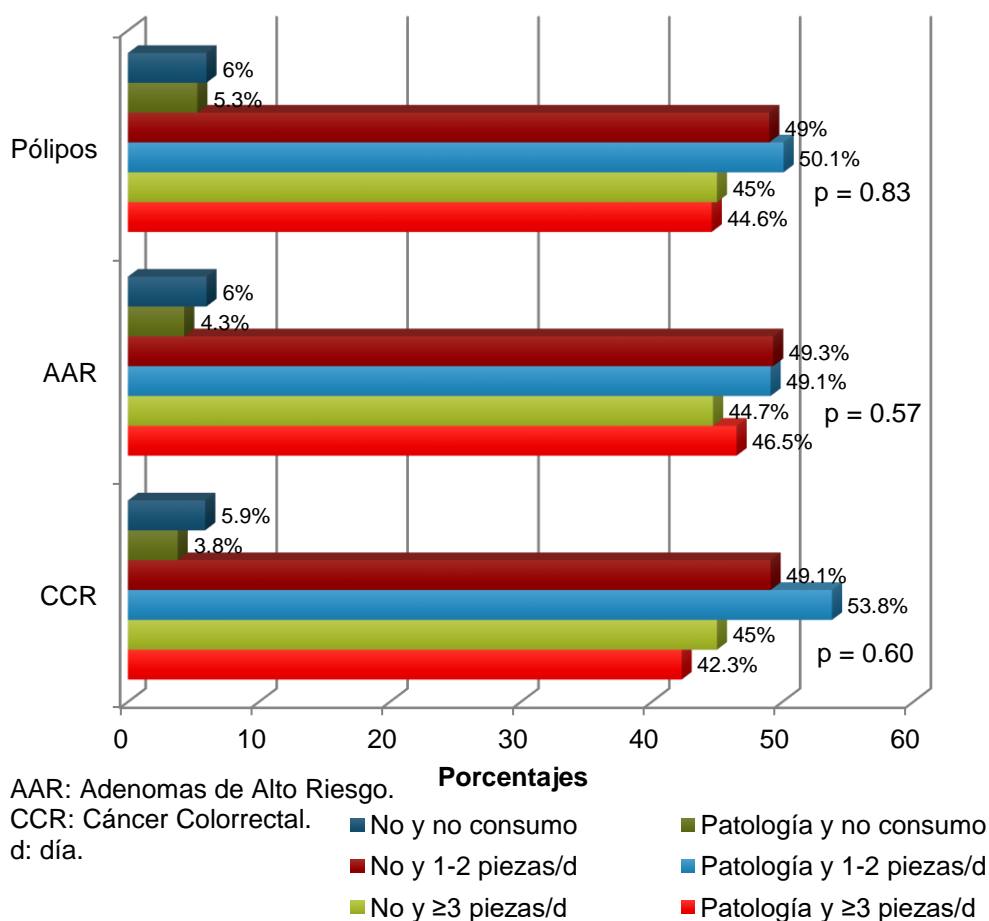


Figura 50: Relación entre la patología encontrada y el consumo de fruta (Grupo I).

De forma similar a lo ocurrido con el consumo de fruta, tampoco vemos relaciones estadísticamente significativas entre el consumo de verduras y los hallazgos patológicos analizados en los tres grupos englobados (pólipos / adenomas de alto riesgo / cáncer colorrectal). (Figura 51)

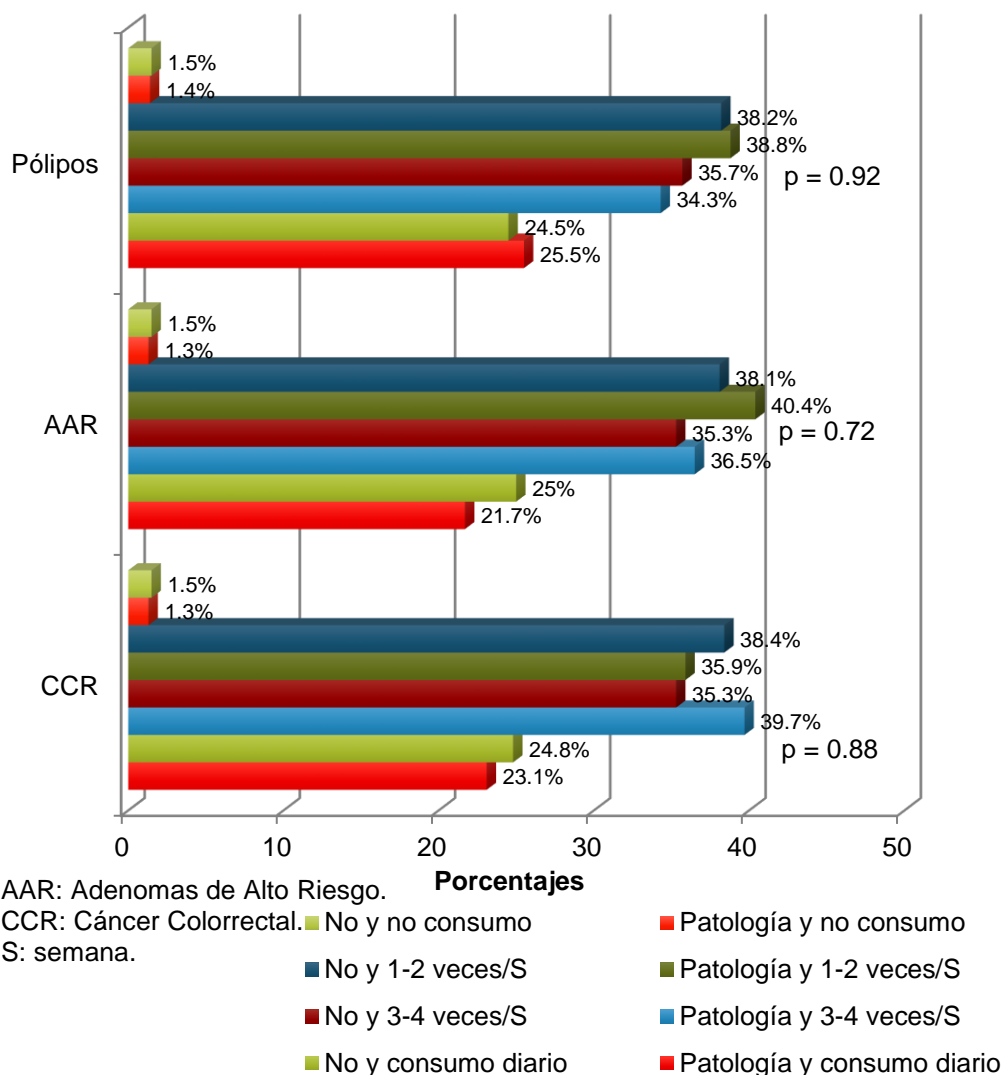


Figura 51: Relación entre la patología encontrada y el consumo de verdura (Grupo I).

En cuanto a la presencia de pólipos y el consumo de ahumados y salazones (Figura 52) se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.02$) de forma que en aquellos que consumen el producto 1 o 2 veces por semana se encontraron pólipos en el 47,7% frente a exploraciones normales en el 49,3%. Por el contrario, en aquellos que consumían a diario estos productos se encontraron pólipos en el 4,8% frente al 2,6% de exploraciones normales.

Estas mismas conclusiones se obtienen para la presencia de adenomas de alto riesgo. ($p = 0.01$) En aquellos que consumen una o dos veces por semana el porcentaje de exploraciones normales fue del 49,8% frente al 41,3% de exploraciones patológicas. En el grupo que reconoce consumo diario estos porcentajes se invierten a un 2,9% de exploraciones normales frente al 4,8% de endoscopias patológicas.

La diferencia para la detección de cáncer colorrectal no obtiene valores estadísticamente significativos.

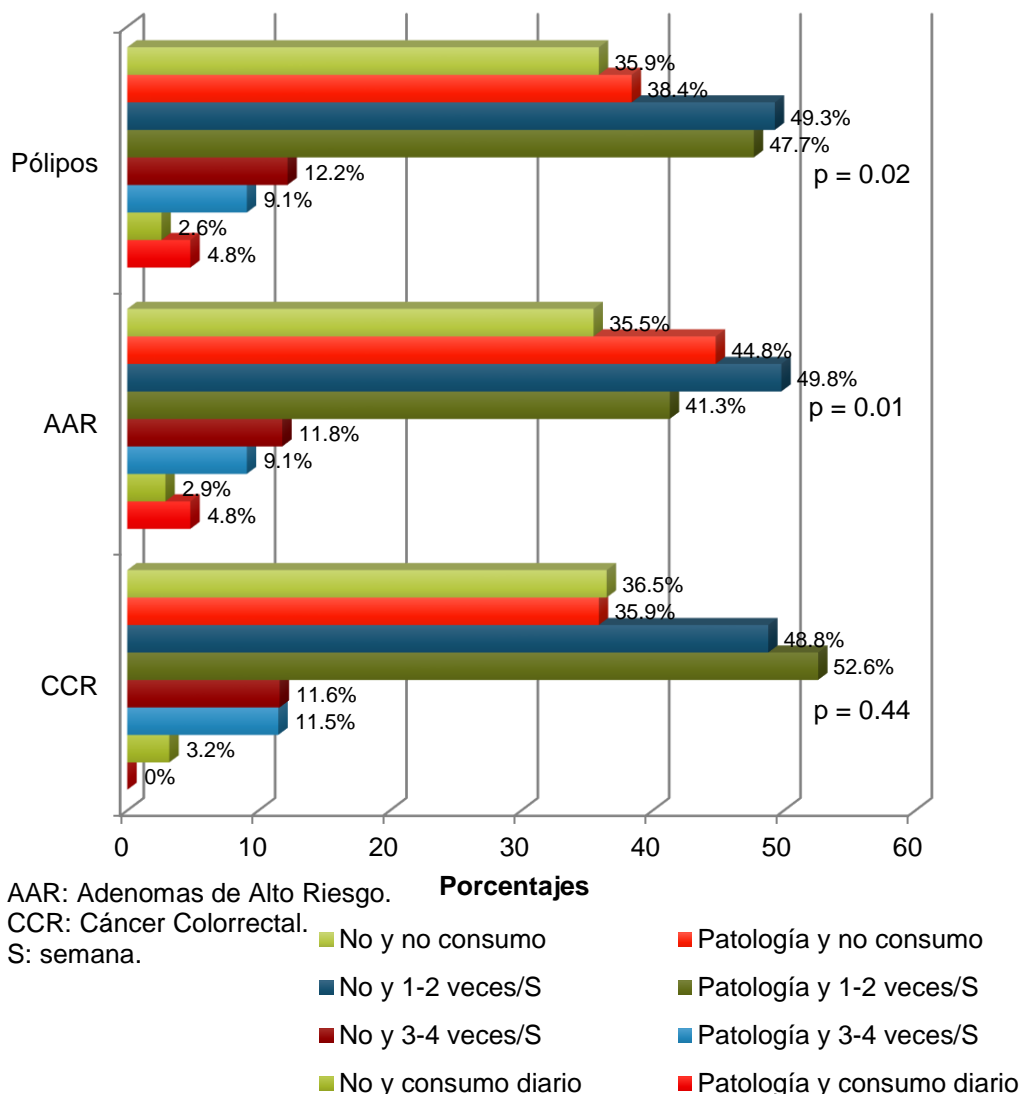
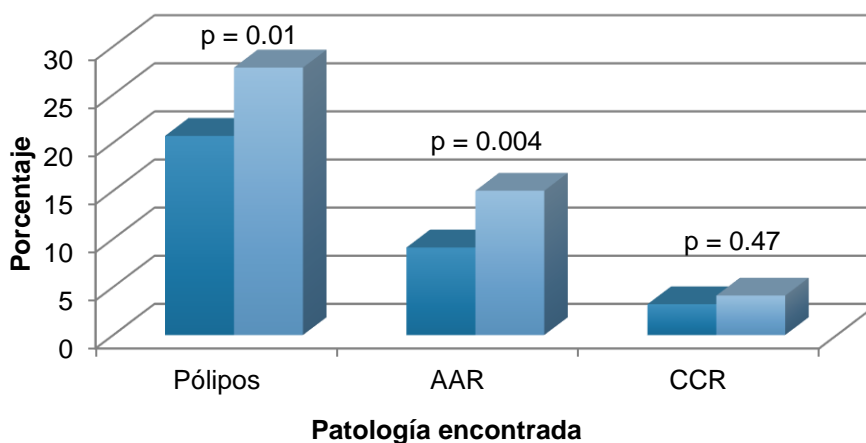


Figura 52: Relación entre la patología encontrada y el consumo de ahumados (Grupo I).

5.2.6. RELACIÓN ENTRE LOS FÁRMACOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA

En nuestro estudio obtenemos una diferencia estadísticamente significativa que relaciona el consumo de AAS tanto con la presencia de pólipos ($p = 0.01$) como con adenomas de alto riesgo ($p = 0.004$); no evidenciando diferencias estadísticamente significativas para la detección de CCR. (Figura 53)

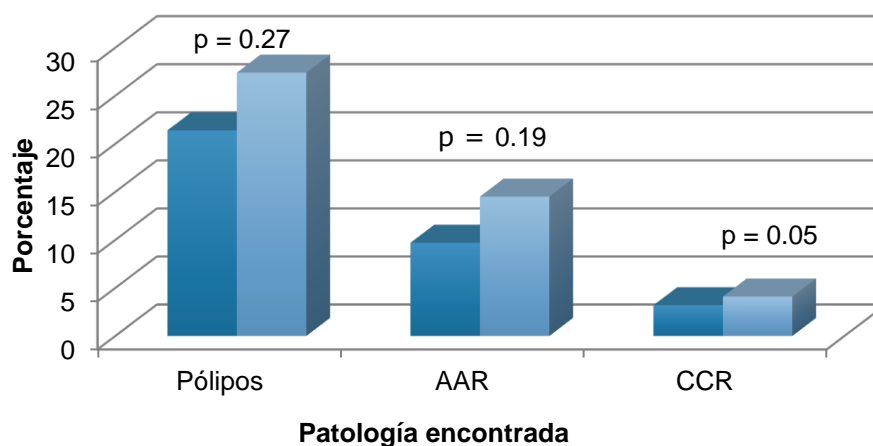


AAR: Adenomas de Alto Riesgo.
 CCR: Cáncer Colorrectal.

■ No consumidor ■ Consumidores

Figura 53: Patología hallada en función del consumo de ácido acetilsalicílico (Grupo I).

En cuanto al análisis de otros antiagregantes plaquetarios no vemos diferencias estadísticamente significativas que conlleven un aumento de la patología diagnosticada, aunque si podemos ver una tendencia al alza tal y como ocurría con el AAS. (Figura 54).



AAR: Adenomas de Alto Riesgo.
 CCR: Cáncer Colorrectal.

■ No consumidor ■ Consumidores

Figura 54: Patología hallada en función del consumo de otros antiagregantes (Grupo I).

En cuanto al consumo de estatinas se ve una relación estadísticamente significativa con la aparición de pólipos ($p < 0.001$) y adenomas de alto riesgo ($p < 0.001$). (Figura 55)

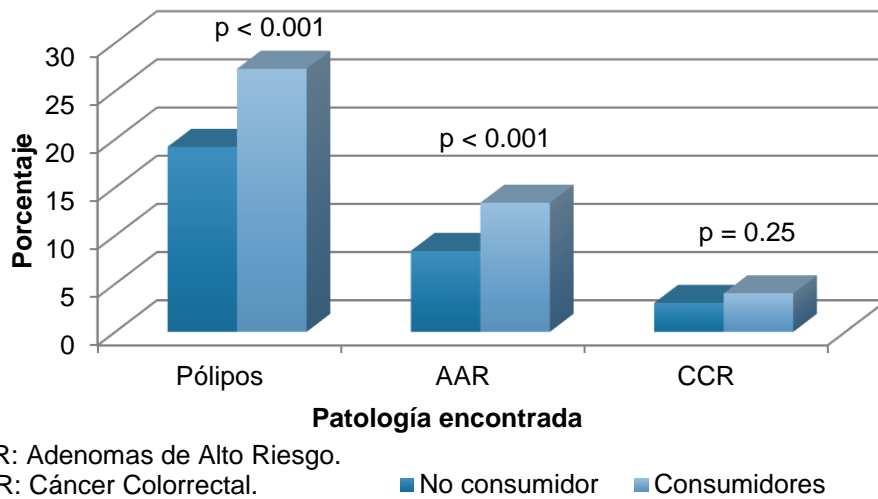


Figura 55: Patología hallada en función del consumo de estatinas (Grupo I).

La relación entre el consumo de AINEs y la patología colónica no ha demostrado significación estadística. (Figura 56)

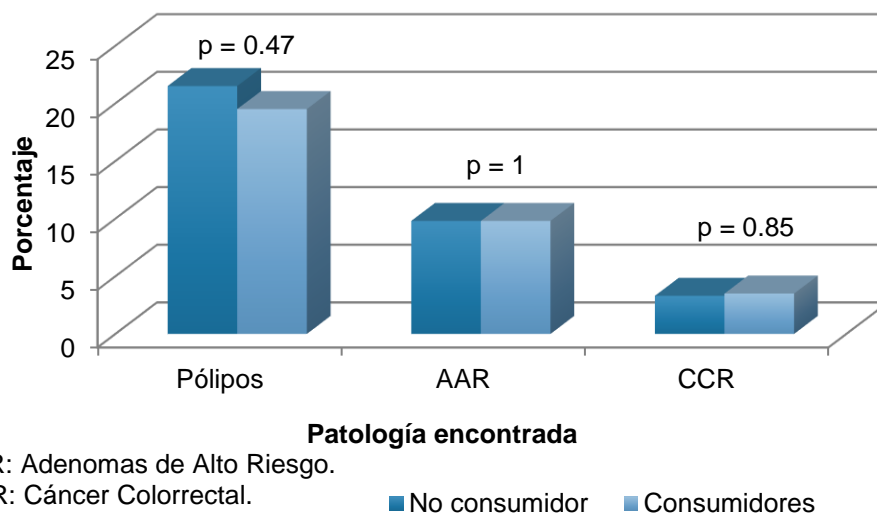


Figura 56: Patología hallada en función del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Grupo I).

5.2.7.RELACIÓN DE LA EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES

La relación entre la edad y los hallazgos patológicos queda demostrada en la Figura 39. La media de edad de los pacientes con pólipos es de $66,04 \pm 12,58$ años frente a una edad media de $60,39 \pm 15,13$ para los individuos sin pólipos. La media de edad de los pacientes con adenomas de alto riesgo es de $68,98 \pm 11,74$ años frente a $60,81 \pm 14,88$ años para los no diagnosticados en este grupo. La media de edad de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal fue de $71,78 \pm 11,24$ años frente a $61,26 \pm 14,78$ años en el grupo de pacientes no diagnosticados de neoplasias. (figura 57)

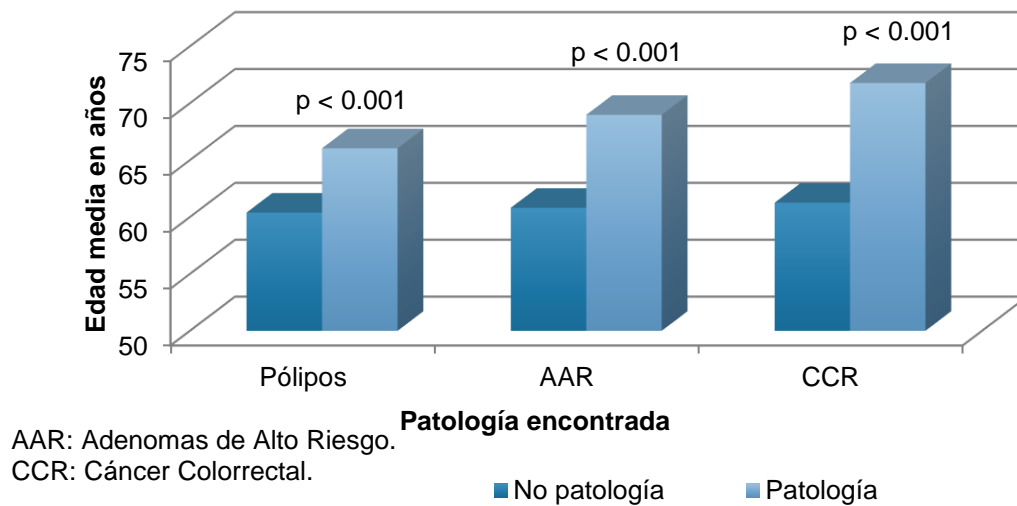


Figura 57: Patología hallada en función de la edad (Grupo I)

La detección de patología predomina en el sexo masculino tal y como demuestra la figura 58. El porcentaje de pólipos en varones es del 27,4% frente al 15,6% en mujeres ($p < 0.001$), así mismo, el porcentaje de adenomas de alto riesgo en varones es del 12,9% frente al 6,7% en mujeres ($p < 0.001$). No se obtienen diferencias significativas en el grupo de cáncer colorrectal respecto al sexo.

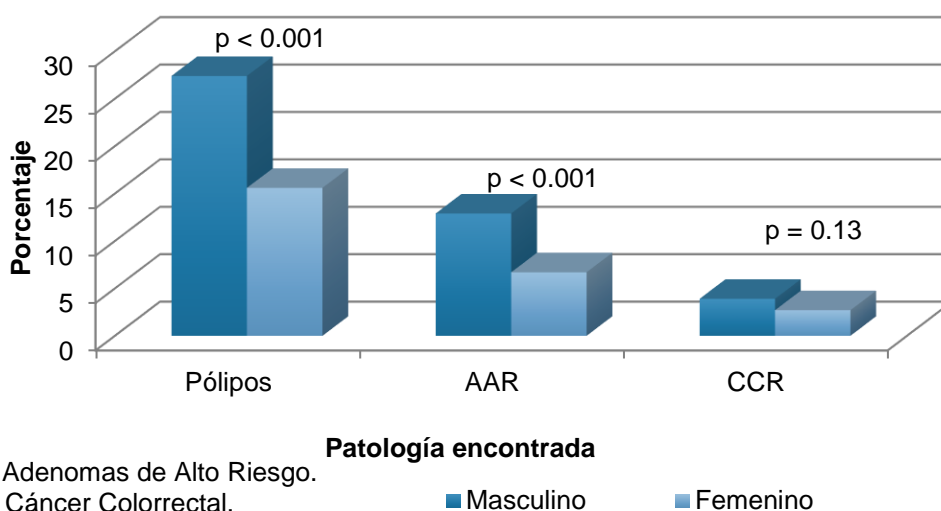


Figura 58: Patología hallada en función del sexo (Grupo I).

La relación del hábito tabáquico con los hallazgos patológicos en las exploraciones no ha mostrado significación estadística en el caso de los pólipos ni de los adenomas de alto riesgo. Se observa un mayor porcentaje de cáncer colorrectal en los pacientes no fumadores (3,7%) frente a fumadores (1,4%) $p = 0.0015$. (Figura 59).

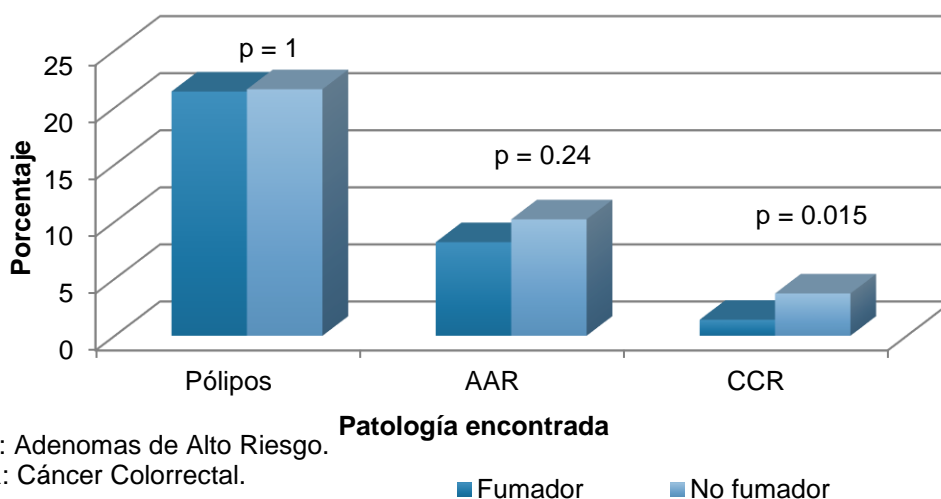


Figura 59: Patología hallada en función del consumo de tabaco (Grupo I).

En cuanto al hábito enólico aquellos pacientes que reconocen beber a diario tienen mayores tasas de detección de pólipos (33,3%) frente a los que reconocen consumo ocasional (20,5%) o se declaran abstemios (19,9%). $p < 0.001$. No se obtiene relación

significativa y el diagnóstico de adenomas de alto grado o cáncer colorrectal si bien se mantiene la tendencia. (Figura 60)

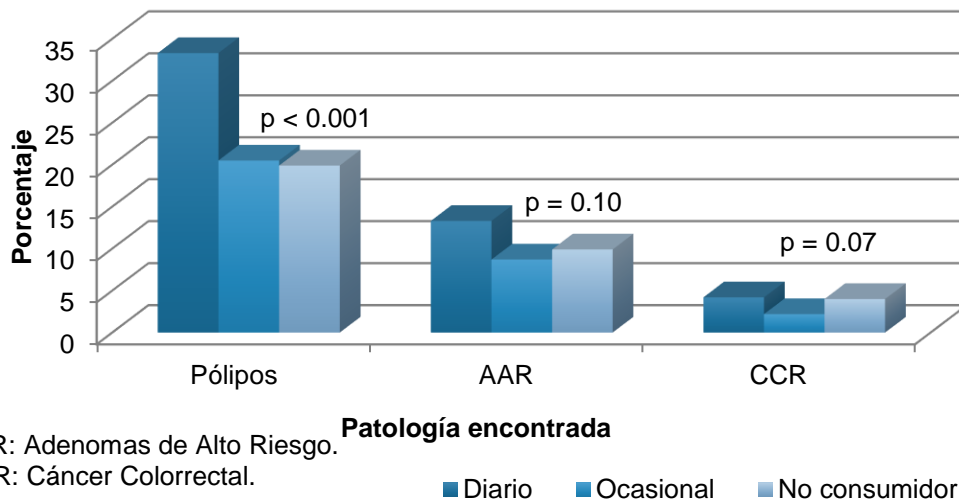


Figura 60: Patología hallada en función del consumo de alcohol (Grupo I).

La presencia de antecedentes familiares no muestra significación estadística para la detección de pólipos ni adenomas de alto riesgo, arrojando datos contradictorios en los casos de cáncer colorrectal donde sólo un 2% de los pacientes con antecedentes eran diagnosticados de esta neoplasia frente al 4,3% de los pacientes que carecían de antecedentes ($p = 0.003$).

Estos resultados son superponibles a los obtenidos analizando solo tanto los familiares de primer grado (Figura 61), como a familiares de primer grado en función de la edad (Figura 62).

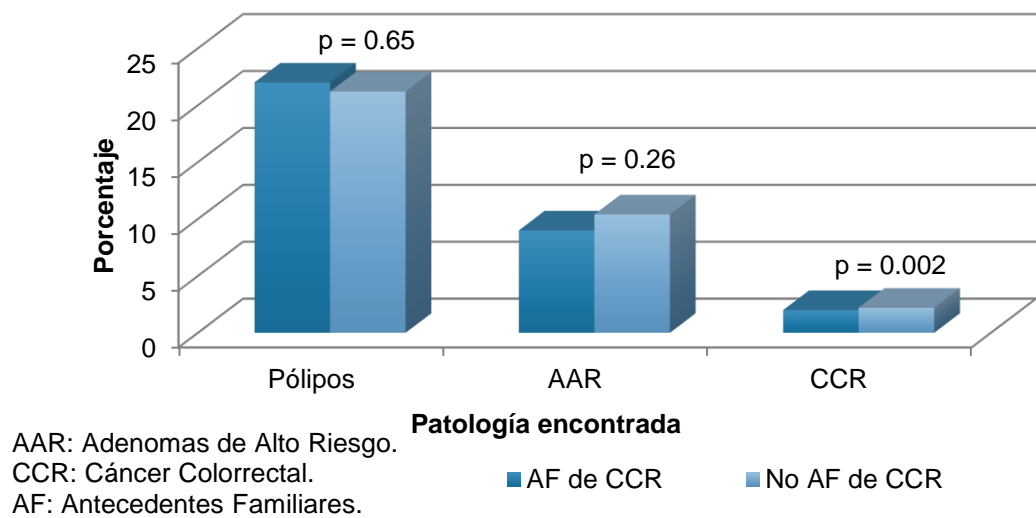


Figura 61: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo I).

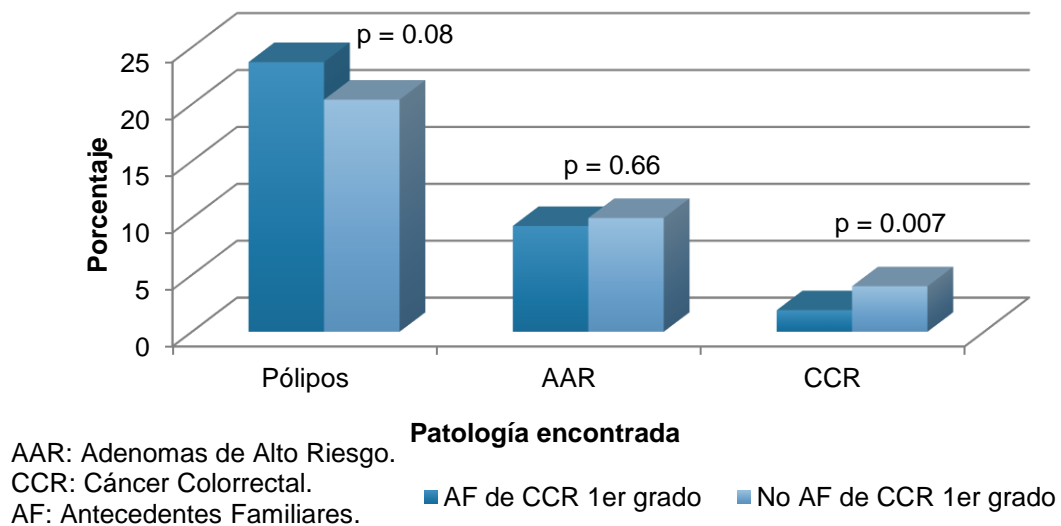


Figura 62: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado (Grupo I).

5.2.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

PÓLIPOS

En el análisis univariante observamos que la detección de pólipos se asociaba con la edad, el sexo, el consumo de carnes rojas, ahumados y salazones, alcohol y fármacos como el AAS y las estatinas. Tras realizar análisis multivariante mediante regresión

logística se comprueba que las únicas variables asociadas de forma independiente son la edad y el sexo tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 20)

Tabla 19: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo I).

Variable	OR	IC 05% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo	0,51	0,41	0,62	< 0.001
Edad	1,03	1,02	1,04	< 0.001

ADENOMAS DE ALTO RIESGO

En el análisis univariante observamos que la detección de adenomas de alto riesgo se asociaba con la edad, el sexo, consumo de carnes rojas, ahumados o salazones y fármacos como la aspirina y las estatinas. Tras realizar análisis multivariante mediante regresión logística se comprueba que las únicas variables asociadas de forma independiente son la edad y el sexo tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 21)

Tabla 20: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo I).

Variable	OR	IC 05% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo	0,51	0,38	0,68	< 0.001
Edad	1,04	1,03	1,05	< 0.001

CÁNCER COLORRECTAL

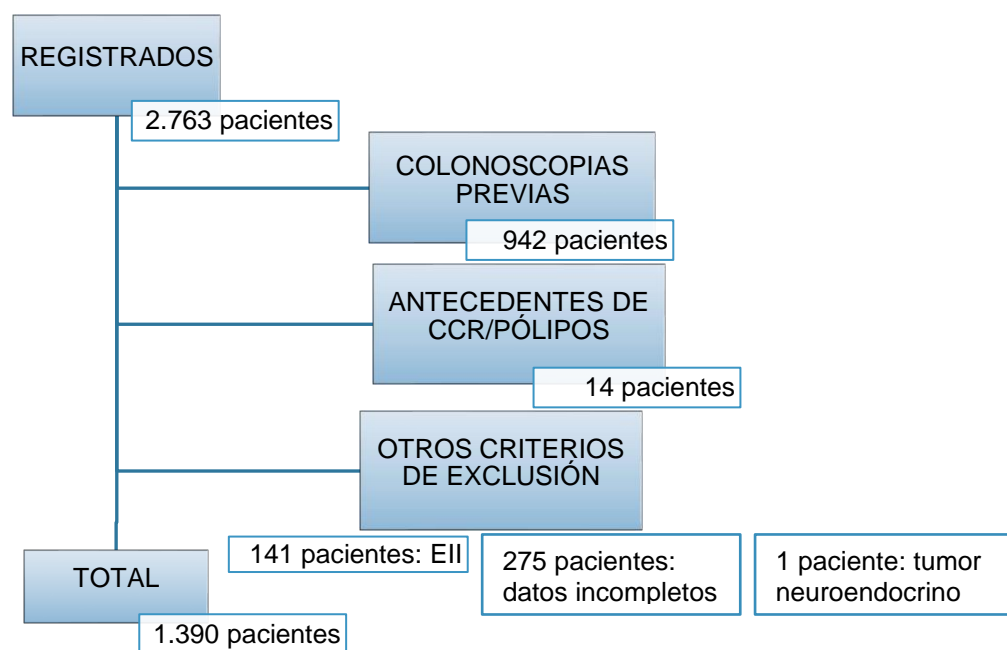
En el análisis univariante observamos que la detección de cáncer colorrectal se asociaba con la edad, los antecedentes familiares y el hábito tabáquico. Tras realizar análisis multivariante mediante regresión logística se comprueba que la única variable asociada de forma independiente es la edad tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 22)

Tabla 21: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo I).

Variable	OR	IC 05% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Edad	1,06	1,04	1,08	< 0.001

5.3. RELACIÓN DE LOS DISTINTOS FACTORES ESTUDIADOS EN LOS PACIENTES QUE SE SOMETÍAN A SU PRIMERA COLONOSCOPIA: GRUPO II

A continuación, analizamos aquellos pacientes que se someten a su primera colonoscopia y que carecen de antecedentes personales de EII, adenomas o cáncer colorrectal. Se excluyeron los casos de tumores distintos a adenocarcinomas y aquellos en los cuales no se ha rellenado correctamente el cuestionario. (Figura 63)



EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

CCR: Cáncer Colorrectal.

Figura 63: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo II).

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES Y MOTIVO DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA

De esta forma obtenemos un grupo de 1.390 pacientes cuya edad media es de 57.88 ± 15.17 años (Rango: 14.90 – 92.83) dentro de los cuales el 47.8% son varones y el 52.2% mujeres. (Figura 64)

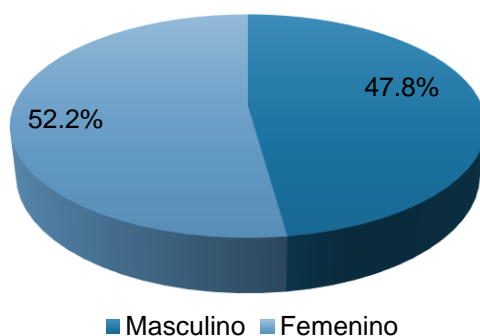


Figura 64: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo II).

En cuanto a la distribución de la muestra por motivo de petición de la prueba el motivo más frecuente es la rectorragia (28,1% de los casos) seguido de la presencia de antecedentes familiares en pacientes asintomáticos que se someten a pruebas de cribado (23,8%). El resto de los motivos de petición representan de forma individual menos del 10% de la muestra. (Figura 65).

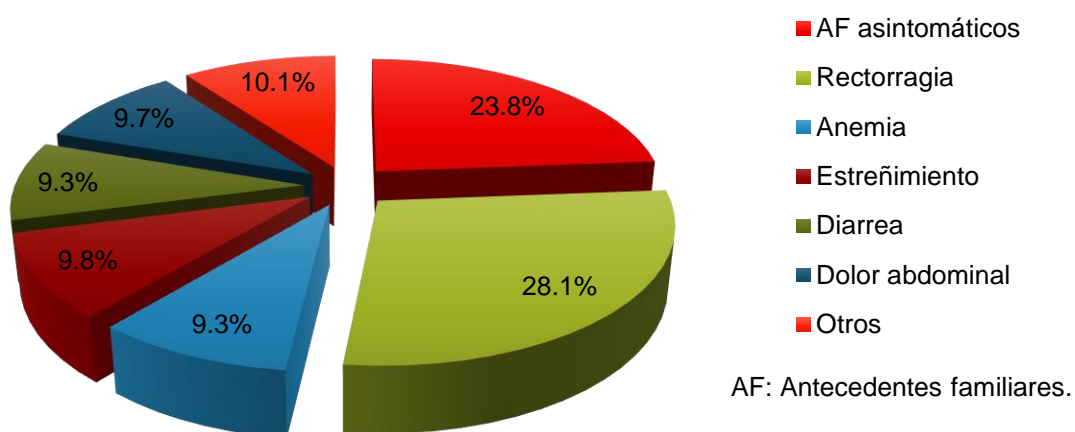


Figura 65: Distribución según motivo de petición (Grupo II).

En cuanto a la patología hallada, se encontraron pólipos, adenomas de alto riesgo y CCR en un 20,4%, 9,4% y 5% de los pacientes respectivamente. (Figura 66)

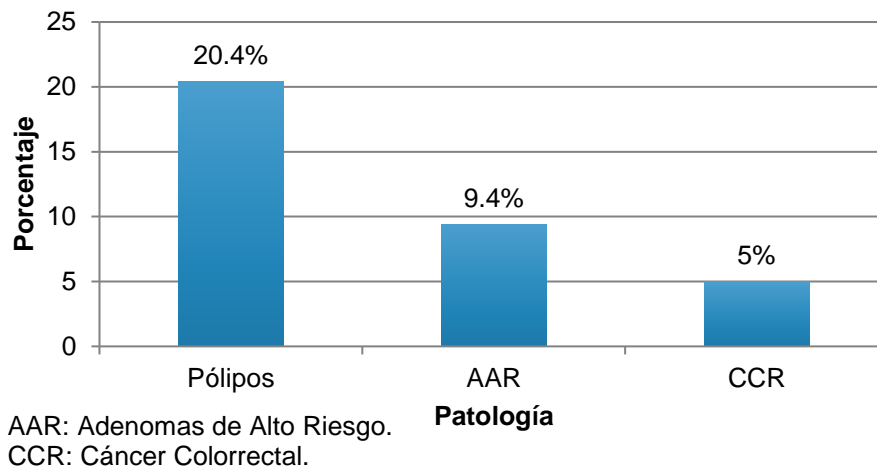


Figura 66: Patología hallada en las colonoscopias (Grupo II).

En la cuanto a la presencia de antecedentes familiares el 41,6% de los pacientes tiene antecedentes familiares, dentro de los cuales el 75,95% tiene, al menos, un familiar afecto en primer grado frente al 24,05% restante donde el parentesco es de segundo o tercer grado. De aquellos con un familiar afecto en primer grado, en el 30,07% el familiar se diagnosticó antes de los 60 años. (Figura 67).

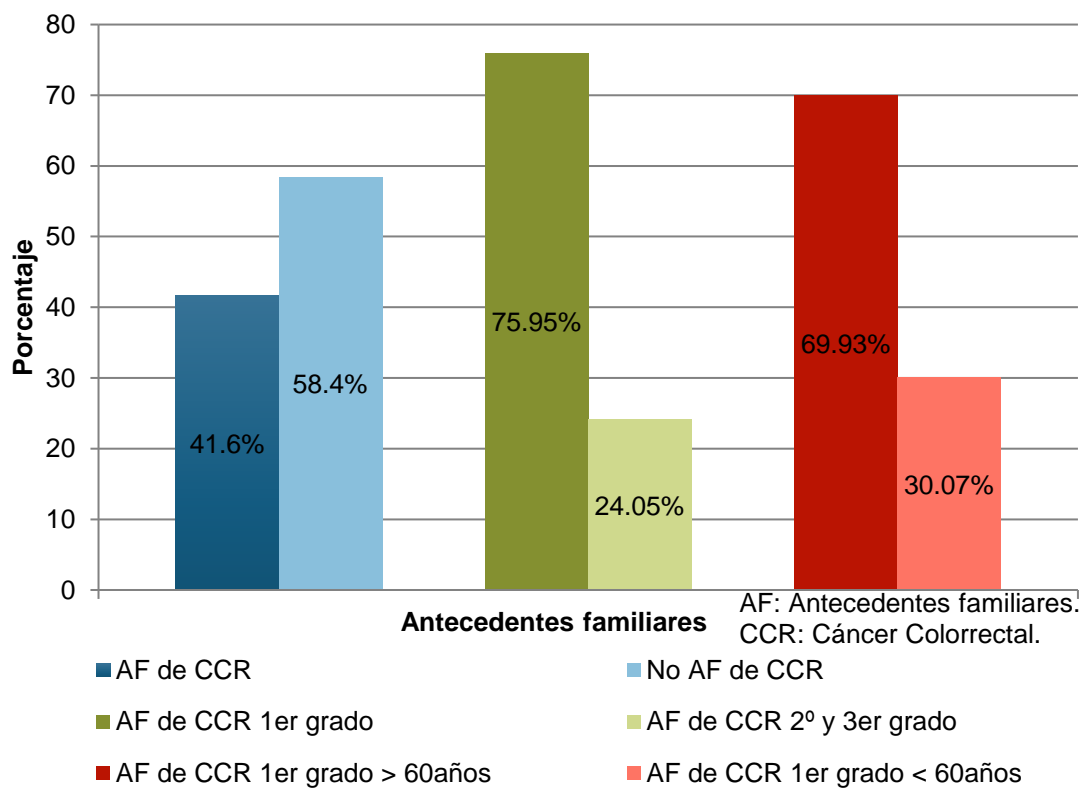


Figura 67: Distribución según los antecedentes familiares (Grupo II).

5.3.1. HÁBITOS DIETÉTICOS Y TOMA DE FÁRMACOS

Analizando los hábitos higiénico-dietéticos (tabla 23), el 9,2% de los pacientes reconocen consumo diario de alcohol frente a un consumo esporádico en el 39,9%. El 50,9% de los pacientes se declara abstemio.

El 20,5% de los pacientes se reconocen fumadores frente a un 28,4% de exfumadores y un 51,1% de no fumadores.

Analizamos el consumo de fruta encontrando que un 6,9% de los pacientes nunca la consumen, mientras que un 50,9% consumen entre una y dos piezas al día y el 42,2% restante más de 3 piezas al día.

En cuanto al consumo de verdura, solo un 1,7% afirma no consumirla, mientras que el 39,1% refiere un consumo entre una y dos veces por semana, un 34,7% lo hace de 3 a 4 veces por semana y el 24,5% restante consume verdura a diario.

Los porcentajes para el consumo de ahumados y salazones se distribuyen de la siguiente forma: el 33,8% de los pacientes no los consumen, frente al 49,5% que los consumen entre una y dos veces por semana, el 13% entre 3 y 4 veces por semana y un 3,7% que los consume a diario.

Tabla 22. Porcentajes según distribución de la población en función de los hábitos higiénico-dietéticos (Grupo II).

Factor a estudio	Frecuencia (n = 1.390)			
ALCOHOL	Nunca 50,9%	Ocasional 39,9%	Diario 9,2%	
TABACO	Fumadores 20,5%	Exfumadores 28,4%	No fumador 51,1%	
	0-15paq/año 62,46%			
	15-30paq/año 29,12%			
	>30paq/año 8,42%			
FRUTA	No consumo 6,9%	1-2 piezas/d 50,9%	≥3 piezas/d 42,2%	
VERDURA	No consumo 1,7%	1-2/S 39,1%	3-4/S 34,7%	Diario 24,5%
AHUMADOS	No consumo 33,8%	1-2/S 49,5%	3-4/S 13%	Diario 3,7%

En cuanto al consumo de fármacos se distribuyen como consta en la siguiente tabla, (Tabla 24) destacando que más de un cuarto de los pacientes se medican con estatinas.

Tabla 23: Distribución de los fármacos habituales que consumían los sujetos de este subgrupo del estudio (Grupo II).

FÁRMACO	PORCENTAJE
AAS	10,5% (n = 146)
ANTIAGREGANTES	2,2% (n = 31)
ESTATINAS	26,8% (n = 373)
AINES	11,5% (n = 160)
ACO	2,2% de las mujeres (n = 16)
THS	1,7% (n = 24)

5.3.2. RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS HÁBITOS DIETÉTICOS

Al analizar la relación entre la edad y el consumo de fruta observamos que éste se incrementa con aquella de forma que la edad media de los que no consumen fruta fue de $48,04 \pm 14,53$ años frente a $55,88 \pm 15,93$ años para los que consumen de una a dos piezas y $61,90 \pm 12,97$ años para los que consumían tres o más piezas ($p < 0.001$). (Figura 68).

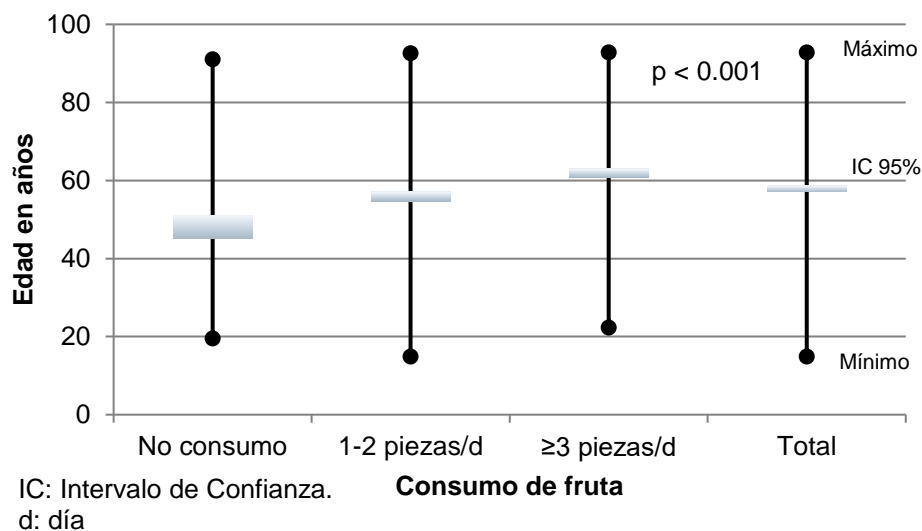


Figura 68: Consumo de fruta y relación con la edad (Grupo II).

De igual forma, analizamos la relación entre edad y consumo de verdura no obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados, aunque observamos la misma tendencia: edades medias de $56,31 \pm 17,71$ para los no consumidores, $57,24 \pm 15,83$ años para los que la consumen una o dos veces por semana, $58,44 \pm 15,24$ años para los que la consumen de tres a cuatro veces por semana y $58,21 \pm 13,75$ años para los que la consumen a diario. (Figura 69).

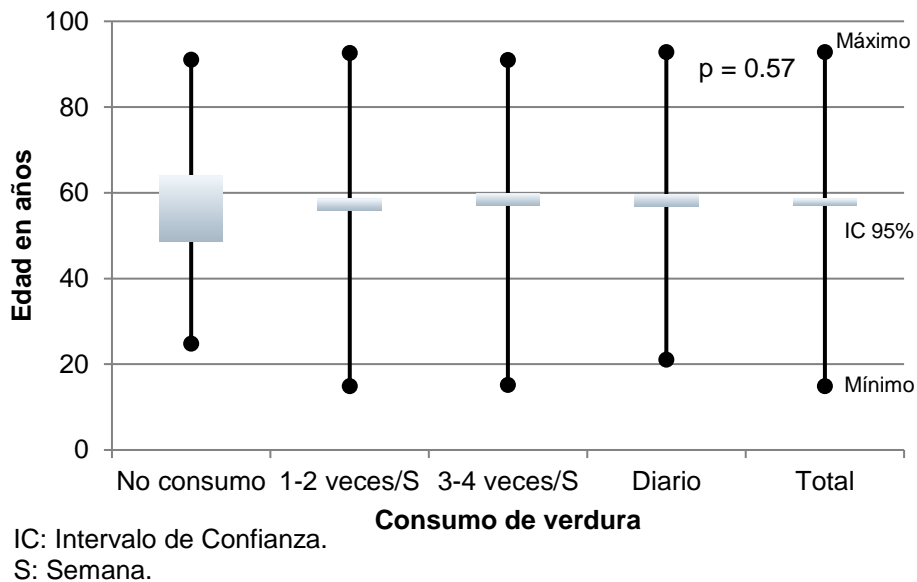


Figura 69: Consumo de verdura y relación con la edad (Grupo II).

El análisis respecto al consumo de ahumados y salazones arroja los siguientes datos: la edad media de los que no los consumen es de $61,39 \pm 15,60$ años frente a $57,83 \pm 14,71$ años de los que consumen una o dos veces por semana, $53,95 \pm 14,45$ años de los que consumen tres o cuatro veces por semana y $53,63 \pm 13,32$ años de los que los consumen a diario siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Figura 70).

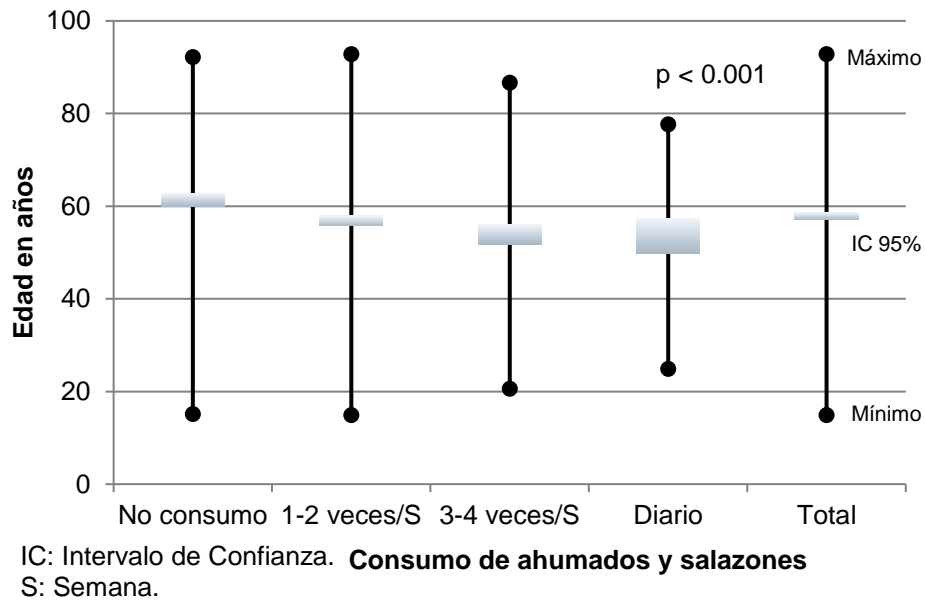


Figura 70: Consumo de ahumados y relación con la edad (Grupo II).

Respecto al consumo de alcohol y su relación con la edad, nuevamente apreciamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los diferentes grupos: la edad media de los que reconocen un consumo diario fue de $63,27 \pm 12,87$ años frente a $53,49 \pm 14,30$ años de los que desarrollan un consumo ocasional y $60,34 \pm 15,36$ años de los abstemios. (Figura 71).

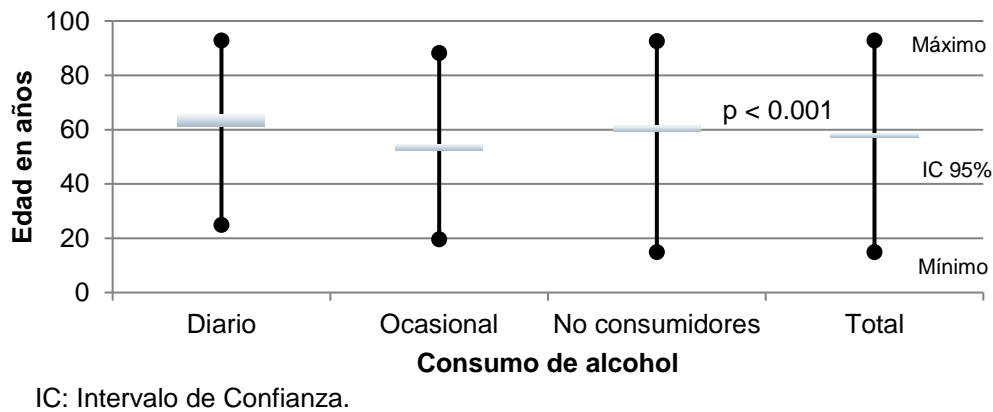


Figura 71: Consumo de alcohol y relación con la edad (Grupo II).

Analizando la relación entre la edad y el hábito tabáquico, también vemos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$): la edad media de los no fumadores fue de $60,03 \pm 15,11$ años frente a $49,56 \pm 12,25$ años en el caso de los fumadores, objetivando una correlación lineal entre la edad y el consumo medido en paquetes/año: $45,11 \pm 10,54$ años para los fumadores de menos de 15 paquetes/año, $55,37 \pm 15,25$ años para

los fumadores de entre 15 y 30 paquetes/año y $62,50 \pm 9,90$ años de los fumadores de más de 30 paquetes/año. (Figura 72)

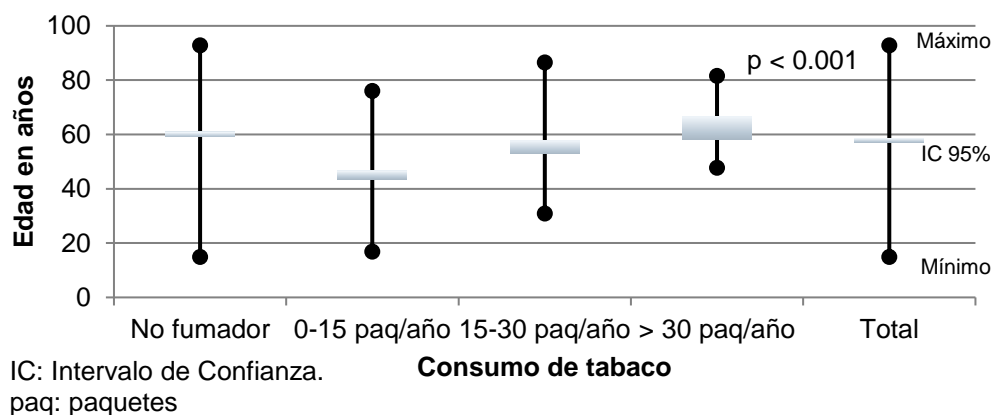


Figura 72: Consumo de tabaco y relación con la edad (Grupo II).

5.3.3. DIFERENCIAS EN LOS FÁRMACOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Analizando la relación entre la edad y el consumo de los distintos fármacos, vemos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en cuanto al consumo de aspirina, antiagregantes, estatinas y AINEs. (Figura 73)

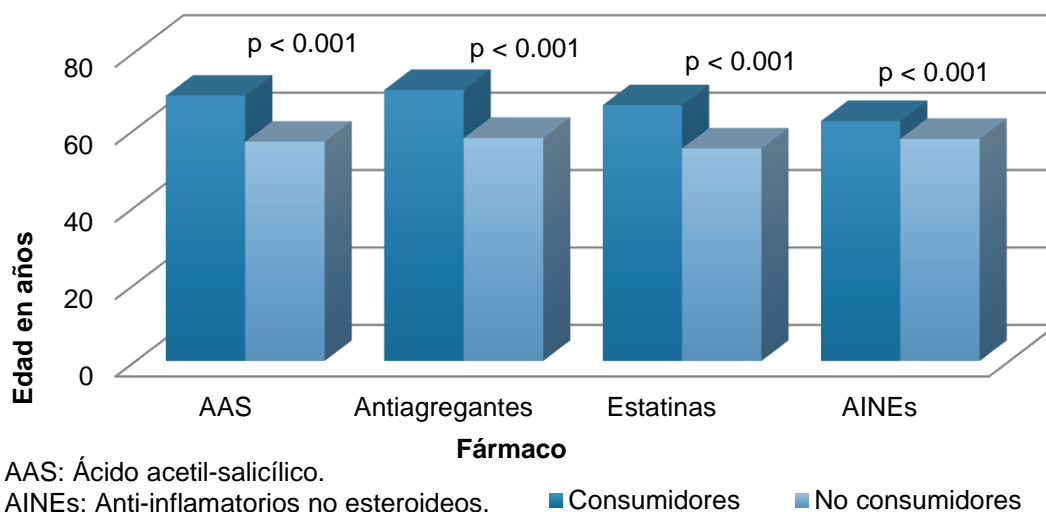


Figura 73: Consumo de fármacos y relación con la edad (Grupo II).

5.3.4. DIFERENCIAS EN LOS HÁBITOS DIETÉTICOS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO

Analizando las diferencias en cuanto al consumo de fruta por sexos, las mujeres consumen más piezas de fruta al día de forma estadísticamente significativa. (Figura 74)

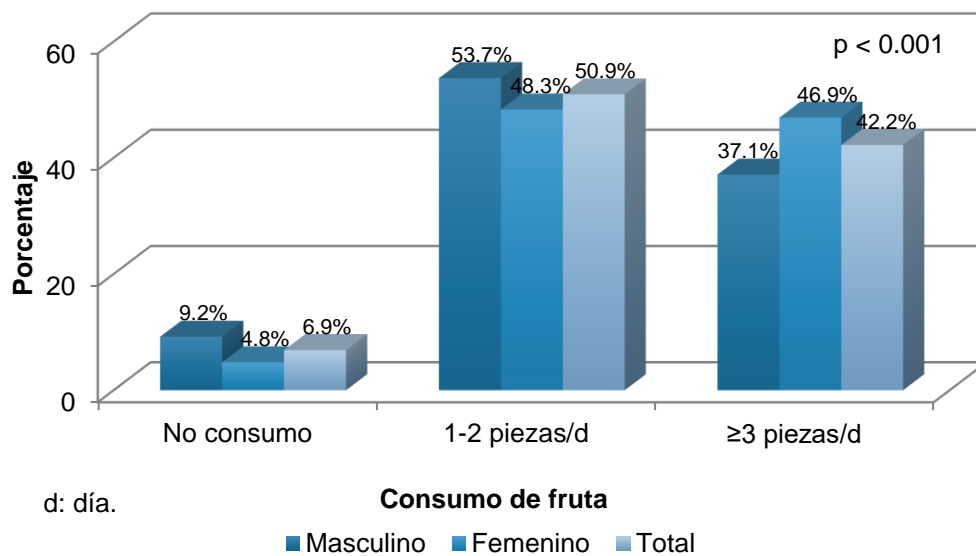


Figura 74: Relación entre el sexo y el consumo de fruta (Grupo II).

De forma superponible al análisis previo, existe una relación estadísticamente significativa ($p = 0.003$) entre el sexo femenino y el mayor consumo semanal de verdura. (Figura 75)

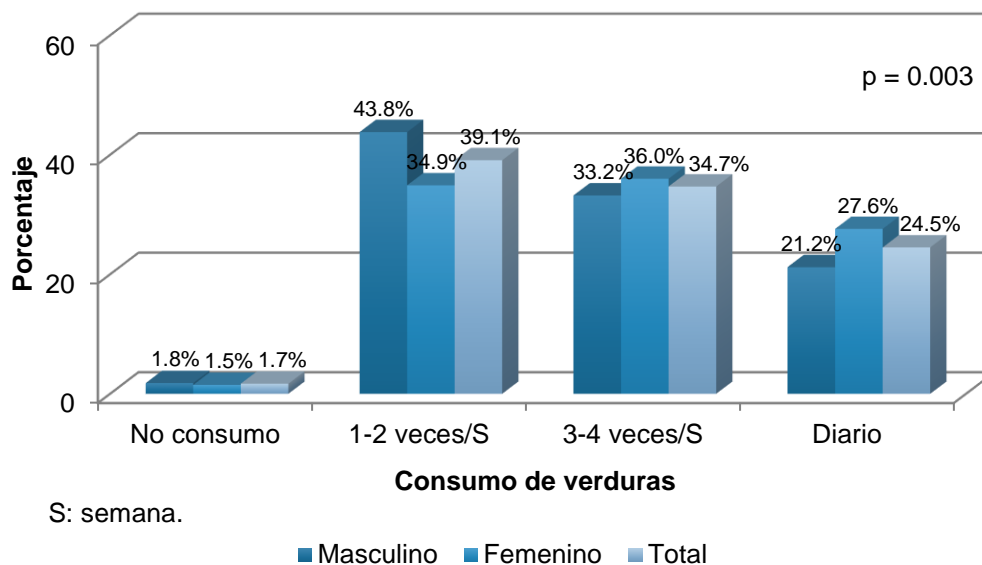


Figura 75: Relación entre el sexo y el consumo de verdura (Grupo II).

Encontramos en nuestro análisis una relación inversa entre el sexo femenino y el consumo semanal de ahumados y salazones con significación estadística ($p < 0.001$). (Figura 76)

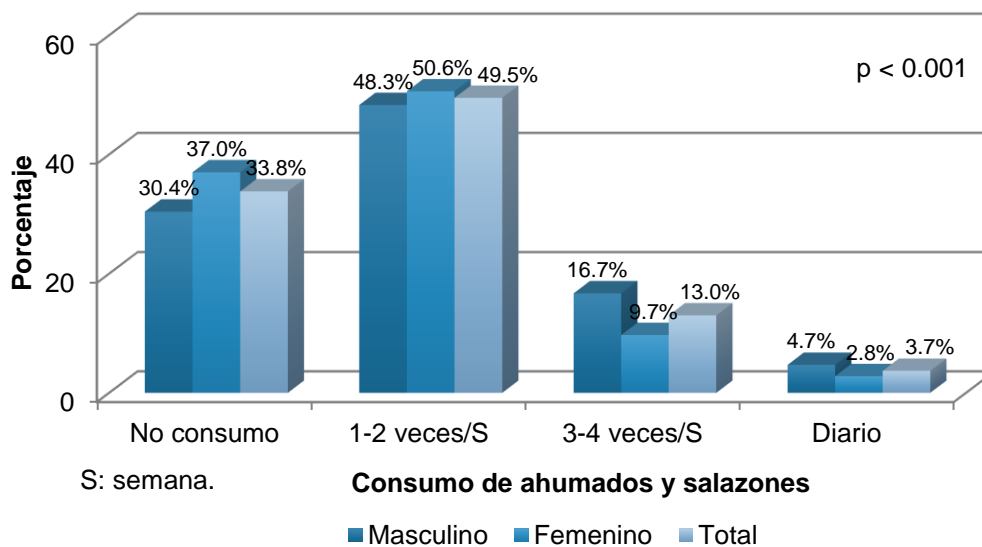


Figura 76: Relación entre el sexo y el consumo de ahumados (Grupo II).

Las diferencias en cuanto al sexo y el consumo de alcohol también son relevantes y estadísticamente significativas ($p < 0.001$), declarándose abstemios el 34,1% de los varones frente al 66,3% de las mujeres. (Figura 77)

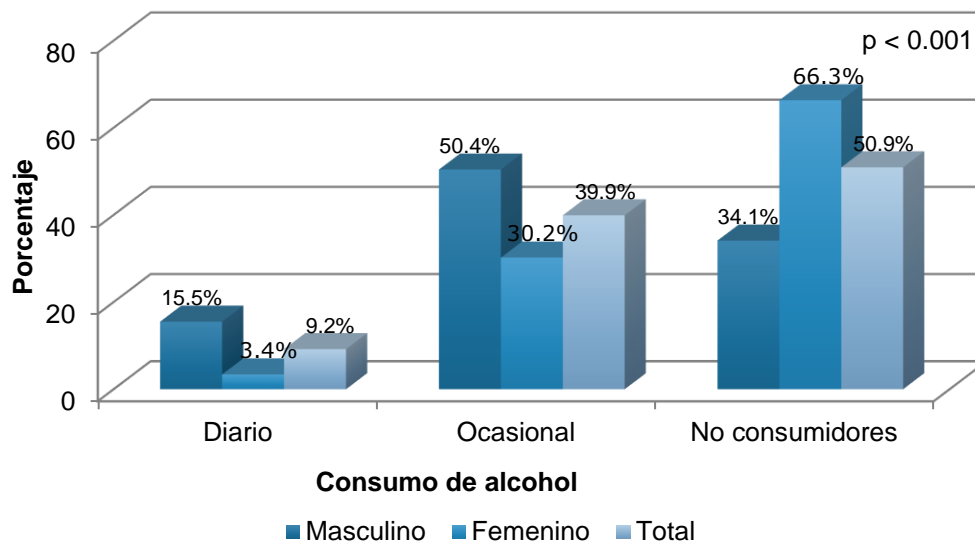


Figura 77: Relación entre el sexo y el consumo de alcohol (Grupo II).

También observamos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,016$) al analizar la relación entre el hábito tabáquico y el sexo, de forma que el 77,9% de los varones se declaran no fumadores frente al 81% de las mujeres. La relación entre el consumo (medido en paquetes/año) y el sexo es también relevante: el 12% de los hombres se declaran consumidores de menos de 15 paquetes/año frente al 13,5% de las mujeres; de entre 15 y 30 paquetes/año el 7,8% de los varones frente al 4,3% de las mujeres, y de más de 30 paquetes/año el 2,3% de los hombres frente al 1,2% restante de las mujeres. (Figura 78)

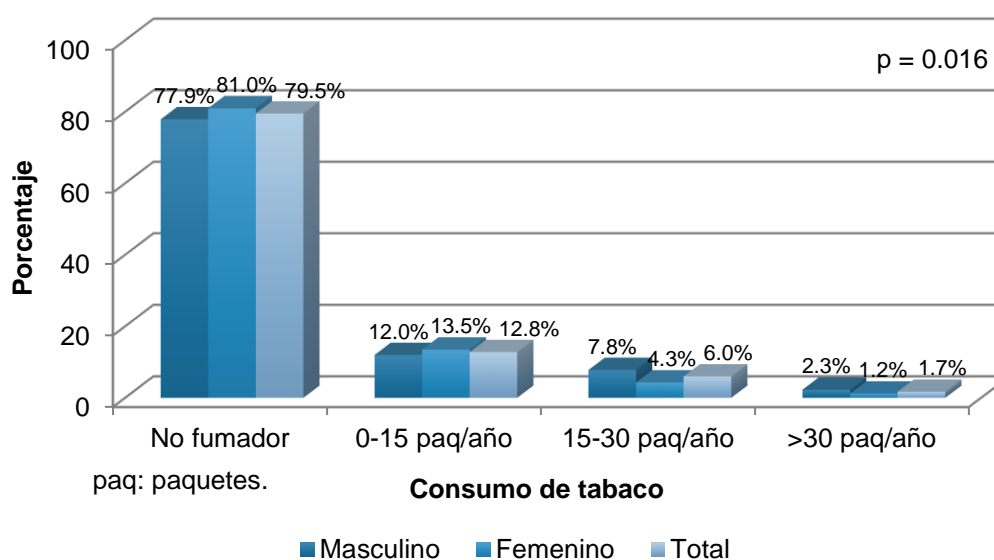


Figura 78: Relación entre el sexo y el consumo de tabaco (Grupo II).

La relación entre el consumo de ácido acetilsalicílico y el sexo no muestra diferencias entre ambos grupos. No obstante, se evidencia un mayor consumo de antiagregantes y estatinas en los varones, estadísticamente significativo ($p = 0,029$ y $p = 0,004$ respectivamente). Por el contrario, el consumo de AINEs es más prevalente en el sexo femenino ($p = 0,003$). (Figura 79)

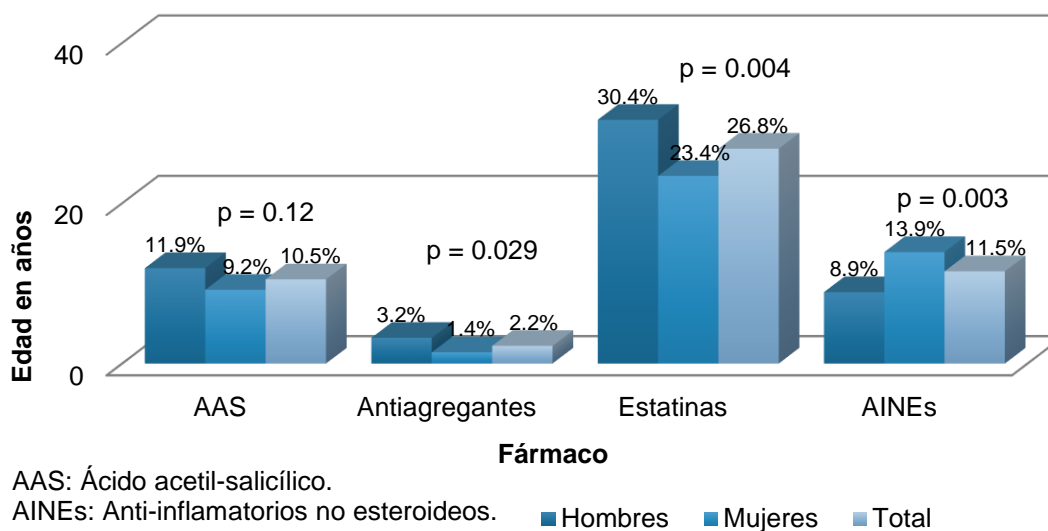
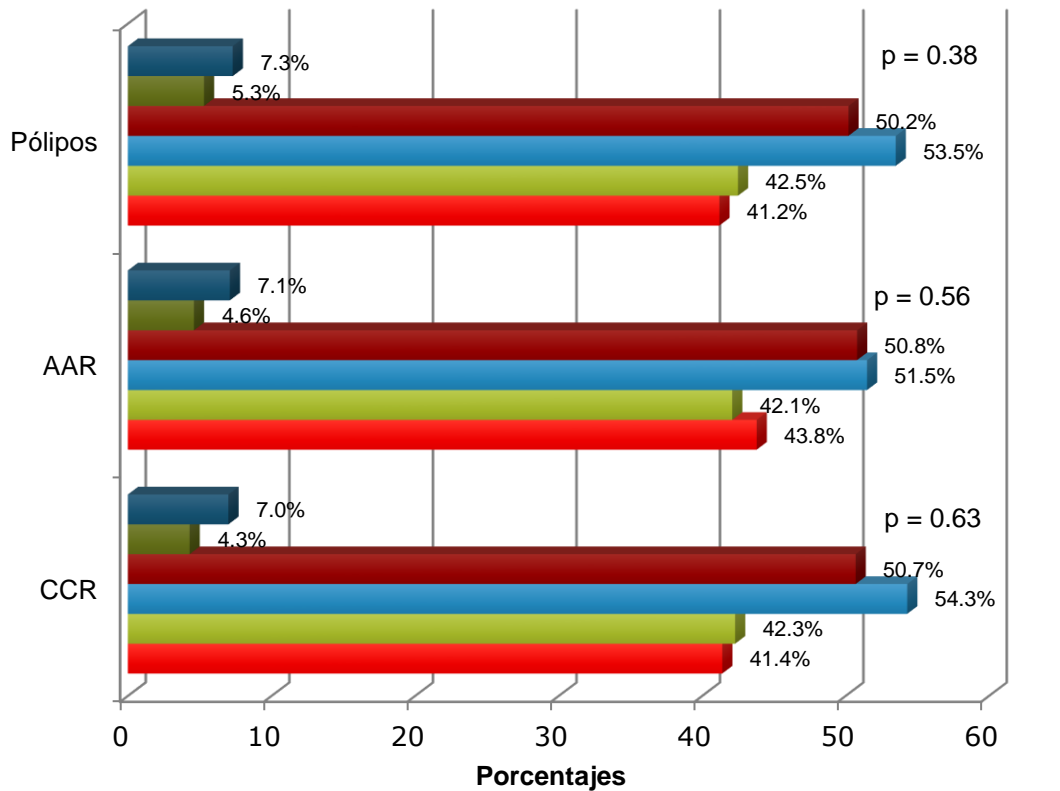


Figura 79: Consumo de fármacos y relación con el sexo (Grupo II).

5.3.6. RELACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA

Al analizar la patología hallada en las colonoscopias y correlacionar estos datos con el consumo semanal de fruta no hemos logrado diferencias estadísticamente significativas. (Figura 80) Obtenemos similares resultados al correlacionar la patología con el consumo semanal de verduras. (Figura 81)



AAR: Adenomas de Alto Riesgo.
 CCR: Cáncer Colorrectal.
 d: día

■ Normal y no consumo ■ Patología y no consumo
■ Normal y 1-2 piezas/d ■ Patología y 1-2 piezas/d
■ Normal y ≥3 piezas/d ■ Patología y ≥3 piezas/d

Figura 80: Relación entre la patología encontrada y el consumo de fruta (Grupo II).

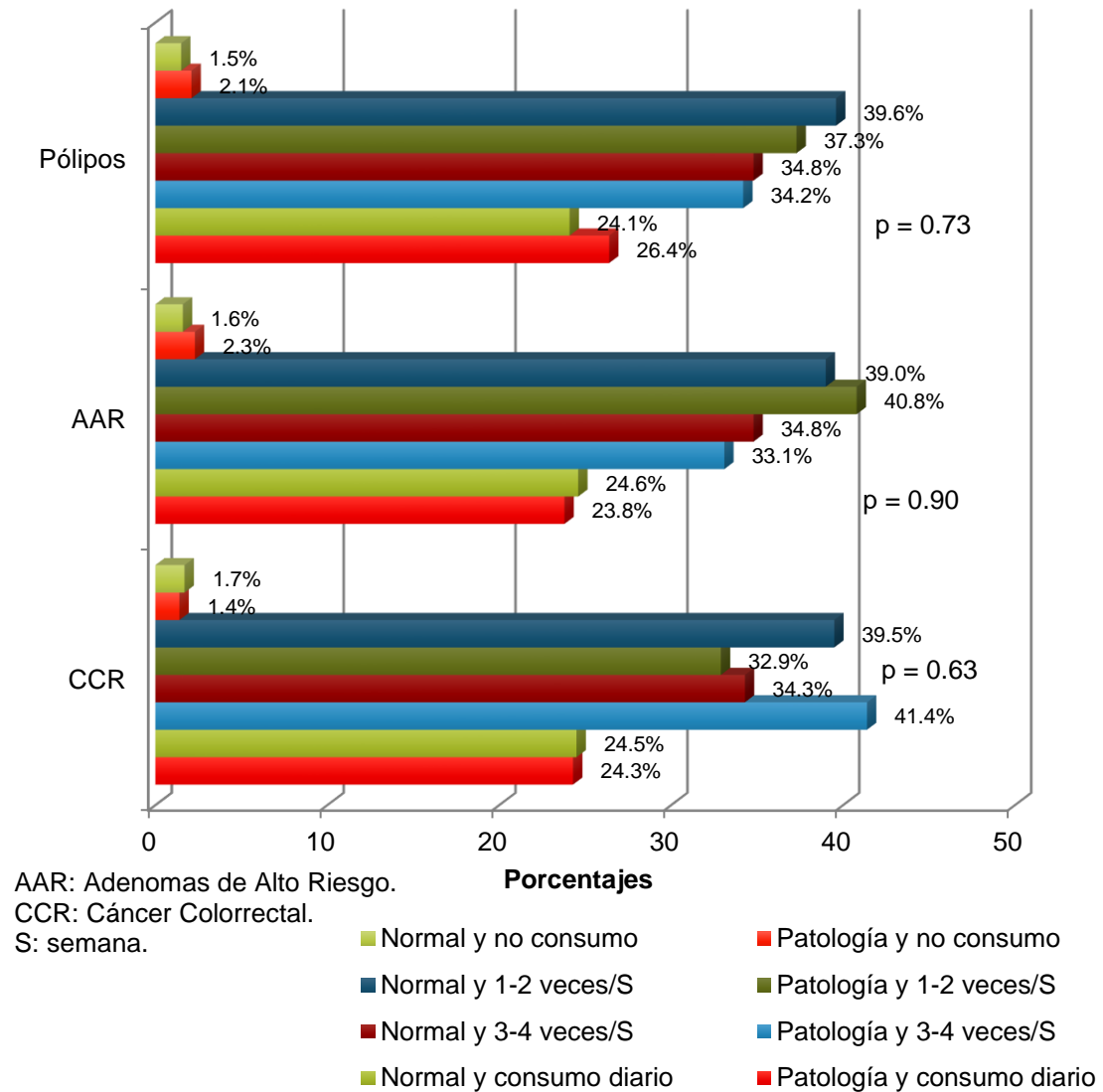


Figura 81: Relación entre la patología encontrada y el consumo de verdura (Grupo II).

Por el contrario, al analizar la relación entre la patología hallada y el consumo de ahumados y salazones vemos que en el grupo que refería un consumo diario se duplica el riesgo de encontrar pólipos en proporción estadísticamente significativa ($p = 0,02$). No se alcanza la significación estadística para el análisis con adenomas de alto riesgo o CCR. (Figura 82)

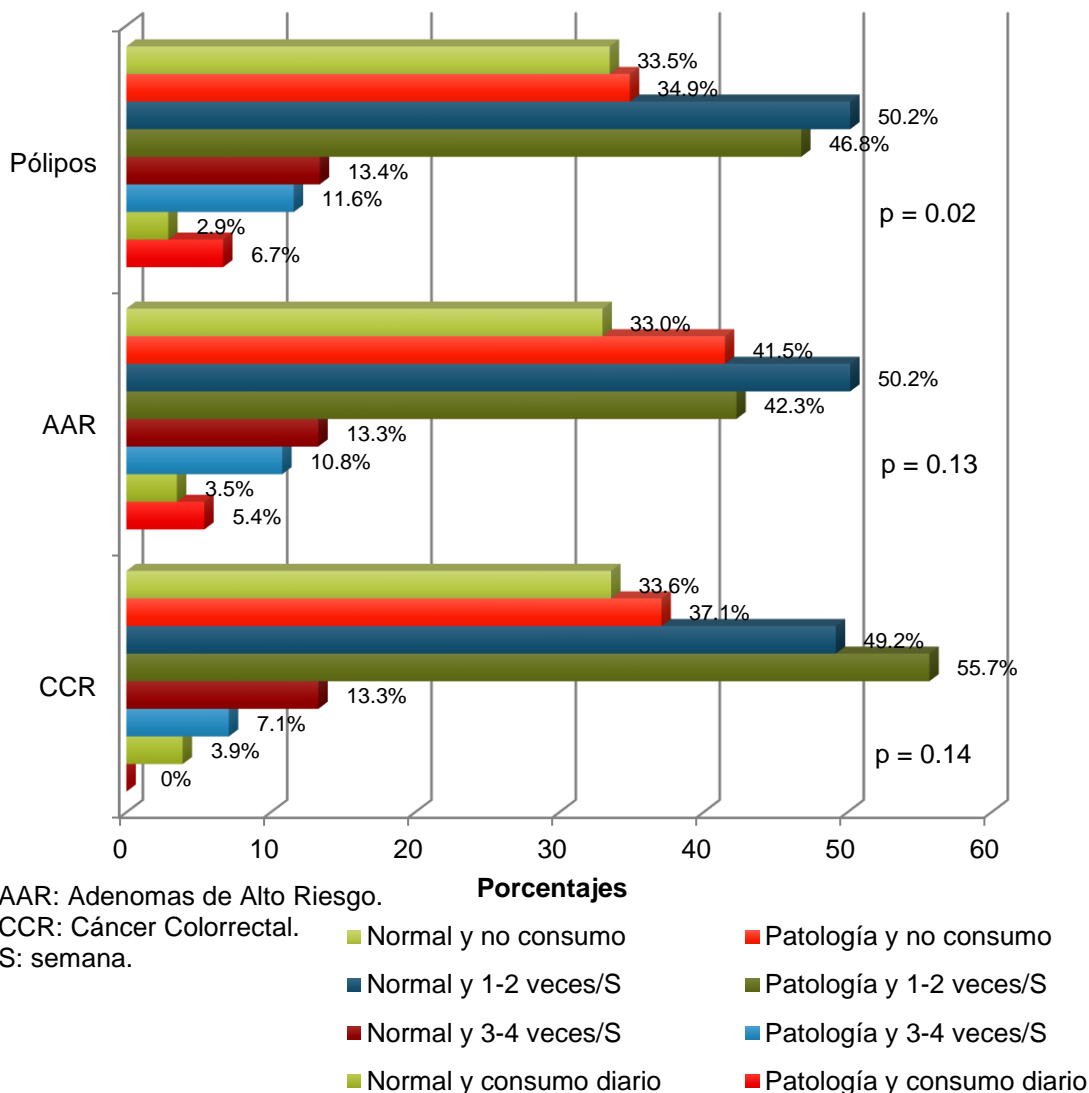


Figura 82: Relación entre la patología encontrada y el consumo de ahumados (Grupo II).

5.3.7.RELACIÓN DE LA EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES

Analizando la patología hallada en función del uso de ácido acetilsalicílico vemos que se detectan más pólipos y adenomas de alto riesgo en los consumidores con porcentajes del 27,4% vs 19,6% de no consumidores y 15,8% vs 8,6% en no consumidores respectivamente. No se logra significación estadística para los datos analizados respecto al diagnóstico de CCR. (Figura 83)

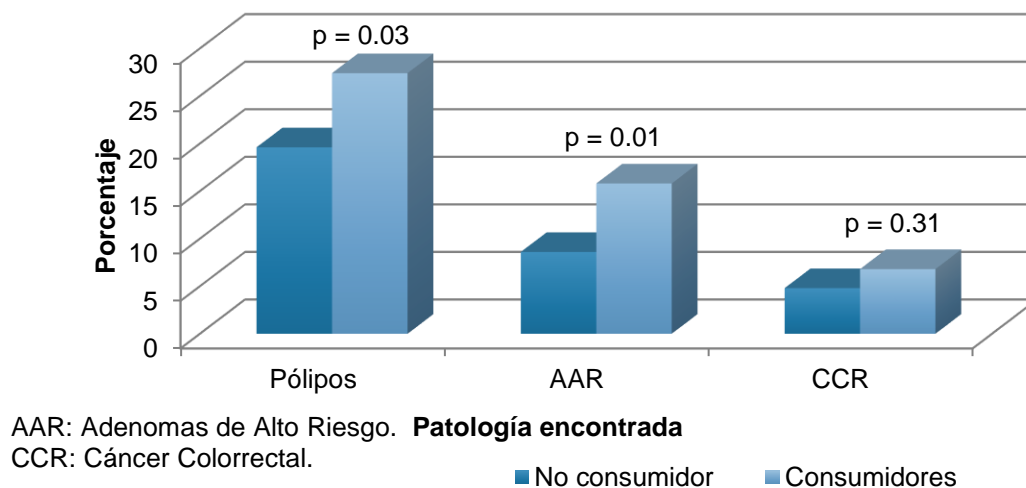


Figura 83: Patología hallada en función del consumo de ácido acetilsalicílico (Grupo II).

El análisis que correlaciona el hallazgo de pólipos, adenomas de alto riesgo y CCR con el uso de otros antiagregantes también identifica que en los consumidores de estos fármacos se encuentran más pólipos ($p = 0.04$) y más tumores ($p = 0.01$), no logrando significación estadística para el hallazgo de adenomas de alto riesgo. (Figura 84)

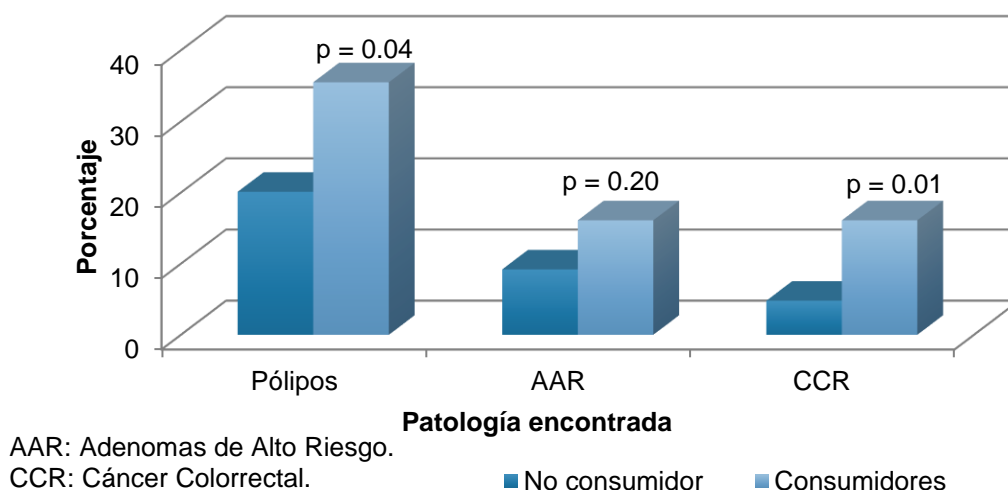


Figura 84: Patología hallada en función del consumo de otros antiagregantes (Grupo II).

En el análisis respecto al consumo de estatinas también se muestra que en los consumidores es mayor la presencia de pólipos (28,2% vs 17,6% $p < 0,001$) y adenomas de alto riesgo (14,2% vs 7,6% $p < 0,001$). No se encuentran diferencias en cuanto al CCR. (Figura 85)

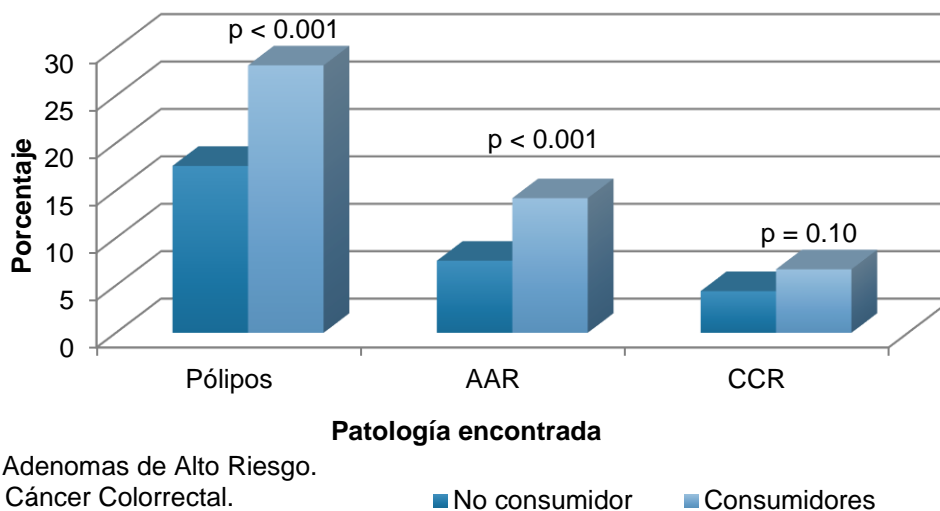


Figura 85: Patología hallada en función del consumo de estatinas (Grupo II).

En cuanto al análisis de la patología encontrada en función del consumo de AINEs, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Figura 86)

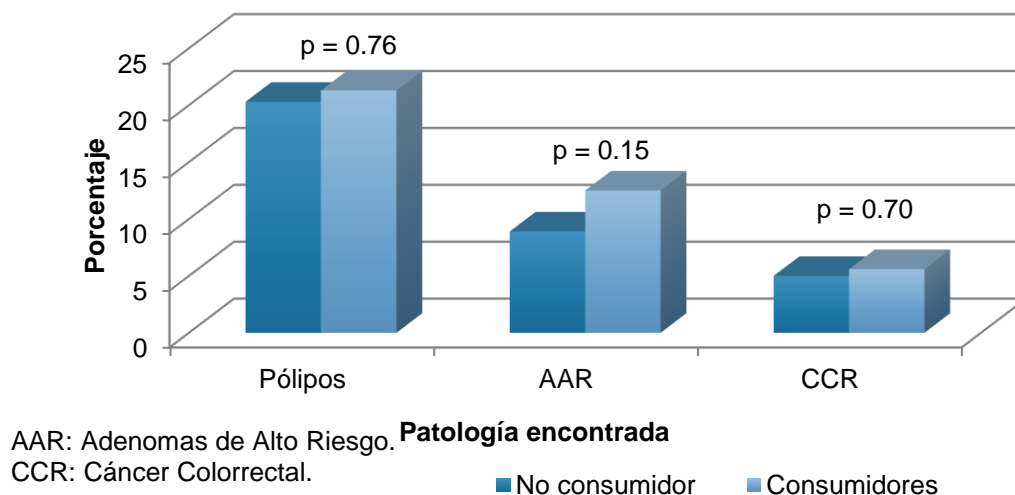


Figura 86: Patología hallada en función del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Grupo II).

Al analizar las diferencias en cuanto a los hallazgos patológicos en función de la edad, encontramos que tanto los pólipos como los adenomas de alto riesgo y los casos de CCR aumentan a medida que se incrementa la edad del paciente con edades medias de $56,51 \pm 15,45$ años en aquellos pacientes con exploración libre de pólipos frente a

63,22 ± 12,69 años en los pacientes en quienes se hallaron pólipos; para el análisis de adenomas, las edades fueron de 56,96 ± 15,19 años en el grupo con ausencia de adenomas de alto riesgo frente a 66,76 ± 11,78 años en el grupo con presencia de los mismos. Respecto al análisis del CCR, la edad media de los pacientes no diagnosticados de CCR fue de 57,15 ± 14,98 años, frente a 71,61 ± 11,74 años en el caso de los sí diagnosticados de CCR ($p < 0.001$ en los tres casos). (Figura 87)

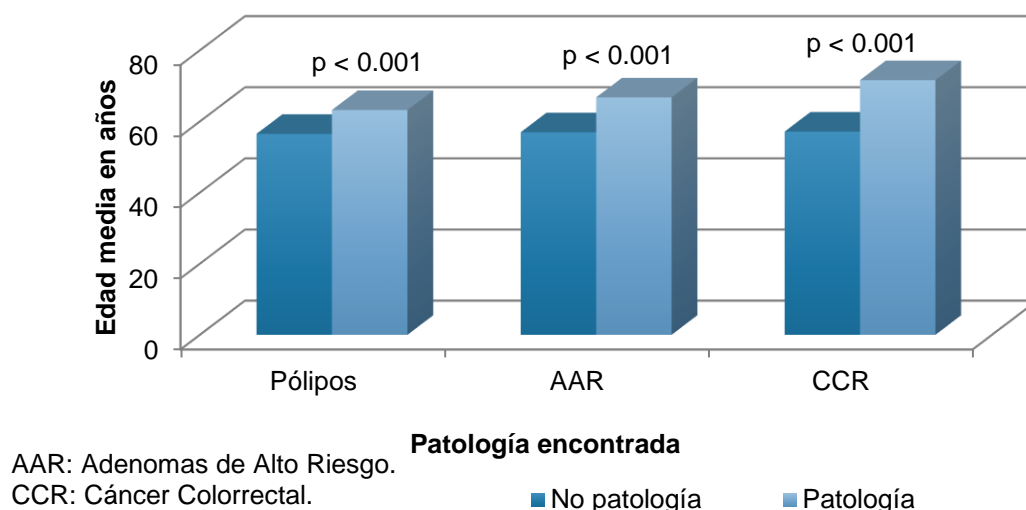


Figura 87: Patología hallada en función de la edad (Grupo II).

En cuanto al análisis de la patología hallada en función del sexo, se diagnosticaron más pólipos en hombres (26,9% vs 14,5% $p < 0.001$) así como también más adenomas de alto riesgo (12,6% vs 6,3% $p < 0.001$) no logrando significación estadística en el caso del CCR, si bien se mantiene la tendencia (6% vs 4,1% $p = 0.112$). (Figura 88)

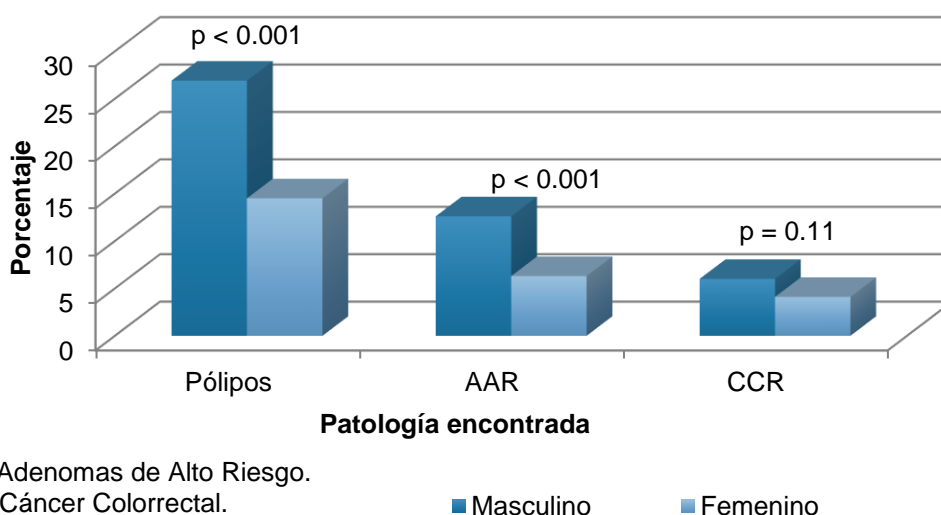


Figura 88: Patología hallada en función del sexo (Grupo II).

En cuanto al análisis de los hallazgos patológicos en función del hábito tabáquico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en el caso del CCR, cuya incidencia se ve aumentada en los no fumadores (5,9% vs 1,8% $p = 0.003$). (Figura 89)

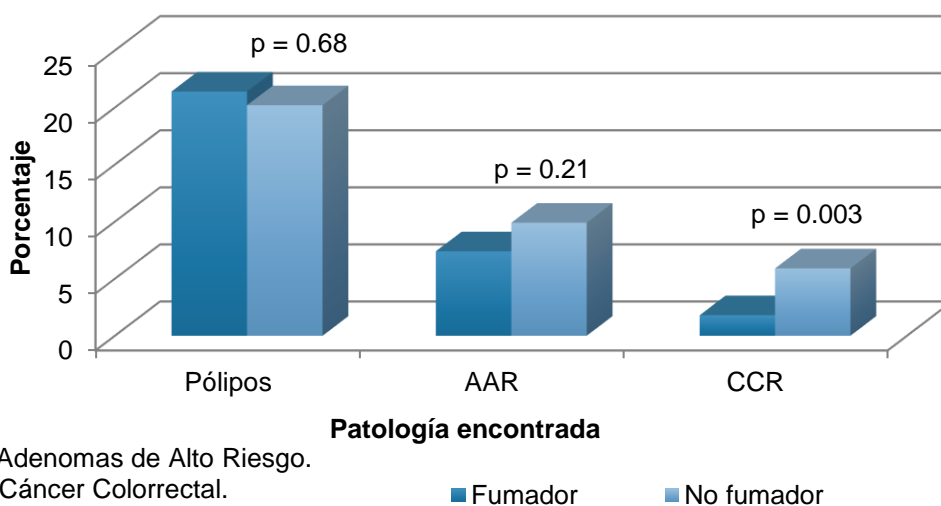


Figura 89: Patología hallada en función del consumo de tabaco (Grupo II).

Al analizar los hallazgos patológicos en función de la ingesta enólica vemos que aquellos pacientes que consumen alcohol a diario tienen una mayor incidencia (32%) de pólipos, frente a los consumidores ocasionales (20%) y aquellos que se declaran abstemios

(18.6%) ($p = 0.002$). En el caso del CCR, estos porcentajes se sitúan en 7%, 2,9% y 6,4% para los bebedores a diario, ocasionales y abstemios respectivamente. ($p = 0.01$). No se hallaron diferencias significativas en el caso de los adenomas de alto riesgo. (Figura 90)

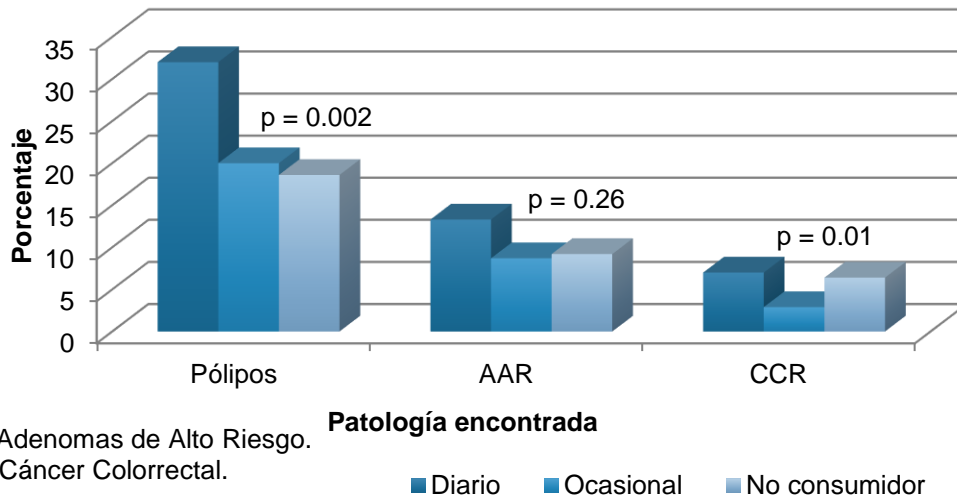


Figura 90: Patología hallada en función del consumo de alcohol (Grupo II).

En cuanto a la patología diagnosticada en función de los antecedentes familiares de CCR, no logramos diferencias estadísticamente significativas en el caso de los pólipos y los adenomas de alto riesgo. No obstante, vemos que los pacientes sin antecedentes de CCR tenían con más frecuencia CCR (6,5% vs 2,9% $p = 0,003$). (Figura 91)

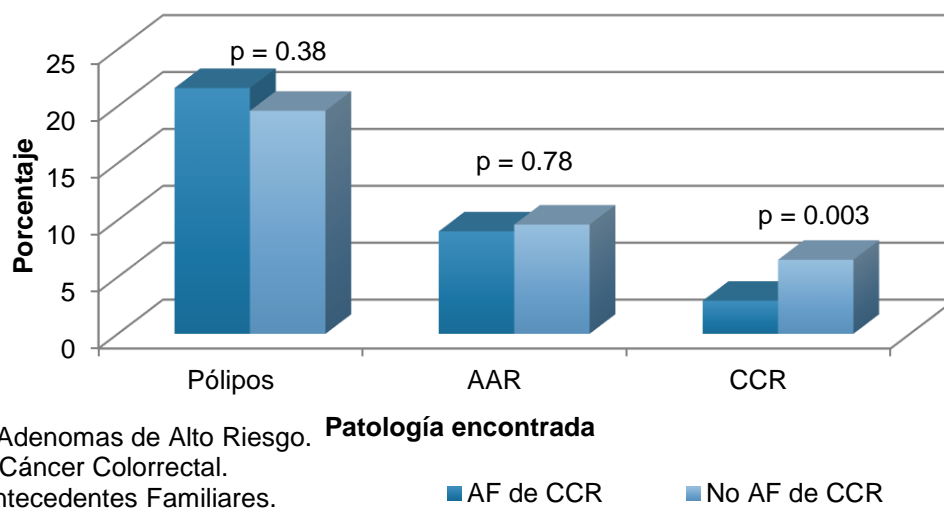
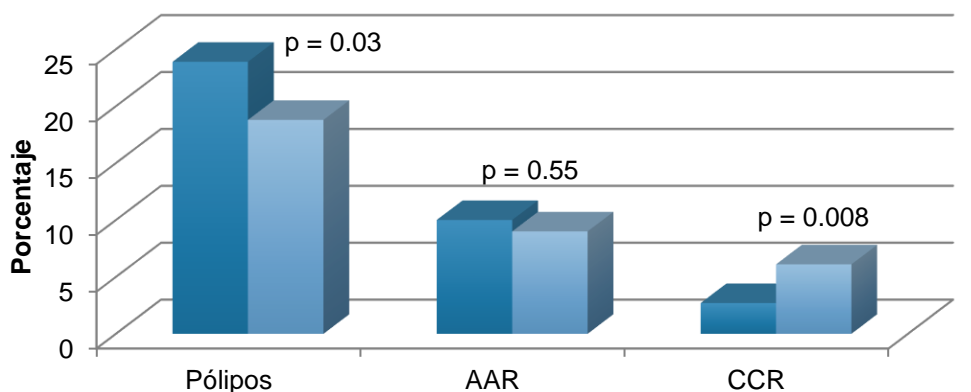


Figura 91: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo II).

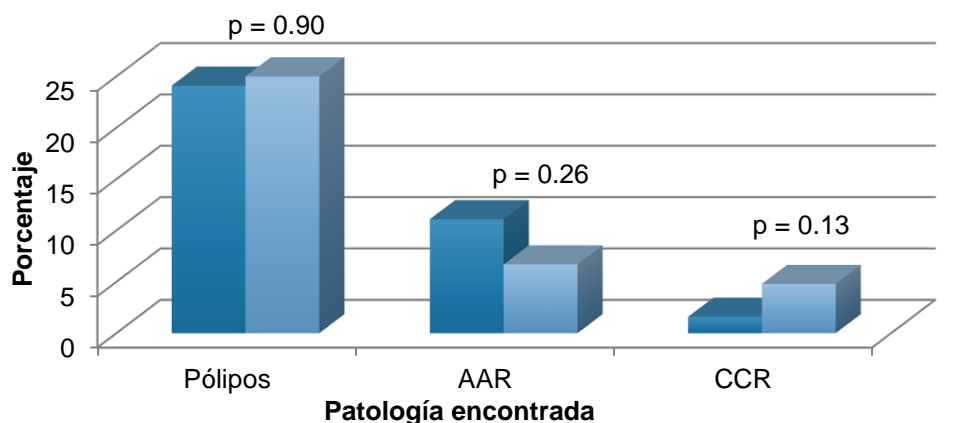
Si llevamos a cabo nuevamente este análisis en función del grado de parentesco, vemos que aquellos con antecedentes familiares de primer grado tienen incrementado el riesgo de desarrollar pólipos (23,9% vs 18,8% $p = 0,03$). Al analizar lo ocurrido con el CCR obtenemos datos similares a los obtenidos sin tener en cuenta el grado de parentesco (6,1% vs 2,7% $p = 0,008$). (Figura 92)



AAR: Adenomas de Alto Riesgo. **Patología encontrada**
 CCR: Cáncer Colorrectal.
 AF: Antecedentes Familiares. ■ AF de CCR 1er grado ■ No AF de CCR 1er grado

Figura 92: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado (Grupo II).

Al analizar los resultados en función de la edad del familiar afecto no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres tipos de patología. (Figura 93)



AAR: Adenomas de Alto Riesgo. **Patología encontrada**
 CCR: Cáncer Colorrectal. ■ AF de CCR 1er grado > 60 años ■ No AF de CCR 1er grado > 60 años

Figura 93: Patología hallada en función de la presencia de antecedentes familiares de CCR de primer grado > 60 años (Grupo II).

5.3.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

PÓLIPOS

En el análisis univariante observamos que la detección de pólipos se asociaba con la edad, el sexo, el consumo de ahumados, salazones y alcohol, la presencia de antecedentes familiares de primer grado y fármacos como la aspirina, otros antiagregantes y las estatinas. Tras realizar análisis multivariante mediante regresión logística se comprueba que las únicas variables asociadas de forma independiente son el sexo, la edad, la presencia de antecedentes familiares de primer grado, el uso de estatinas, el consumo de alcohol y el consumo de carnes rojas, ahumados y salazones a diario tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 25)

Tabla 24: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo II).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo	0,52	0,42	0,65	< 0.001
Edad	1,03	1,02	1,04	< 0.001
AFCCR 1erG	0,67	0,54	0,83	< 0.001
Estatinas	0,79	0,63	0,98	0,031
Alcohol:				
Ocasional	0,67	0,49	0,92	0,014
Abstemios	0,69	0,50	0,95	0,024
Carnes rojas, ahumados y salazones:				
Diario	1,72	1,01	2,93	0,045

ADENOMAS DE ALTO RIESGO

En el análisis univariante observamos que la detección de adenomas de alto riesgo se asociaba con la edad, el sexo y fármacos como la aspirina y las estatinas. Tras realizar análisis multivariante mediante regresión logística se comprueba que las únicas variables asociadas de forma independiente son el sexo y la edad tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 26)

Tabla 25: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo II).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo	0,48	0,36	0,63	< 0.001
Edad	1,04	1,03	1,05	< 0.001

CÁNCER COLORRECTAL

En el análisis univariante observamos que la detección de cáncer colorrectal se asociaba con la edad, el consumo tabaco y alcohol, la presencia de antecedentes familiares de cualquier grado y de primer grado y fármacos como los antiagregantes.

Tras realizar análisis multivariante mediante regresión logística se comprueba que la única variable asociada de forma independiente es la edad tal y como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 27)

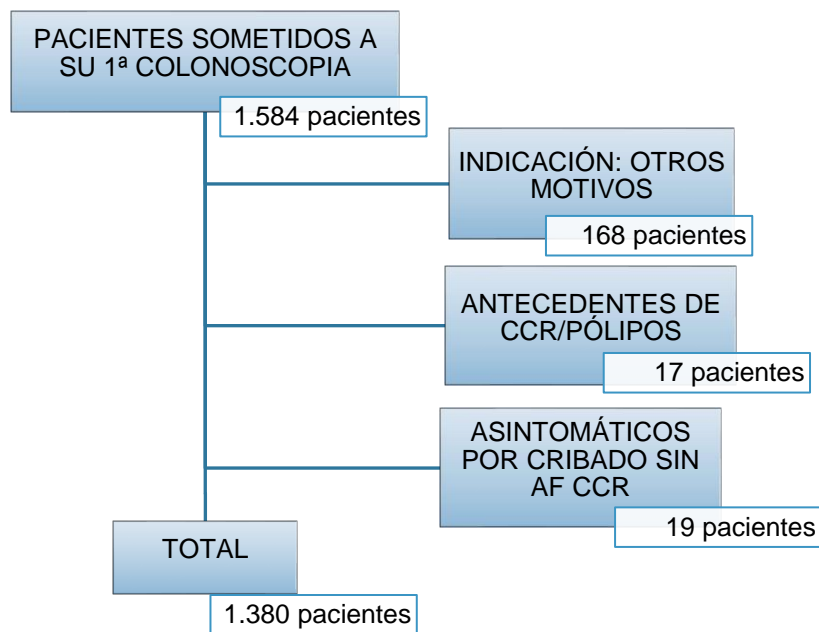
Tabla 26: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo II).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Edad	1,06	1,04	1,08	< 0.001

5.4. RELACIÓN ENTRE LOS MOTIVOS DE PETICIÓN DE LA COLONOSCOPIA Y LA PATOLOGÍA HALLADA: GRUPO III

5.4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Por último, seleccionamos el grupo de pacientes que acuden a la realización de su primera colonoscopia bajo cualquiera que fuese su motivo de solicitud. (Figura 94).



CCR: Cáncer Colorrectal.

Figura 94: Diagrama de flujo de los datos para el análisis (Grupo III).

De esta forma recogemos un grupo de 1.380 pacientes dentro de los cuales un 47,8% son mujeres y el 52,2% restante varones (Figura 95) con edad media de $57,74 \pm 15,27$ años.

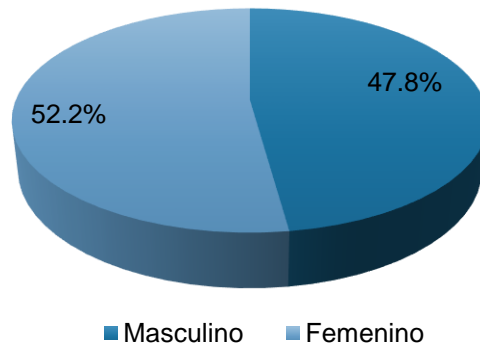
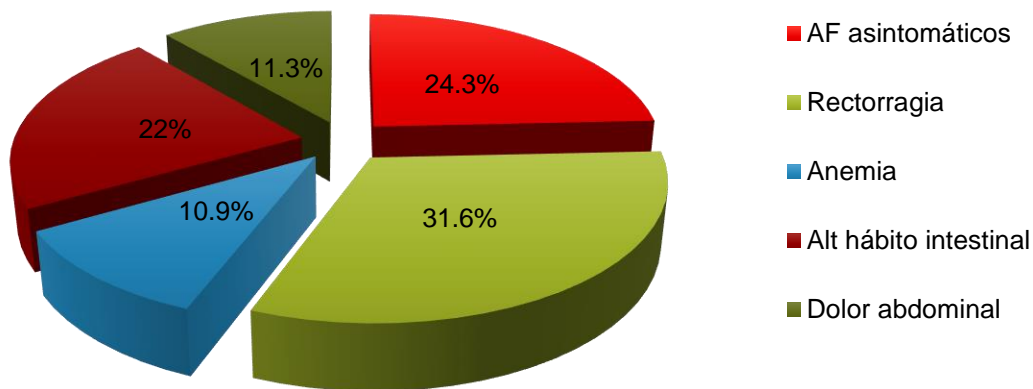


Figura 95: Distribución de los pacientes por sexo (Grupo III).

Atendiendo a la distribución en cuanto al motivo de petición de la prueba (Figura 96) vemos que la indicación más frecuente fue la rectorragia (31,6% de los casos) seguida de la presencia de AF de CCR en individuos asintomáticos (24,3%) y las alteraciones del tránsito intestinal donde incluimos tanto la diarrea como el estreñimiento y la alternancia de ambos (22%).

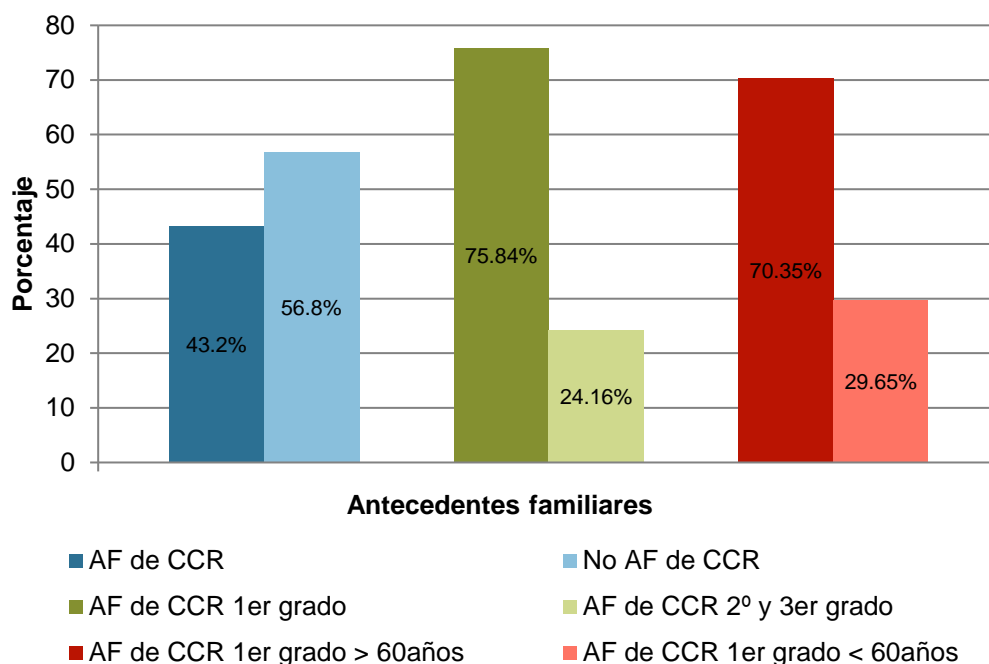


AF: Antecedentes familiares.
Alt hábito intestinal: alteración del hábito intestinal.

Figura 96: Distribución según motivo de petición (Grupo III).

Del total de las exploraciones el 2,8% de las mismas fueron incompletas.

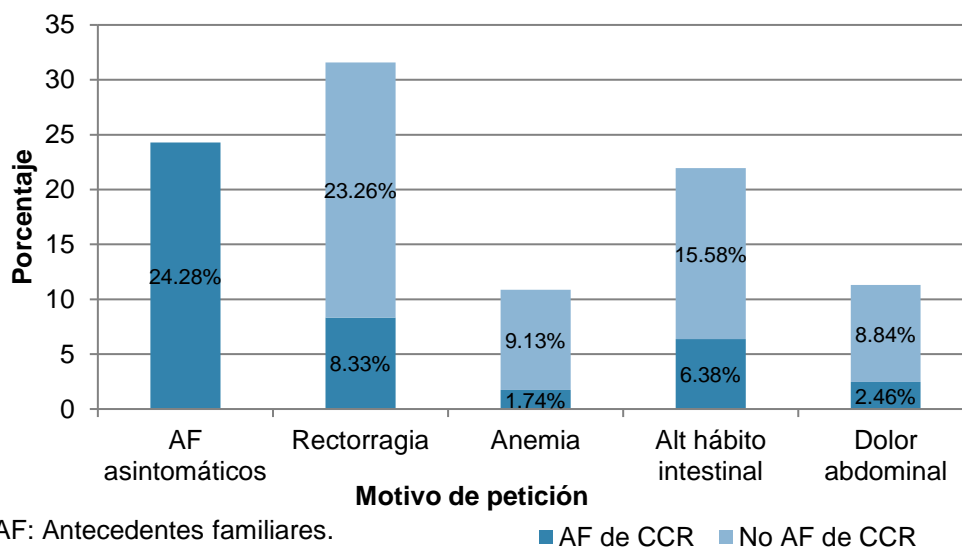
El 43,2% de los pacientes sometidos a la prueba documentaban AF de CCR según los resultados del cuestionario; de ellos el 75,84% de los casos eran de primer grado, y de éstos sólo el 29,65% se habían diagnosticado a una edad inferior a los 60 años (Figura 97)



AF: Antecedentes familiares. CCR: Cáncer Colorrectal.

Figura 97: Distribución según los antecedentes familiares (Grupo III).

Del total de pacientes que referían en el cuestionario la presencia de AF de CCR (43,20%), el 24,28% se sometían a la prueba por cribado de familiares mientras que el 18,91% restante además asociaban la presencia de síntomas dentro de los cuales los más frecuentes fueron la rectorragia y las alteraciones del hábito intestinal (Figura 98)



AF: Antecedentes familiares.

CCR: Cáncer colorrectal.

Alt hábito intestinal: alteración del hábito intestinal.

Figura 98: Distribución en cuanto al motivo de petición de la prueba atendiendo a la presencia de antecedentes familiares de CCR (Grupo III).

5.4.2. PATOLOGÍA

Se detectaron lesiones en el 29,1% de las exploraciones: 4,5% pólipos hiperplásicos, 19,9% pólipos adenomatosos, dentro de los cuales un 9,5% cumplían criterios para ser considerados adenomas de alto riesgo y 4,7% adenocarcinomas. (Figura 99) Se resecaron pólipos serrados en el 6,1% de las exploraciones.

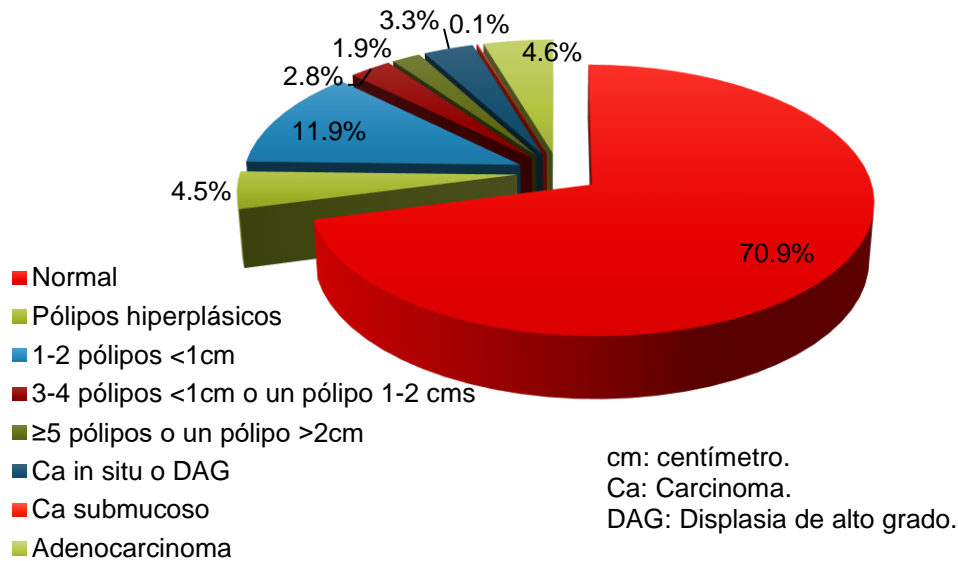


Figura 99: Distribución según la patología hallada (Grupo III).

Dentro de las características anatomopatológicas de los pólipos estudiamos la histología, el grado de displasia, el tamaño y el número de las lesiones.

La histología (n=271) fue favorable en el 78,9% de las piezas (68,9% tubulares y 10,3% adenomatosos) mientras que el 18,1% fueron informados como túbulo-vellosos y el 3% restante como vellosos. (Figura 100)

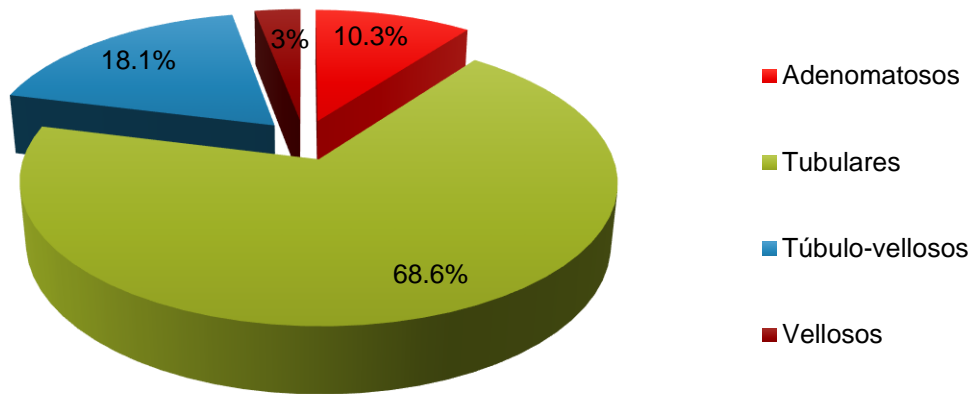


Figura 100: Distribución según la anatomía patológica de los pólipos (Grupo III).

En cuanto al grado de displasia (n=275) el 81,1% de las muestras fueron clasificadas como displasia de bajo grado (Figura 101).

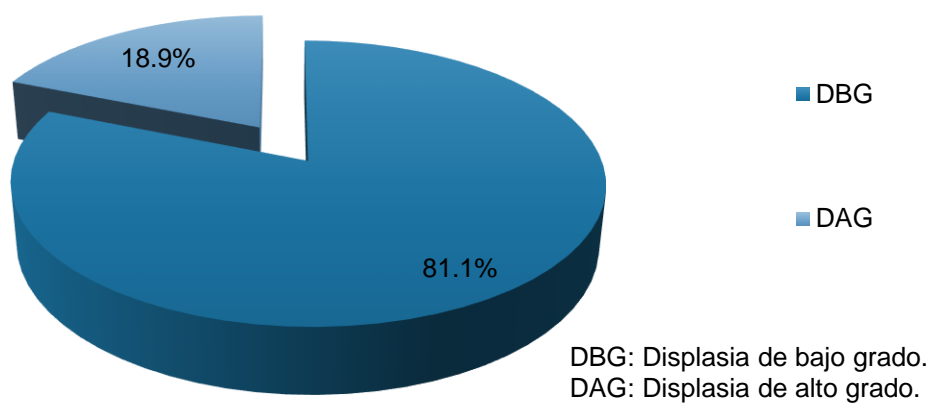
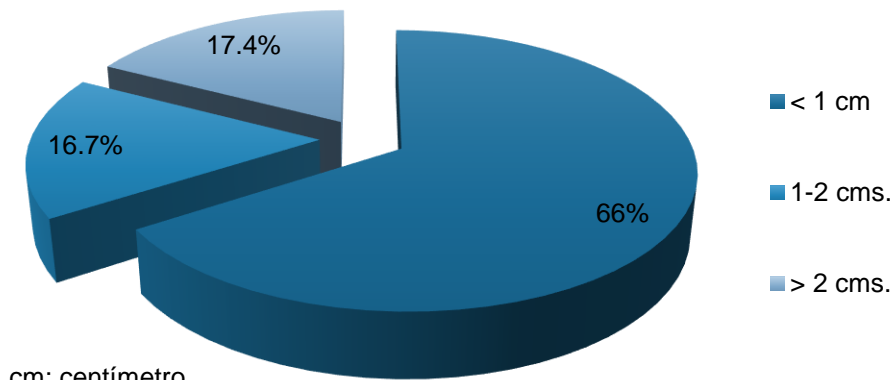


Figura 101: Distribución según el grado de displasia (Grupo III).

En cuanto al tamaño de los pólipos (n=288) el 66% de las lesiones fueron subcentimétricas, el 16,7% entre 1 y 2 centímetro y el 17,4% tuvieron un tamaño superior a los 2 centímetro. (Figura 102).



cm: centímetro.

Figura 102: Distribución según el tamaño de los pólipos (Grupo III).

En cuanto al número de pólipos adenomatosos resecaados en las exploraciones, en el 13,7% la lesión fue única mientras que en el 7,1% de las colonoscopias hubo lesiones múltiples distribuyéndose como refleja la Figura 103.

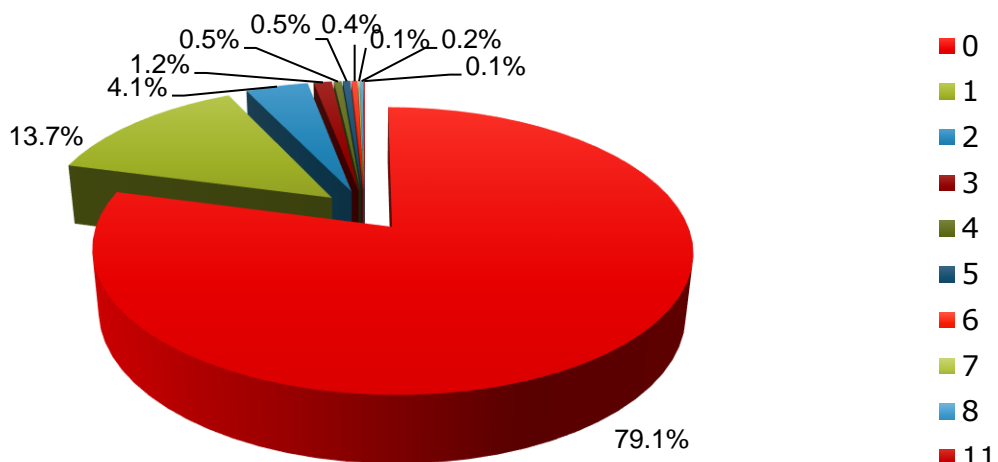


Figura 103: Distribución según el número de los pólipos (Grupo III).

5.4.3. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LOS DIFERENTES SÍNTOMAS

Analizamos las pruebas de sensibilidad y especificidad, así como los correspondientes valores predictivos, tanto positivos como negativos, para los siguientes síntomas: anemia/ferropenia, rectorragia, alteración del hábito intestinal (diarrea y estreñimiento),

dolor abdominal y AF de CCR asintomáticos, objetivando los siguientes resultados: (tabla 28)

- La sensibilidad de cada uno de los síntomas para la detección de lesiones colónicas está muy por debajo del valor deseable para considerar que la prueba es útil. Los síntomas tienen poca capacidad de detectar lesiones colónicas.
- El valor predictivo positivo de los síntomas también arroja valores subóptimos, lo que se traduce en que la probabilidad de encontrar patología derivada de la presencia de los síntomas es muy baja.
- La especificidad de la anemia y del dolor abdominal para la detección de adenomas, adenomas de alto riesgo y CCR es notablemente superior al valor objetivo. La probabilidad de que la población que no presenta estos síntomas carezca de patología en la colonoscopia es elevada.
- Los valores predictores negativos para la detección de adenomas de alto riesgo y CCR para cada uno de los diferentes síntomas también arrojan resultados superiores al 80%, por lo que la probabilidad de no encontrar estas lesiones en la población que no presenta los síntomas es elevada.

Tabla 27: Datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes síntomas analizados para la detección de pólipos, AAR y CCR.

Variable	Adenomas	Adenomas alto riesgo	CCR
Anemia	S = 9,72%	S = 12,21%	S = 31,25%
	E = 88,83%	E = 89,27%	E = 90,11%
	VPP = 18,67%	VPP = 10,67%	VPP = 13,51%
	VPN = 78,86%	VPN = 90,65%	VPN = 96,36%
Rectorragia	S = 33,33%	S = 38,17%	S = 48,44%
	E = 68,86%	E = 69,10%	E = 69,01%
	VPP = 22,02%	VPP = 11,47%	VPP = 7,18%
	VPN = 79,66%	VPN = 91,42%	VPN = 96,44%
Alt hábito intestinal	S = 20,83%	S = 19,85%	S = 14,06%
	E = 77,75%	E = 77,82%	E = 77,43%
	VPP = 19,80%	VPP = 8,58%	VPP = 2,99%
	VPN = 78,83%	VPN = 90,25%	VPN = 94,80%

Dolor abdominal	S = 9,72%	S = 7,63%	S = 6,25%
	E = 88,28%	E = 88,31%	E = 88,41%
	VPP = 17,95%	VPP = 6,41%	VPP = 2,60%
	VPN = 78,76%	VPN = 90,11%	VPN = 95,02%
AF asintomáticos	S = 26,39%	S = 22,14%	S = 0%
	E = 76,28%	E = 75,50%	E = 75,04%
	VPP = 22,69%	VPP = 8,66%	VPP = 0%
	VPN = 79,71%	VPN = 90,24%	VPN = 93,82%

AF: Antecedentes familiares. CCR: Cáncer colorrectal. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

5.4.4. ADENOMAS

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Al llevar a cabo análisis univariante mediante regresión logística relacionando la presencia de cada uno de los síntomas, el sexo y la edad con la detección de pólipos vemos que el sexo masculino y la edad se presentan como factores predictores de estas lesiones. La probabilidad de encontrar pólipos en los varones es el doble que en mujeres. A medida que aumenta la edad en los diferentes grupos constituidos vemos una mayor probabilidad de hallar pólipos siguiendo esta relación una tendencia positiva representada por el estadístico de tendencia $Z = 6,57$ ($p < 0,001$). (Tabla 29)

Tabla 28: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Anemia	0,86	0,56	1,32	0,55
Rectorragia	1,11	0,84	1,46	0,52
Alt hábito intestinal	0,92	0,67	1,26	0,66
Dolor abdominal	0,81	0,53	1,25	0,40
AF asintomáticos	1,15	0,86	1,55	0,39
Sexo (♂/♀)	2,01	1,54	2,62	<0,001
Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	2,82	1,95	4,07	<0,001
Edad (> 70 años)	3,71	2,50	5,52	<0,001

Rf: referencia

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante ambos factores (sexo y edad) son estadísticamente significativos de forma independiente. (Tabla 30)

Tabla 29: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de pólipos (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo (♂/♀)	2,06	1,57	2,70	<0,001
Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	2,82	1,95	4,09	<0,001
Edad (> 70 años)	3,82	2,56	5,71	<0,001

Rf: referencia

5.4.5. ADENOMAS DE ALTO RIESGO**ANÁLISIS UNIVARIANTE**

Al llevar a cabo análisis univariante mediante regresión logística relacionando la presencia de cada uno de los síntomas, el sexo y la edad con la detección de adenomas de alto riesgo obtenemos las mismas conclusiones que para la presencia de pólipos: La probabilidad de encontrar adenomas de alto riesgo en los varones es el doble que en mujeres. A medida que aumenta la edad en los diferentes grupos analizados vemos una mayor probabilidad de hallar adenomas de alto riesgo siguiendo esta relación una tendencia creciente representada por el estadístico de tendencia $Z = 6,15$ ($p < 0,001$). (Tabla 31)

Tabla 30: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Anemia	1,16	0,67	2,01	0,71
Rectorragia	1,38	0,95	2,00	0,11
Alt hábito intestinal	0,87	0,55	1,36	0,62
Dolor abdominal	0,62	0,32	1,22	0,21
AF asintomáticos	0,88	0,57	1,35	0,62
Sexo (♂/♀)	2,09	1,44	3,04	<0,001

Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	5,17	2,64	10,16	<0,001
Edad (> 70 años)	7,43	3,71	14,89	<0,001
Rf: referencia				

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante tanto la edad como el sexo se mantienen como predictores independientes de adenomas de alto riesgo de forma estadísticamente significativa. (Tabla 32)

Tabla 31: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de adenomas de alto riesgo (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Sexo (♂/♀)	2,13	1,46	3,11	<0,001
Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	5,15	2,62	10,14	<0,001
Edad (> 70 años)	7,61	3,80	15,29	<0,001
Rf: referencia				

5.4.6. CÁNCER COLORRECTAL

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Al llevar a cabo análisis univariante mediante regresión logística relacionando la presencia de cada uno de los síntomas, el sexo y la edad con la detección de cáncer colorrectal vemos que la presencia de anemia, la rectorragia, el sexo masculino y la edad se presentan como factores predictores de tumores. La probabilidad de encontrar pólipos en los pacientes que presentan anemia es cuatro veces superior a los que carecen de este síntoma. De igual forma, la presencia de rectorragia dobla el riesgo de presentar tumores. La probabilidad de encontrar tumores en los varones es aproximadamente el doble que en mujeres. A medida que aumenta la edad en los diferentes grupos analizados vemos una mayor probabilidad de hallar estas neoplasias siguiendo esta relación una tendencia ascendente representada por el estadístico de tendencia $Z = 7,61$ ($p < 0,001$). (Tabla 33)

Tabla 32: Resultados del análisis univariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Anemia	4,14	2,37	7,24	<0.001
Rectorragia	2,09	1,26	3,46	0,005
Alt hábito intestinal	0,56	0,27	1,15	0,15
Dolor abdominal	0,51	0,18	1,42	0,27
AF asintomáticos	1,28	0,79	1,62	0,32
Sexo (♂/♀)	1,75	1,05	2,93	0,04
Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	15,04	2,02	111,98	<0,001
Edad (> 70 años)	57,88	7,92	423,2	<0,001

Rf: referencia

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante la edad, la presencia de anemia y la rectorragia se mantienen como predictores independientes de tumores de forma estadísticamente significativa. (Tabla 34)

Tabla 33: Resultados del análisis multivariante en cuanto a las variables asociadas con la detección de tumores (Grupo III).

Variable	OR	IC 95% OR inferior	IC 95% OR superior	Valor p
Anemia	5,01	2,37	10,60	<0.001
Rectorragia	4,82	2,46	9,43	<0,001
Edad (< 50 años)	Rf	Rf	Rf	Rf
Edad (50-70 años)	14,57	1,95	108,79	0,009
Edad (> 70 años)	49,60	6,71	366,80	<0,001

Rf: referencia

6.DISCUSIÓN

6.1. ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO

Partimos de un estudio prospectivo que pretende valorar diferentes aspectos que se han asociado al desarrollo de CCR y discutir qué peso tiene, cada uno de ellos, en nuestra población de referencia.

Para eliminar sesgos de confusión realizamos el estudio de los diversos factores en los diferentes grupos creados. Partimos inicialmente de los datos recogidos en 2763 pacientes que acuden de forma programada a la realización de una colonoscopia solicitada bajo cualquier indicación por médicos de Atención Primaria o médicos especialistas de distintas áreas implicadas (Digestivo, Medicina Interna, Cirugía General, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Salud Laboral, etc.).

Tras excluir a aquellos pacientes que no han completado debidamente el cuestionario, pacientes en seguimiento por enfermedad inflamatoria intestinal (tanto colitis ulcerosa como enfermedad de Crohn) cuya etiopatogenia está vinculada al CCR por factores asociados a la evolución y tratamiento de su enfermedad de base -como quedó ampliamente reflejado en la introducción- y un caso de tumor neuroendocrino por ser su estirpe histológica de otra índole, obtenemos un grupo de 2346 pacientes al que hemos identificado como grupo I.

Con el objetivo de disminuir sesgos vinculados a patología previa que pudiera modificar el comportamiento dietético de los pacientes, revisamos nuevamente el motivo de petición de las pruebas para tratar de determinar mejor el riesgo inherente de los diferentes factores estudiados, desestimando aquellos que se someten a pruebas sucesivas, aunque la primera colonoscopia fuese normal. A pesar de que en la mayoría de los pacientes podríamos acceder a través de los registros históricos de nuestra base de datos de endoscopias a esa colonoscopia inicial, así como a la anatomía patológica en caso de obtención de muestras, en algunos pacientes esa colonoscopia proviene del sistema privado o ha sido realizada en otro centro público diferente por la ubicación del paciente en ese determinado momento. Además, si obtenemos datos retrospectivos podemos incurrir en errores por diferentes motivos como son cambios en los hábitos higiénico-dietéticos que los pacientes han podido llevar a cabo por lesiones previamente extirpadas, la mejora de los equipos actuales para la detección de patología, diferentes evaluaciones histológicas de los pólipos extirpados donde no se completaba adecuadamente el grado de displasia de forma reglada, etc.

Por todo ello, elaboramos nuevamente un grupo al que identificamos como grupo II en el que excluimos todos estos casos seleccionando entonces un total de 1390 pacientes que acuden a realizarse la prueba por primera vez, de los que hemos podido recoger todos los datos, tanto de la encuesta higiénico-dietética, como del resultado de la colonoscopia y del análisis histológico si fuese el caso. Es este el grupo que más nos interesa de cara a las conclusiones que obtenemos en el estudio ya que el carácter prospectivo del estudio proporciona una mayor validez a los resultados obtenidos y una menor tasa de sesgos. También resaltamos el tamaño muestral obtenido, lo cual confiere una potencia estadística elevada.

Conviene destacar la necesidad de este tipo de estudios que pretenden valorar aquellos factores cuyo papel es más relevante en la carcinogénesis, máxime cuando nos encontramos en una zona de elevada incidencia. Mientras que para otro tipo de tumores sí se ha estudiado el papel que desarrolla la dieta en su patogénesis,¹⁴⁶ este es el primer estudio que valora este aspecto en relación con el CCR.

Con este estudio hemos podido demostrar en nuestra población que la edad avanzada y el sexo masculino son factores no modificables asociados a la presencia de adenomas, AAR y CCR en el caso de la edad, y a adenomas y AAR el género.

En cuanto a los factores dietéticos hemos visto que existe asociación entre la ingesta de alcohol y el consumo diario de carnes rojas y procesadas con la detección de adenomas, sin poder corroborar un beneficio de la ingesta de frutas y verduras a este respecto en nuestra población.

A pesar de la literatura publicada, en nuestro estudio no hemos encontrado un efecto protector del consumo de AAS, AINEs y estatinas sobre el riesgo de desarrollar adenomas y/o CCR.

La presencia de AF de CCR de primer grado también se asocia con la presencia de adenomas, pero no con otras formas más avanzadas de lesiones colónicas, sin encontrar que la edad del familiar afecto se vincule con estos hallazgos.

Por otra parte, el valor predictivo de los síntomas analizados es limitado. Solo la rectorragia y la anemia puede considerarse asociados al diagnóstico de CCR.

6.2. EDAD Y SEXO:

En ambos grupos hemos podido correlacionar estos dos factores con un claro predominio en el sexo masculino y a edades más avanzadas tanto con la presencia de pólipos adenomatosos OR=0.51; (IC 95%=0.41 – 0.62); $p<0.001$ y OR=1.03; (IC 95%=1.02 – 1.04); $p<0.001$ para sexo y edad respectivamente en el grupo I; OR=0.52; (IC 95%=0.42 – 0.65); $p<0.001$ y OR=1.03; (IC 95%=1.02 – 1.04); $p<0.001$ para sexo y edad respectivamente en el grupo II, como con adenomas de alto riesgo OR=0.51; (IC 95%=0.38 – 0.68); $p<0.001$ y OR=1.04; (IC 95%=1.03 – 1.05); $p<0.001$ para sexo y edad respectivamente en el grupo I; OR=0.48; (IC 95%=0.36 – 0.63); $p<0.001$ y OR=1.04; (IC 95%=1.03 – 1.05); $p<0.001$ para sexo y edad respectivamente en el grupo II. Para el diagnóstico de CCR solo la edad ha resultado ser estadísticamente significativa tras análisis multivariante con OR =1.06; (IC 95%=1.04 – 1.08); $p<0.001$ en el grupo I y OR=1.06; (IC 95%=1.04 – 1.08); $p<0.001$ en el grupo II.

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante para el CCR, ya que el 90% de los casos de este tumor ocurren después de los 50 años en la población general. Por esta razón, los programas de cribado vigentes toman esta cifra para el inicio en la inclusión de los pacientes determinando que se encuentran en un nivel de riesgo medio para CCR.⁷⁴

Esta cifra de edad está siendo debatida y las últimas recomendaciones de la US Task Force¹⁴⁷ consideran que los pacientes entre 50 y 75 años son los que más se benefician de la estrategia de cribado. El grupo de población entre 45 y 49 años obtiene un beneficio moderado por lo cual también se aconseja cribado en esta franja de edad.

Sin embargo, los pacientes entre 76 y 85 años que ya han sido previamente evaluados en cribado obtienen un beneficio pequeño de esta intervención y su indicación debe de ser individualizada.

Respecto al género, el sexo masculino se ha identificado como factor de riesgo para el hallazgo de pólipos adenomatosos y adenomas de alto riesgo encontrando que la posibilidad de encontrar estas lesiones en varones es prácticamente el doble que en mujeres. En nuestro estudio la tasa de detección de adenomas en varones es de 26,9% frente al 14,5% en mujeres OR=0.52; (IC 95%=0.42 – 0.65); $p<0.001$ para los adenomas de alto riesgo la tasa es del 12,6% en varones frente al 6,3% en mujeres OR=0.48; (IC

95%=0.36 – 0.63); $p < 0.001$. Esta tendencia también se observa en el diagnóstico del CCR con porcentajes de 6% en varones vs 4,1% en mujeres ($p = 0.112$) no logrando la significación estadística.

Es cierto que también se han visto diferencias en cuanto al comportamiento dietético en función del género: las mujeres consumían más frutas y verduras ($p < 0.001$ para ambos factores), mientras que en los varones predominaba un comportamiento de riesgo destacando un mayor consumo de carnes rojas, ahumados y salazones, alcohol y tabaco ($p < 0.001$ para cada factor). En cuanto al consumo de fármacos predominaba un mayor consumo de AINEs en las mujeres ($p = 0.003$) frente a un mayor consumo de estatinas ($p = 0.004$) y otros antiagregantes ($p = 0.029$) sin diferencias para el AAS entre ambos sexos. Para excluir la posibilidad de sesgos por estos factores se realizó el análisis multivariante donde se identificó el género como factor independiente causante de este resultado.

A pesar de que ninguna de las guías de cribado hace diferencias en función del sexo de los participantes está documentado que en las mujeres existe un menor riesgo de adenomas, adenomas avanzados y CCR frente a población masculina para la misma edad.¹⁴⁸ Además, la localización de las lesiones difiere entre ambos sexos; mientras que en varones las lesiones tienden a alojarse en tramos más distales, en las mujeres es más frecuente la localización proximal OR=0.89; (IC 95%=0.84 – 0.94) poniendo en duda entonces el valor de la sigmoidoscopia como herramienta de cribado útil en el sexo femenino.

Un estudio español¹⁴⁹ confirmó estos hallazgos informando de un riesgo entre dos y tres veces mayor tanto de adenomas avanzados como de CCR a nivel global y en función de los AF de CCR. Curiosamente, en este estudio, se encontró que después de los 50 años, la neoplasia avanzada duplicaba su riesgo en varones (OR 2.50; (IC 95%=1.36 – 2.66); $p < 0.001$) y se desarrolló, al menos 10 años antes en comparación con las mujeres. Esta diferencia puede basarse en un posible beneficio del estado hormonal en mujeres premenopáusicas.

Este retraso en la aparición de lesiones colónicas en el sexo femenino también ha sido respaldado por otros estudios^{148,150} realizados sobre pacientes de raza blanca; de hecho, en el estudio Minnesota Colon Cancer Control Study¹⁵¹ realizado sobre 46.551 sujetos sometidos a cribado con test de SOH anual o bianual y un seguimiento a 30 años no se demostró ningún beneficio en la detección de adenomas en mujeres por

debajo de los 60 años y sugieren que estos datos respaldan un cambio en la estrategia de cribado pudiendo retrasar la inclusión en mujeres de raza blanca hasta estas edades.

6.3. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS:

La dieta como factor ambiental clave en la aparición de un tumor es el aspecto más difícil de delimitar en los estudios como variable única. La dieta es cambiante a lo largo de la vida y está formada por múltiples tipos de alimentos que pueden actuar como agentes carcinogénicos o como agentes protectores englobados en el conjunto de una dieta equilibrada. Llegar a conocer la vinculación de un solo factor ambiental, en este caso higiénico-dietético, con el CCR es el aspecto más difícil en los estudios epidemiológicos. Además, los cambios efectuados en el consumo de determinados alimentos, disminuyendo su consumo, no siempre se acompañan de una reducción del riesgo de desarrollar CCR a medio o largo plazo. A modo de ejemplo podemos basarnos en los fenómenos de migración vistos en los individuos de procedencia asiática que se fueron a residir a los EE.UU. que en dos generaciones perdieron su predisposición al cáncer gástrico y, por el contrario, aumentaron su incidencia de CCR al modificar la dieta.¹⁵²

Múltiples estudios poblacionales han analizado la relación entre diversos factores higiénico-dietéticos y el riesgo de desarrollar adenomas y CCR dentro de los cuales destacamos tres para comparar nuestros resultados:

- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), es un estudio prospectivo, multicéntrico, coordinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS en el que participaron 23 centros de 10 países europeos: Alemania, Dinamarca, España, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Noruega, Reino Unido y Suecia. En España participaron 5 áreas geográficas: Asturias, Granada, Guipúzcoa, Murcia, y Navarra. Reclutaron 519.978 individuos desde el año 1992 hasta el 2000 seguidos, al menos, durante 10 años y donde en el año 2012 se habían identificado 4517 casos de CCR.¹⁵³
- Nurses Health Study (NHS) es un estudio prospectivo con reclutamiento desde 1976 hasta 1998, llevado a cabo solo en mujeres y recogiendo datos

de 90.869 enfermeras dentro de las cuales 34.467 se han sometido a colonoscopia o rectosigmoidoscopia.¹⁵⁴

- Por último, el estudio HPFS (Health Professionals Follow-up Study) que comenzó en 1986 y finalizó en 2012, reclutó profesionales relacionados con la medicina, 47.924 varones, para completar el estudio NHS y de los que surgen publicaciones conjuntas.^{155,156}

FRUTAS Y VERDURAS:

En cuanto a los hábitos higiénico-dietéticos que hemos analizado en el grupo II, no hemos podido correlacionar que una dieta más saludable (mayor consumo de frutas y verduras) proteja frente a la aparición de adenomas o CCR ni al discriminar por el consumo de frutas ni de verduras.

El análisis precoz del estudio EPIC publicado en 2009¹⁵⁷ con 2819 casos de CCR recogidos en ese momento notificó una relación inversamente proporcional entre el consumo de frutas y verduras y el desarrollo de CCR. Incluyendo ambos nutrientes como una variable continua se determinó una HR=0.86; (IC 95%=0.75 – 1); p = 0.004 tras comparar los individuos del quintil menor con los del quintil de mayor consumo. Esta diferencia se mantuvo al estratificar entre los casos de tumores alojados en el colon tanto en tramos proximales como distales, pero no para los tumores rectales y fue consistente entre ambos sexos. Este resultado fue atenuado por el consumo de fibra total incluyendo cereales con resultados no significativos HR=0.90; (IC 95%=0.72-1.12); p = 0.44. Factores que pueden anular este efecto protector son el hábito tabáquico y el consumo de carnes rojas.

Una publicación posterior del estudio con mayor seguimiento¹⁵³ y donde ya llevaban recogidos 4517 casos de CCR que estratificó en función de la edad, sexo, centro, calorías ingeridas, IMC, actividad física, tabaco, alcohol, nivel de estudios, menopausia, THS, uso de anticonceptivos, folato, calcio y carnes rojas confirmó el efecto protector de la fibra dietética total (HR por aumento de 10 g/día de fibra 0.87; (IC 95%=0.79 – 0.96) observando resultados similares en cáncer de colon y recto. Así mismo esta asociación no difería en función de la edad, sexo, variables antropométricas, estilo de vida ni por otras variables dietéticas, aunque los factores que más disminuyeron su significación fueron el alcohol y el tabaco. La fibra de los cereales y la fibra de las frutas y verduras

se asociaron de forma similar con el cáncer de colon; pero para el cáncer de recto solo se vio relación inversamente proporcional con el consumo de fibra de cereal.

Las conclusiones publicadas en un análisis posterior¹⁵⁸ que incluye la relación de la fibra con diversos tumores apuntan a que hay una evidencia débil en el estudio EPIC para una asociación entre la ingesta de frutas y verduras y CCR y solo la fibra de origen cereal se asoció inversamente de forma significativa con el riesgo de CCR.

Más recientemente, la publicación conjunta de los estudios NHS y HPFS¹⁵⁵ que engloba datos de 82.391 individuos con 3178 casos de CCR recogidos no encuentra asociación entre la ingesta total de fibra en la dieta y el riesgo de CCR tras análisis multivariante ni en hombres (HR=0.90; (IC 95%=0.67 – 1.21); p = 0.47) ni en mujeres (HR=1.17; (IC 95%=0.92 – 1.48); p = 0.55). Una mayor ingesta de fibra de cereales parecía estar asociada con un menor riesgo de CCR en hombres, incluso tras ajuste por otras variables, (HR=0.86; (IC 95%=0.76 – 0.98); p = 0.02). Se encontraron resultados similares para el consumo de cereales integrales en varones (HR=0.90; (IC 95%=0.82-0.98); p = 0.001). Al estratificar en función de la localización del tumor, se observó una asociación inversa de la fibra cereal con el cáncer de recto en hombres (HR por incrementos de 5 g/día de 0.77; (IC 95%=0.66 – 0.99) y en mujeres (HR por incrementos de 5 g/día de 0.84; (IC 95%=0.62 – 1.15) que no se logró para otras localizaciones.

Un metaanálisis de 19 estudios prospectivos¹⁵⁹ valoró una asociación débil e inversamente proporcional entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de CCR que parecía limitarse a los tumores en colon distal.

Respecto a la asociación entre el consumo de fibra en la dieta y el riesgo de adenomas, estudios iniciales¹⁶⁰ informaban de reducciones del riesgo del 27% (IC 95%=14 – 38 %); p = 0.002 entre los individuos con consumo de fibra dietética en el quintil mayor frente al menor; con una asociación más fuerte para la fibra de cereal, fibra de cereales integrales en grano y frutas tanto para adenomas avanzados como no avanzados que se localizaban en el colon (especialmente en colon distal). Sin embargo, el riesgo de adenoma rectal no guardaba asociación con la ingesta de fibra. Un estudio más reciente y ambicioso¹⁶¹ determina una asociación protectora de la fibra, más notable para la procedente de cereales y frutas con el adenoma colorrectal a nivel distal; sin embargo, no identifica diferencias en el CCR ni en los adenomas recurrentes.

CARNES ROJAS:

En el grupo II de nuestro estudio, se ha objetivado que el consumo diario de carnes rojas, procesados, ahumados y salazones conduce a un mayor riesgo de desarrollar adenomas (OR=1.72; (IC95%=1.10-2.93); $p = 0.045$) sin encontrar esta vinculación con el diagnóstico de AAR o CCR. Pese a nuestro pequeño tamaño muestral a este respecto, nuestros datos son congruentes con lo publicado hasta la fecha ya que la mayoría de los estudios vinculan este hábito dietético con una mayor posibilidad de desarrollar adenomas y CCR,

Aunque en las publicaciones iniciales del estudio NHS¹⁶² realizado solo en mujeres no se mencionaba esta asociación, revisiones más recientes¹⁵⁴ de los participantes con un seguimiento más prolongado encuentran una clara vinculación de estos productos con pólipos y CCR.

Las publicaciones surgidas tras el análisis conjunto de los estudios NHS y HPFS vinculan una mayor asociación de estos alimentos al CCR (para una ración diaria HR=1.15, (IC 95%=1.01-1.32); $p = 0.03$) que se localiza en colon distal (para una ración diaria HR=1.36; (IC 95%=1.09-1.69); $p = 0.006$)¹⁵⁶. En la misma dirección apunta la última revisión sistemática de todos los estudios publicados y englobados en la cohorte EPIC¹⁶³ que encuentra un mayor riesgo de CCR en pacientes que consumen carnes rojas y procesadas a razón de una HR=1.55; (IC 95%=1.19-2.02) por aumento de 100 g. En este mismo estudio informan del posible efecto protector del consumo de pescado y yogures frente a la leche como posible factor causante. Además, se ha analizado si estos hábitos influyen en la mortalidad de los pacientes encontrando que un alto consumo de carne roja procesada se relaciona con una mayor mortalidad por todas las causas (enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras causas de muerte) estimando que el 3.3% de las muertes podrían prevenirse si los individuos tuvieran un consumo de carne procesada inferior a 20 g/día.¹⁶⁴

En base a toda la evidencia disponible, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020 clasifica el consumo de carne procesada junto con el tabaco y el alcohol como carcinógenos del grupo 1 y las carnes rojas en el grupo 2A.¹⁵

Hemos de reseñar que la idiosincrasia de los hábitos dietéticos en gran parte de la población diana de nuestro estudio, de predominio rural y basados hasta no hace tantos

años en el autoabastecimiento, incluyen un elevado consumo de carnes rojas y procesadas factor que ha podido jugar un papel determinante en nuestros resultados tal y como se pone de manifiesto en el Informe del Consumo de Alimentos en España¹⁹ más reciente del que disponemos, donde nuestra comunidad autónoma encabeza el consumo de estos productos.

OTROS ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES REALIZADOS EN NUESTRA POBLACIÓN:

Comparando nuestros datos con otros estudios de casos y controles realizados sobre población española destacamos tres publicaciones relevantes. M Banque et al¹⁶⁵ llevaron a cabo un estudio unicéntrico en Barcelona, recogiendo 245 pacientes diagnosticados de CCR y emparejaron por edad y sexo cada uno de ellos con dos pacientes ingresados en esas fechas por otros motivos sin documentar colonoscopia de estos controles. El consumo de verduras se asoció como factor protector de CCR, principalmente debido a vegetales verdes con una OR estimada de 0.41; (IC 95%=0.27 – 0.62); $p < 0.01$. Al igual que un mayor consumo de pescados y mariscos (OR=0.56; (IC 95%=0.39 – 0.80); $p < 0.01$ fundamentalmente a expensas del pescado azul ($p = 0.05$). El consumo de carne roja se asoció a mayor riesgo de CCR (OR tercer tercil 2.15 (IC 95%=1.22 – 3.80) y OR segundo tercil 1.79; (IC 95%=1.02 – 3.12). Sin embargo, no encontraron asociación entre el CCR y el consumo de fruta en este estudio.

El estudio MCC-Spain¹⁶⁶ es un estudio casos y controles realizado en 23 hospitales localizados en 12 provincias españolas. Este estudio presenta datos dietéticos de un total de 1629 pacientes con CCR tras excluir aquellos que no rellenaron el cuestionario de consumo de alimentos y quienes lo realizaron tras el diagnóstico del tumor de los 2140 casos de CCR recogidos inicialmente y los comparan con 3950 controles poblacionales sin endoscopia documentada.

En este estudio la edad, el sexo masculino, el tabaco, la ingesta de alcohol, el índice de masa corporal y una mayor ingesta energética en función de las kcal/día reportadas se documentó en los pacientes con CCR ($p \leq 0.001$ para todos los ítems) frente a los controles.

En cuanto al patrón dietético, no se demostró un claro efecto protector de la dieta mediterránea de forma estadísticamente significativa en este tipo de tumor, aunque la dieta occidental se determinó asociada a un mayor riesgo (OR_{Q4 vs Q1}=1.50; (IC

95%=1.20 – 1.87) sin diferencias en cuanto al sexo de los pacientes. Suponiendo una relación causal a este tipo de dieta, las estimaciones de los autores indican se podría haber evitado entre 1/4 y 1/5 de los casos de CCR si todos los pacientes se encontraran en la categoría más baja de adhesión frente a dietas occidentales y en las categorías más altas frente a los patrones dietéticos mediterráneos respectivamente.

Concluyen que el consumo de frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, nueces y pescado, así como evitar la carne roja y procesada, los granos refinados, los dulces, las bebidas calóricas, los zumos, los alimentos precocinados y las salsas ayudaría a disminuir el riesgo de CCR.

Por último, Alegría-Lertxundi et al¹⁶⁷ publican más recientemente un estudio que recluta a 308 pacientes diagnosticados de CCR en tres hospitales del País Vasco y los empareja por edad y sexo con 308 controles procedentes del cribado poblacional que tenían un resultado positivo para la prueba inmunológica de sangre oculta en heces, pero con colonoscopia normal.

Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en cuanto al consumo de tabaco (actual y pasado) y el estado de sobrepeso/obesidad ($p < 0.01$). Ambos factores determinaban mayor riesgo para CCR.

En lo referente a los componentes dietéticos, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para la mayoría de los grupos de alimentos a excepción de un mayor consumo de huevos (20.8 ± 12.7 g/d vs 18.7 ± 11.5 g/d $p = 0.038$) y una menor ingesta de cereales integrales (14.4 ± 19.9 g/d vs 18.8 ± 23.4 g/d $p = 0.012$) en los casos que en los controles. Sin embargo, las OR ajustadas para riesgo de CCR por terciles aumentaron ante una mayor ingesta de carnes rojas y procesadas, huevos, leche y otros derivados lácteos, mientras que protegían frente a CCR alimentos ricos en fibra y frutos secos.

Ajustando por otros factores de confusión solo se mostró una asociación directa con un mayor riesgo de CCR entre la leche y otros lácteos, particularmente quesos grasos (OR tercil tercero vs tercil primero=1.87 (IC 95%=1.11 – 3.16) y un efecto protector frente a CCR con alimentos ricos en fibra, especialmente cereales integrales (OR tercil tercero vs tercil primero=0.62 (IC 95%=0.39 – 0.98) y pescado azul (OR tercil tercero vs tercil primero=0.53; (IC 95%=0.27 – 0.99).

6.4. HÁBITOS TÓXICOS

Está bien establecido el papel que el tabaco y el alcohol juegan en el riesgo de desarrollar adenomas colónicos y CCR.

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias en cuanto al diagnóstico de pólipos adenomatosos en los grupos de pacientes que reconocían un consumo diario de alcohol frente a los consumidores ocasionales y los que se declaraban abstemios con porcentajes de 32%, 20% y 18.6% respectivamente ($p = 0.002$). De igual manera se vio una correlación con el diagnóstico de CCR de 7%, 2.9% y 6.4% ($p = 0.01$) respecto a los mismos grupos que perdió la significación estadística en el análisis multivariante.

En la revisión sistemática de los estudios publicados sobre la cohorte EPIC¹⁶³ se determinó que el consumo de alcohol era un factor de riesgo para CCR y que este riesgo era mayor para el consumo de cerveza frente al de vino. El consumo de refrescos carbonatados y azucarados fue un factor de riesgo para mortalidad por CCR.

En la cohorte conjunta de los estudios NHS y HPFS¹⁶⁸ se demuestra un mayor riesgo de CCR asociado al consumo de alcohol que puede atenuarse con la prescripción de suplementos de ácido fólico.

Un metaanálisis¹⁶⁹ que incluyó 66 estudios sobre CCR y alcoholismo determinó que tanto el consumo moderado (≤ 50 g/día) como el consumo elevado (> 50 g/día) de alcohol suponían un incremento del riesgo de desarrollar CCR, no encontrando resultados significativos para el bajo consumo ($\leq 12,5$ g/día). La actualización reciente de la revisión del WCRF-CUP²⁹ muestra asociación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el CCR, cáncer de colon y cáncer de recto. Se observó también un aumento del riesgo de padecer adenomas colónicos.³⁰

Respecto al tabaco no hemos podido demostrar que exista una vinculación al diagnóstico de pólipos adenomatosos, adenomas de alto riesgo o CCR en los grupos de nuestro estudio. La evidencia disponible en la literatura ha asociado un mayor riesgo de CCR en función del número de cigarrillos consumidos (incremento del 38% del riesgo para más de 40 cigarrillos/día), la tasa de paquetes/año (incremento del 51% del riesgo para más de 60 paquetes/año), la duración (incremento del 20% del riesgo para más de 40 años con el hábito) y la fecha del inicio del hábito (disminución de un 4% del riesgo

para una demora de 10 años en su inicio) y parece que sigue aumentando a pesar del abandono del hábito.¹⁷⁰ Esta asociación es más evidente para el cáncer rectal frente a otras localizaciones.

En este mismo sentido, el análisis de la cohorte italiana incluida en el estudio EPIC¹⁷¹ demostró una mayor vinculación con el cáncer rectal en aquellos individuos que consumían más de 3 bebidas al día en comparación con los bebedores de menos de una bebida al día atribuyendo el 9% de los casos de tumores rectales a este grupo. En fumadores también se observó un aumento del riesgo de cáncer rectal frente a no fumadores otorgando a este hábito el 12% de los casos de cáncer rectal. Una estrategia dirigida a reducir el consumo de ambos hábitos tóxicos podría evitar una proporción no desdeñable de estos tumores.

6.5. PAPEL DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES:

El riesgo inherente al CCR familiar viene determinado por dos factores fundamentales: la edad al diagnóstico y el grado de parentesco del familiar con CCR. La probabilidad de que exista riesgo genético es mayor en aquellos casos donde los tumores aparecen a edades más tempranas considerando 50-60 años como límite para discriminar este aspecto. En los tumores que aparecen a edades más avanzadas, los factores ambientales que pueden actuar como carcinogénicos tienen mayor relevancia. Del mismo modo, el grado de parentesco guarda una mayor vinculación con la probabilidad de heredar material genético dañado asociado a la aparición de CCR que se va perdiendo en las distintas líneas germinales sucesorias. Los familiares de primer grado comparten un 50% de los genes mientras que este porcentaje va disminuyendo a medida que progresamos en el linaje.¹⁴⁵

Tal y como reflejábamos en la introducción, el papel de los antecedentes familiares ha cambiado en los últimos años. Mientras que cuando recogimos los datos la indicación para someter a los pacientes a colonoscopia era tener un único familiar de primer grado afecto a cualquier edad, en la actualidad esta prueba está indicada cuando el paciente tiene dos o más familiares de primer grado afectados, o bien, un único familiar de primer grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años.⁹³

En nuestro estudio, el grupo de pacientes con antecedentes familiares representa un porcentaje del 23.8% de los pacientes atendiendo al motivo de solicitud (una de cada

cuatro colonoscopias se solicitaba por este motivo). Tras la recogida de datos de la encuesta este porcentaje aumentaba al 41.6% de los pacientes; es decir, un 17.8% de los pacientes presentaban AF de CCR, pero este aspecto pasaba desapercibido en el motivo de petición de la prueba demandada preferentemente por la sintomatología. Si valoramos la edad del familiar caso índice de CCR sólo el 12.5% de los sujetos tenían AF de primer grado con edad al diagnóstico menor de 60 años.

De estos resultados podemos inferir que a pesar de que nos encontramos en un área geográfica donde el CCR tiene elevada incidencia, la mayoría de los casos aparecen a edades más avanzadas donde el papel de los carcinógenos ambientales es tanto o más relevante que el asociado a la herencia per se.

En nuestro estudio la presencia de AF de CCR de primer grado se ha relacionado de forma independiente con un aumento del riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos (23,9% vs 18,8% $p = 0,003$) mientras que no se ha encontrado esta vinculación con adenomas de alto riesgo o CCR. En la edad del familiar afecto tampoco se han encontrado diferencias en cuanto a la determinación de adenomas, adenomas de alto grado o CCR si bien el grupo de población que cumple este ítem es bajo frente al tamaño muestral del estudio.

La presencia de AF de CCR sin distinguir el grado de parentesco y al considerar aquel subgrupo con familiares de primer grado aparece como un factor protector de la aparición de CCR. Este hallazgo puede explicarse por dos factores: en primer lugar, los pacientes con AF de CCR son asintomáticos en más de un 50% de los casos y su colonoscopia se solicita como prueba de cribado y, en segundo lugar, el cribado se inicia a edades más jóvenes que en la población general.

Cinco metaanálisis han analizado el papel de los AF de CCR en relación con esta neoplasia con resultados contrapuestos. Mientras que Johns et al,¹³⁵ Baglietto et al¹³⁶ y Butterworth et al¹³⁷ han encontrado un riesgo relativo en familiares de primer grado que oscila entre 2.24 y 2.26 justificando entonces el cribado a esta población, en los metaanálisis más recientes publicados por Wong et al.¹³⁹ y Roos et al¹⁴⁰ esta cifra desciende a un RR de 1.76 y 1.67 respectivamente. Se considera que para que un cribado esté justificado, el incremento del riesgo se debe situar entre dos y tres veces el riesgo de la población general por lo que a la luz de los últimos datos no se cumple este criterio.

Por este motivo se han valorado otros aspectos que pueden influir en un mayor riesgo de presentar estas neoplasias. Todos los metaanálisis han corroborado que la presencia de dos o más AF de primer grado confiere un RR entre 2.40 y 4.25 de CCR. Del mismo modo, la edad del familiar afecto de CCR tiene un papel crucial en el aumento del RR en familiares concluyendo que en familiares de pacientes que han sido diagnosticados de CCR antes de los 50 años el aumento del riesgo de aparición de esta neoplasia es entre 2.25 y 3.26 veces mayor. Si consideramos la edad de 60 años estas diferencias se aproximan más a la cifra de 2.25.

La presencia de AF de pólipos, así como la presencia de AF de segundo grado ha revelado RR de 1.99 y 1.09 respectivamente, no justificándose en estos casos el cribado.

También se ha valorado si la presencia de AF de CCR puede diferir en la localización de estos tumores no encontrando diferencias concluyentes entre la localización en colon respecto al recto, ni tampoco en cuanto a la localización en tramos proximales frente a lesiones distales.

Dentro de los AF de primer grado, tampoco se ha podido determinar si la presencia de progenitores respecto a hermanos puede conllevar diferentes riesgos.

Dado que se justifica el cribado cuando un riesgo es significativamente mayor de desarrollar CCR y este riesgo se establece entre dos y tres veces el riesgo de la población general, podemos concluir que en caso de presentar dos o más familiares de primer grado afectados de CCR hay evidencia firme y sólida para indicar la endoscopia como técnica de cribado. Esta justificación también se establece en aquellos casos en los que se presenta un único AF de primer grado a edades menores a 50 años con un incremento del riesgo más modesto.

Para el resto de subgrupos y consideraciones las guías vigentes, tanto a nivel europeo⁹³ como nacional⁷⁴ determinan la necesidad de someterse a una colonoscopia en función de otras pruebas que apoyen la posibilidad de encontrar patología, en el momento actual, la sangre oculta en heces basada en técnicas de inmunohistoquímica. La realidad de nuestra área para el programa de cribado poblacional toma como límites de corte los 100 ng/ml y fuera de este programa se consideran cifras superiores a 50 ng/ml.

6.6. FÁRMACOS

Dentro de los fármacos más estudiados relacionados con el CCR hemos considerado para el estudio posterior cuatro grupos fundamentalmente: el ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes plaquetarios, las estatinas y los AINEs por su posible efecto protector en cuanto al CCR y la elevada frecuencia de su consumo en la población.

En nuestro estudio los pacientes que consumían estos fármacos tenían una edad más elevada ($p < 0.001$) y en cuanto al sexo también se vieron diferencias: mientras que el consumo de AINEs era más frecuente en mujeres (13.9% vs 11.5% $p = 0.003$) las estatinas y otros antiagregantes plaquetarios se prescribían más frecuentemente en varones (30.4% vs 23.4% $p = 0.004$ y 3.2% vs 1.4% $p = 0.029$ respectivamente) sin diferencias en cuanto al consumo de AAS por ambos sexos.

Es el grupo de pacientes tratados con AAS se detectaron más pólipos y AAR, mientras que en el grupo de otros antiagregantes plaquetarios se objetivaron más pólipos y más casos de CCR de forma significativa cuya asociación se perdió en el análisis multivariante. Estos resultados pueden poner de manifiesto que, a pesar de que estos fármacos se han vinculado como agentes protectores frente a CCR, también actúan a nivel de la agregación plaquetaria y la coagulación favoreciendo todo tipo de sangrados entre ellos a nivel digestivo bajo. Por este motivo pueden ocasionar sintomatología en pacientes con patología de base oculta y ayudar a llevar a cabo su diagnóstico.

Sin embargo, la asociación encontrada con el consumo de estatinas y el riesgo de adenomas va en contra del posible efecto protector informado en algunos estudios y más documentado en otro tipo de tumores.

La bibliografía a este respecto no es concluyente para demostrar un claro beneficio de las estatinas frente a pólipos o CCR. Un metaanálisis¹⁷² inicial realizado sobre 18 estudios no encontró diferencias entre el uso de estatinas y el diagnóstico de CCR en estudios de cohortes (RR = 0.96; (IC 95%=0.84 – 1.11); $n=3$) ni en los estudios controlados aleatorizados (ECA) (RR = 0.95; (IC 95%=0.80 – 1.13); $n=6$) mientras que encontró una reducción modesta del riesgo de desarrollar este tumor en estudios casos y controles (RR = 0.91; (IC 95%=0.87 – 0.96); $n=9$). Una revisión sistemática más reciente¹⁷³ que incluye 40 estudios analizando 3 metaanálisis tras agrupar según el diseño del estudio no encontró una reducción del riesgo de CCR en relación con el

consumo de estatinas para ECA (RR = 0.89; (IC 95%=0.74 – 1.07); n=8; p = 0.23) pero sí para estudios de cohorte (RR = 0.91; (IC 95%=0.83 – 1.00); n=13; p<0.001) y estudios casos y controles (RR = 0.92; (IC 95%=0.87 – 0.98); n=19; p<0.001) sin identificar sesgos de publicación pero sí heterogeneidad significativa en este subgrupo por lo que concluyen que no se puede asegurar una modesta reducción del riesgo de CCR y sería necesario una mayor investigación dirigida sobre este aspecto.

Un aspecto que no hemos analizado en nuestro estudio y puede explicar la relación encontrada entre las estatinas y el riesgo de adenomas es la obesidad. El sobrepeso (IMC 25-29.9 Kg/m²) y la obesidad (IMC > 30 Kg/m²) están asociados con una mayor frecuencia de presentar otros factores de riesgo cardiovascular entre los cuales se encuentran las dislipemias y también se han relacionado con un mayor riesgo de adenomas y CCR.¹⁷⁴

Aunque hemos cotejado por dos mecanismos diferentes (encuesta autoadministrada y registro preanestésico de enfermería) la correcta medicación que recibían los pacientes, no hemos tenido en cuenta el tipo ni la dosis de estatina ni la duración de este tratamiento en cada sujeto pudiendo requerir esta reducción del riesgo de CCR dosis más altas y durante un periodo de tiempo prolongado que no podemos analizar en nuestro estudio.

6.7. VALOR DE LOS SÍNTOMAS PARA LA DETECCIÓN DE PATOLOGÍA EN LA COLONOSCOPIA

Algunos de los signos y síntomas que aparecen cuando existe una enfermedad colorrectal relevante se superponen frecuentemente con los que se describen en los trastornos funcionales digestivos como el síndrome de intestino irritable y el estreñimiento crónico. En Atención Primaria la clínica digestiva constituye un motivo de consulta frecuente con la consecuente derivación de pacientes a las unidades de endoscopia. Un estudio realizado en población española¹⁷⁵ demostró que sólo un 37% de los pacientes a quienes se les solicita una colonoscopia son diagnosticados de una enfermedad colorrectal significativa (CCR, adenomas, EII, angiodisplasias y estenosis no tumoral en este estudio).

Dado que el aumento exponencial en la demanda de endoscopias hace que la capacidad para realizar estas exploraciones sin una dilatación innecesaria en el tiempo

de los plazos sea inviable, es necesario implementar modelos de actuación que permitan excluir con seguridad la posibilidad de encontrar patología a este nivel sin requerir de procedimientos invasivos. A esto se suma la alta tasa de inadecuación de colonoscopias en nuestras unidades, estimada en más de un 30% en el estudio de Vega-Villaamil et al.¹⁷⁶

Tal y como hemos mostrado, el papel de los síntomas aislados a nivel individual para la detección de adenomas y CCR es limitado. Comparando nuestros datos con los resultados de los estudios publicados coincidimos en que la anemia ferropénica y el sangrado rectal son los síntomas que se deben priorizar a la hora de programar la realización de esta prueba conllevando en nuestro estudio OR de 5.01 y 4.82 ($p < 0.001$) respectivamente para el diagnóstico de CCR.

No hemos podido correlacionar ningún síntoma de manera aislada con una mayor capacidad para la detección de adenomas ni adenomas de alto riesgo.

La sensibilidad de los diferentes síntomas para el diagnóstico de adenomas, adenomas de alto riesgo y CCR está muy por debajo de los valores para tener en cuenta, y solo la especificidad de la anemia y el dolor abdominal nos arrojan porcentajes aceptables.

Al igual que en nuestra observación, un metanálisis de 15 estudios¹⁷⁷ también concluyó que la sensibilidad de los síntomas individuales para el diagnóstico de CCR era deficiente oscilando entre el 5 y el 64% y la especificidad era limitada salvo para la rectorragia y la palpación de masa abdominal donde alcanzaba valores superiores al 95% lo que indica que pacientes sin CCR rara vez tienen estos síntomas y sugiere que la presencia de cualquiera de los dos hace más probable el diagnóstico de CCR y obliga a priorizar la realización de un estudio endoscópico.

En una revisión sistemática realizada sobre 62 estudios¹⁷⁸ que evaluaban la relación entre los síntomas y el diagnóstico de CCR sólo el sangrado en sus diversas formas de presentación (rectorragia, hematoquecia, melenas) y la pérdida de peso se asociaron a esta patología con cifras de sensibilidad y especificidad relativamente bajas para todos ellos.

Como hemos puesto de manifiesto los síntomas de forma aislada no permiten excluir ni afirmar la presencia de patología significativa a nivel colorrectal. Por lo tanto, se

necesitan herramientas para ayudar a los médicos a identificar mejor a los pacientes en los que se puede omitir la realización de una colonoscopia de forma segura.

En este sentido se han postulado diferentes modelos para excluir enfermedades colorrectales significativas. El más validado es el recogido en la guía¹¹⁶ que tiene en cuenta factores demográficos (fundamentalmente la edad), clínicos y pruebas complementarias no invasivas. A este respecto el que ha sido ampliamente estudiado y validado es la prueba de SOH con preferencia por el test inmunológico incluido también en una actualización de estas guías.¹¹⁵

Elias et al¹⁷⁹ publicaron los datos del estudio CEDAR, estudio transversal prospectivo realizado en tres centros de Holanda donde se derivaban pacientes de 266 consultorios por síntomas digestivos bajos con riesgo intermedio de enfermedad colorrectal significativa (por guía NICE 2005) a los que solicitaron una prueba inmunoquímica fecal previa a la endoscopia. Los modelos que incluían la valoración de una prueba de SOH tenían mejores resultados que aquellos que únicamente se basaban en la clínica, y dentro de éstos los mejores resultados se objetivaban con el modelo NICE-1 donde se pudo reducir las derivaciones a colonoscopia en un 59% de los casos con un VPN del 100% seguido del modelo de Brazer, (evita un 25% de las colonoscopias con un VPN del 96%) y otros (modelos de Steine, Panzuto, Bjerregaard, Adelstein y Pullens) con peores cifras.

En España, se han publicado los datos del estudio COLONPREDICT,¹⁸⁰ un estudio multicéntrico, transversal y ciego cuyo objetivo fue crear y validar un modelo predictivo de CCR basado en datos clínicos (masa rectal, rectorragia, hemorroides o fisura, alteración del ritmo intestinal, colonoscopia previa y tratamiento con AAS), demográficos (edad y sexo) y biomarcadores (niveles de CEA, de hemoglobina en sangre y en heces). Con este score permitieron clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: alto (30.9% de la cohorte VVP=40.7%; IC 95%=36.7-45.9%), intermedio (29.5% VVP=4.4%; IC 95%=2.8-6.8%) y bajo (39.5% VVP=0.2%; IC 95%=0.0-1.1%) y obtuvieron un área bajo la curva de 0.92 (IC 95%=0.91 - 0.94) superior a los criterios de derivación de NICE (AUC 0.59; IC 95%=0.55 - 0.63; $p < 0.001$).

6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio es un estudio unicéntrico. Partimos de una población que solo pertenece al área de referencia de nuestro hospital por lo que tanto el envejecimiento característico de nuestra región geográfica como los hábitos higiénico-dietéticos pueden estar sesgados y no ser extrapolables estos datos a otras poblaciones.

Este estudio se realizó antes de la existencia de un programa de cribado por lo que todos los pacientes presentaban síntomas o antecedentes familiares de CCR para realizarse la colonoscopia y en consecuencia la posibilidad de detectar patología en la prueba, a priori, era más elevada.

El cuestionario de recogida de datos no es un cuestionario validado específicamente para esta patología. Aunque su sencillez nos ha permitido una mayor adherencia para que los pacientes lo completasen mientras esperaban a la realización de la prueba, esa misma sencillez nos obligó a centrarnos en los aspectos dietéticos más destacables (fruta, verdura, carne roja...) sin entrar a valorar otros potencialmente interesantes.

Pueden existir sesgos de selección por el nivel cultural (alfabetización), la edad avanzada y los hábitos de los pacientes a la hora de cumplimentar el cuestionario. El paciente siempre acude acompañado a la realización de la prueba por el empleo de la sedación y, por tanto, cumplimenta supervisado el cuestionario para subsanar esos posibles sesgos.

Tampoco hemos tenido en cuenta el nivel de actividad física ni hemos analizado el grado de normopeso/sobrepeso/obesidad de los pacientes en sus diferentes estadios determinado por el IMC, aunque este valor sí fue recogido y podría ser usado en estudios posteriores.

Se ha constatado la correcta vigencia de los fármacos prescritos al paciente por dos mecanismos para una mayor validez: además de recoger las medicaciones que el paciente anotaba en el cuestionario hemos confirmado con la hoja preanestésica recogida por enfermería el tratamiento completo de los pacientes. Sin embargo, no hemos analizado la dosis de los distintos fármacos ni la duración de estos tratamientos, limitándonos a considerar para el estudio su uso habitual cuando se documentaba un

uso continuado de los mismos durante al menos los 30 días previos a la realización de la endoscopia.

6.9. OPCIONES PARA ESTUDIOS FUTUROS

Estos datos han servido para realizar trabajos posteriores donde se comparaba la patología con otros grupos de sujetos tales como los procedentes del cribado poblacional vigente en nuestra Área Sanitaria desde 2014, pacientes asintomáticos que se sometían a colonoscopia tras prueba de sangre oculta en heces positiva. Así mismo, diferentes subpoblaciones de este estudio discriminando en función de síntomas, han servido como grupos controles en otros trabajos.

En el momento en el que llevamos a cabo el estudio no existía un programa de cribado en marcha, realizar una comparación con el funcionamiento actual de la unidad también podría proporcionarnos datos interesantes.

7. CONCLUSIONES

1. La edad avanzada se ha correlacionado con una mayor posibilidad de detección de adenomas, adenomas de alto riesgo y cáncer colorrectal de forma independiente tanto en el grupo 1 como en el grupo 2.
2. El sexo masculino se ha asociado con una mayor incidencia tanto de adenomas como de adenomas de alto riesgo.
3. El consumo diario de carnes rojas, procesadas, ahumados y salazones actúa como factor de riesgo para la detección de adenomas.
4. La ingesta de fruta y verdura no han demostrado actuar como factores protectores frente a adenomas o cáncer colorrectal en nuestra población.
5. El consumo de alcohol se relaciona con un mayor riesgo de adenomas colónicos.
6. El tabaco no ha resultado un factor relacionado con la patología detectada en la colonoscopia.
7. La presencia de antecedentes familiares de primer grado se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos, pero no con adenomas de alto riesgo o cáncer colorrectal.
8. La edad de presentación del tumor en el familiar afecto tampoco ha mostrado relación con ninguno de los tres subgrupos de patología.
9. El consumo de fármacos: ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos y estatinas, no tiene un efecto protector sobre el riesgo de adenomas, adenomas de alto riesgo ni cáncer colorrectal.
10. El valor predictivo de los síntomas para el diagnóstico de adenomas y/o cáncer colorrectal es limitado. Solo la rectorragia y la anemia se han asociado al diagnóstico de tumores colorrectales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión. Modificación clínica. Edición Española. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria. Disponible en: www.mscbs.gob.es, [Consultado en Noviembre 2020].
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home> [Consultado en Octubre 2020].
3. Estimación de la incidencia de cáncer en España. Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN), 2020.
4. Ribas Ariño T, De la Hera Magallanes A., Estevez Iglesias L. Registro de tumores. Hospital de León. Año 2015. Anual. León: LE-2058-2005; 2015. p.1-44].
5. Jorquera Plaza F, Ribas Ariño T, Malagón Rojo R, et al. Incidence of digestive tumors in the health district of Leon, Spain in 1993-1997: high incidence of colorectal carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:328-332.
6. Martín Sánchez V, Muínelo Voces MI, Jorquera Plaza F, et al. Tendencia y distribución municipal de la incidencia de cáncer colorrectal en el área de salud de León (1994-2008). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:299-308.
7. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer.* 1999;85:1670-1676.
8. Burkitt DP. Related disease--related cause? *Lancet.* 1969;2:1229-1231.
9. Kritchevsky D. Epidemiology of fibre, resistant starch and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1995;4:345-352.
10. Myzak MC, Ho E, Dashwood RH. Dietary agents as histone deacetylase inhibitors. *Mol Carcinog.* 2006;45:443-446.
11. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011;343:d6617.
12. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148:1244-1260.e16.
13. González-Rodríguez LG, Perea Sánchez JM, Aranceta-Bartrina J, et al. Intake and Dietary Food Sources of Fibre in Spain: Differences with Regard to the Prevalence of Excess Body Weight and Abdominal Obesity in Adults of the ANIBES Study. *Nutrients.* 2017;9:326.

14. Cross AJ, Pollock JRA, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res.* 2003;63:2358-2360.
15. Wild CP, Weidespass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
16. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011;6:e20456.
17. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125:551-559.e5.
18. Shi Y, Yu PW, Zeng DZ. Dose-response meta-analysis of poultry intake and colorectal cancer incidence and mortality. *Eur J Nutr.* 2015;54:243-250.
19. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe del Consumo de Alimentación en España 2021. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación; [Consultado 5 Oct 2022]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-consumo-alimentario-2021-baja-res_tcm30-624017.pdf
20. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet.* 1985;1:307-309.
21. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, et al. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:784-793.
22. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1576-1583.
23. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:158-169.
24. Schernhammer ES, Ogino S, Fuchs CS. Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 expression. *Gastroenterology.* 2008;135:770-780.
25. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;297:2351-2359.
26. Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008;134:29-38.

27. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, et al. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1198-1203.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:265-273.
29. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28:1788-1802.
30. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, et al. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:325-337.
31. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-395.
32. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1174-1197.
33. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:559-567.
34. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:920-931.
35. Almazeedi S, El-Abd R, Al-Khamis A, et al. Role of bariatric surgery in reducing the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Surg.* 2020;107:348-354.
36. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995;122:327-334.
37. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:948-955.
38. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1548-1561.
39. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1911-1921; quiz 1922.

40. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*. 2012;30:53-59.
41. Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M, et al. Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:3108-3115.
42. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1688-1694.
43. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2029-2043.e10.
44. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res*. 1988;48:4399-4404.
45. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*. 2008;134:21-28.
46. Meyskens FL, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008;1:32-38.
47. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
48. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1996;156:2085-2092.
49. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet*. 1999;36:801-818.
50. Roncucci L, Stamp D, Medline A, et al. Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon. *Hum Pathol*. 1991;22:287-294.
51. Lopez-Ceron M, van den Broek FJC, Mathus-Vliegen EM, et al. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:542-550.

52. Iwama T, Tamura K, Morita T, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:308-316.
53. Scheuner MT, McNeel TS, Freedman AN. Population prevalence of familial cancer and common hereditary cancer syndromes. The 2005 California Health Interview Survey. *Genet Med*. 2010;12:726-735.
54. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, et al. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:659-663.
55. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2:783-785.
56. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:180-185.
57. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-398.
58. Alderlieste YA, Rauws E a. J, Mathus-Vliegen EMH, et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer*. 2013;12:51-56.
59. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:367-373.
60. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1996;39:867-869.
61. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;328:1313-1316.
62. Moreira L, Castells A. Cyclooxygenase as a target for colorectal cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets*. 2011;12:1888-1894.
63. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127:444-451.
64. Knopperts AP, Nielsen M, Niessen RC, et al. Contribution of bi-allelic germline MUTYH mutations to early-onset and familial colorectal cancer and to low number of adenomatous polyps: case-series and literature review. *Fam Cancer*. 2013;12:43-50.
65. Nielsen M, Morreau H, Vasen HFA, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79:1-16.

66. Lipton L, Tomlinson I. The multiple colorectal adenoma phenotype and MYH, a base excision repair gene. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:633-638.
67. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003;362:39-41.
68. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;137:1976-1985.e1-10.
69. Esteban-Jurado C, Giménez-Zaragoza D, Muñoz J, et al. POLE and POLD1 screening in 155 patients with multiple polyps and early-onset colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8:26732-26743.
70. Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet*. 2014;23:3506-3512.
71. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634-1640.
72. Latchford AR, Neale K, Phillips RKS, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1038-1043.
73. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:702-709.
74. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:585-596.
75. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223-262; quiz 263.
76. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:596-604.
77. Schreibman IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:476-490.
78. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:408-415.
79. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1258-1264; author reply 1265.

80. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology*. 2004;127:1030-1037.
81. Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1167-1171.
82. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*. 2009;18:13-27.
83. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. En: Bosman ST, Carneiro F, Hruban RH TN (eds.). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010. p. 160-165.
84. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-1633.
85. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1310-1322.
86. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:210-217.
87. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, et al. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:382-390.
88. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015;64:784-790.
89. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:404-412.
90. Ten Broeke SW, van Bavel TC, Jansen AML, et al. Molecular Background of Colorectal Tumors From Patients With Lynch Syndrome Associated With Germline Variants in PMS2. *Gastroenterology*. 2018;155:844-851.
91. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12:229-240.
92. Galiatsatos P, Labos C, Jeanjean M, et al. Low yield of gastroscopy in patients with Lynch syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28:434-438.

93. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51:1082-1093.
94. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305:2304-2310.
95. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395:123-131.
96. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:757-766, W-260.
97. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer*. 2016;122:1254-1260.
98. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-767.
99. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330-337.
100. Pinto D, Clevers H. Wnt control of stem cells and differentiation in the intestinal epithelium. *Exp Cell Res*. 2005;306:357-363.
101. Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res*. 2002;62:2447-2454.
102. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, et al. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res*. 1997;57:4749-4756.
103. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:3664-3672.
104. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:340-343.
105. Boland CR. The molecular biology of gastrointestinal cancer: implications for diagnosis and therapy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:401-413, vii.
106. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182-188.

107. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131:1400-1407.
108. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature*. 1986;321:209-213.
109. Chan AOO, Issa JPJ, Morris JS, et al. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol*. 2002;160:529-536.
110. Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CPE, et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res*. 2012;22:271-282.
111. Advani SM, Advani P, DeSantis SM, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol*. 2018;11:1188-1201.
112. Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, et al. Comparative Molecular Analysis of Gastrointestinal Adenocarcinomas. *Cancer Cell*. 2018;33:721-735.e8.
113. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350-1356.
114. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158:291-302.
115. NICE guidance: Suspected cancer: recognition and referral. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12> [Consultado en Diciembre de 2020].
116. NICE diagnostic guidance: Quantitative faecal immunochemical test to guide referral for colorectal cancer in primary care. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30> [Consultado en Diciembre de 2020].
117. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:620-625.
118. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:S16-28.
119. Leufkens AM, van Oijen MGH, Vleggaar FP, et al. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy*. 2012;44:470-475.
120. Thayalasekaran S, Frazzoni L, Antonelli G, et al. Endoscopic technological innovations for neoplasia detection in organized colorectal cancer screening programs: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:840-847.e9.
121. ASGE Standards of Practice Committee, Fisher DA, Maple JT, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:745-752.

122. Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:327-333.
123. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9:e103910.
124. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc.* 2007;57:595-599.
125. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4:309-315.
126. Dukes CE. The Surgical Pathology of Rectal Cancer. *J Clin Pathol.* 1949;2:95-98.
127. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139:846-852.
128. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018;9:148-161.
129. Kudo S ei, Lambert R, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:S3-47.
130. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:1131-1153.e5.
131. Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, et al. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2006;64:604-613.
132. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2044-2058.
133. Castells A, Andreu M, Grupo de Oncología Gastrointestinal de la Asociación Española de Gastroenterología. EPICOLON project: contribution to the knowledge of Lynch syndrome and other familial or hereditary colorectal cancer. *Med Clin (Barc).* 2007;128:55-60.
134. Abulí A, Bessa X, González JR, et al. Susceptibility genetic variants associated with colorectal cancer risk correlate with cancer phenotype. *Gastroenterology.* 2010;139:788-796, 796.e1-6.

135. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
136. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:114-124.
137. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-227.
138. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 2010;138:877-885.
139. Wong MCS, Chan CH, Lin J, et al. Lower Relative Contribution of Positive Family History to Colorectal Cancer Risk with Increasing Age: A Systematic Review and Meta-Analysis of 9.28 Million Individuals. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1819-1827.
140. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Girondo M, et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2657-2667.e9.
141. Andreu García M, Marzo M, Mascort J, et al. Prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:137-139.
142. Zorzi M, Hassan C, Capodaglio G, et al. Colonoscopy later than 270 days in a fecal immunochemical test-based population screening program is associated with higher prevalence of colorectal cancer. *Endoscopy*. 2020;52:871-876.
143. Zorzi M, Zappa M, AIRTUM Working Group. Synthetic indicator of the impact of colorectal cancer screening programmes on incidence rates. *Gut*. 2020;69:311-316.
144. Wilschut JA, Habbema JDF, Ramsey SD, et al. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010;21:2287-2293.
145. Hamamy H. Consanguineous marriages: Preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genet*. 2012;3:185-192.
146. Sanchez-Diez A, Hernandez-Mejia R, Cueto-Espinar A. Study of the relation between diet and gastric cancer in a rural area of the Province of Leon, Spain. *Eur J Epidemiol*. 1992;8:233-237.
147. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:1965-1977.

148. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014;147:351-358; quiz e14-5.
149. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *PLoS Med*. 2016;13:e1002008.
150. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011;306:1352-1358.
151. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106-1114.
152. Kim Y, Park J, Nam BH, et al. Stomach cancer incidence rates among Americans, Asian Americans and Native Asians from 1988 to 2011. *Epidemiol Health*. 2015;37:e2015006.
153. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7:e39361.
154. Lee DH, Keum N, Giovannucci EL. Colorectal Cancer Epidemiology in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 2016;106:1599-1607.
155. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, et al. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLoS One*. 2015;10:e0135959.
156. He X, Wu K, Zhang X, et al. Dietary intake of fiber, whole grains and risk of colorectal cancer: An updated analysis according to food sources, tumor location and molecular subtypes in two large US cohorts. *Int J Cancer*. 2019;145:3040-3051.
157. van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1441-1452.
158. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:394S-398S.
159. Aune D, Lau R, Chan DSM, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011;141:106-118.
160. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003;361:1491-1495.

161. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:881-890.
162. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, et al. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res.* 2006;66:3942-3953.
163. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, et al. Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13:3582.
164. Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Meat consumption and mortality--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med.* 2013;11:63.
165. Banqué M, Raidó B, Masuet C, et al. Food groups and nutrient intake and risk of colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Spain. *Nutr Cancer.* 2012;64:386-392.
166. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, et al. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *Eur J Nutr.* 2019;58:1495-1505.
167. Alegria-Lertxundi I, Aguirre C, Bujanda L, et al. Food groups, diet quality and colorectal cancer risk in the Basque Country. *World J Gastroenterol.* 2020;26:4108-4125.
168. Nan H, Lee JE, Rimm EB, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of colorectal cancer before and after folic acid fortification in the United States. *Ann Epidemiol.* 2013;23:558-563.
169. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112:580-593.
170. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:2406-2415.
171. Bendinelli B, Palli D, Assedi M, et al. Alcohol, smoking and rectal cancer risk in a Mediterranean cohort of adults: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Italy cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32:475-483.

172. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:3462-3468.
173. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1858-1870.
174. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62:933-947.
175. Balaguer F, Llach J, Castells A, et al. The European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy guidelines colonoscopy in an open-access endoscopy unit: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:609-613.
176. Vega-Villaamil P, Salve-Bouzo M, Cubiella J, et al. Evaluation of the implementation of Galician Health Service indications and priority levels for colonoscopy in symptomatic patients: prospective, cross-sectional study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:600-608.
177. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57:1545-1553.
178. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:65.
179. Elias SG, Kok L, Witteman BJM, et al. Published diagnostic models safely excluded colorectal cancer in an independent primary care validation study. *J Clin Epidemiol*. 2017;82:149-157.e8.
180. Cubiella J, Vega P, Salve M, et al. Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *BMC Med*. 2016;14:128.

9. ANEXOS

ANEXO 1: CUESTIONARIO PARA ESTUDIO CCR

Apellidos: _____	
Nombre: _____	
Fecha de nacimiento: _____	
Teléfono: _____	
Fecha de la colonoscopia: _____	NHC: _____

FACTORES GENÉTICOS:

Antecedentes familiares de Cáncer colorrectal y edad al diagnóstico: (aclarar rama materna o paterna si procede)

PARENTESCO	EDAD	PARENTESCO	EDAD
1.-	años	4.-	años
2.-	años	5.-	Años
3.-	años	6.-	Años

¿Ha padecido usted mismo algún tipo de tumor bien sea colorrectal o en otra localización?

NO SI (en este caso señalar cual)

--

¿En su familia hay antecedentes de otros tumores? (Señalar localización del tumor y parentesco)

PARENTESCO	EDAD	LOCALIZACIÓN
1.-	años	
2.-	años	
3.-	años	

FACTORES AMBIENTALES:

TABACO:				
¿Fuma usted en el momento actual?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Antes si ahora no.	
¿Cuántos años lleva/llevaba con el hábito?	años.			
¿Cuánto fuma/fumaba?	<input type="checkbox"/> Más de un paquete/día	<input type="checkbox"/> Menos de un paquete/día		
ALCOHOL:				
<input type="checkbox"/> Todos los días	<input type="checkbox"/> Ocasionalmente	<input type="checkbox"/> Nunca		
DIETA:				
¿Cuántas piezas de fruta consume al día?	<input type="checkbox"/> 3 ó más	<input type="checkbox"/> 1 ó 2	<input type="checkbox"/> Ninguna	
¿Con qué frecuencia come verdura?	<input type="checkbox"/> Todos los días	<input type="checkbox"/> 3-4 veces/sem	<input type="checkbox"/> 1-2 veces/sem	<input type="checkbox"/> Nunca
¿Con qué frecuencia come carnes rojas / embutidos / ahumados / salazones?	<input type="checkbox"/> Todos los días	<input type="checkbox"/> 3-4 veces/sem	<input type="checkbox"/> 1-2 veces/sem	<input type="checkbox"/> Nunca
PESO:	kg.	TALLA:	cm.	

Recibe usted tratamiento con: (duración del tratamiento mayor a 30 días)				
<input type="checkbox"/> Aspirina / adiro	<input type="checkbox"/> Fármacos para bajar el colesterol	<input type="checkbox"/> Antiinflamatorios	<input type="checkbox"/> Anticonceptivos	<input type="checkbox"/> Terapia hormonal sustitutiva
Otros fármacos:				
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
COLONOSCOPIAS PREVIAS: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> N° de exploraciones hechas: _____				

ANEXO 2: RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO CCR

Apellidos: _____	
Nombre: _____	
Fecha de nacimiento: _____	
Teléfono: _____	
Fecha de la colonoscopia: _____	NHC: _____
CCR PREVIO: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
LOCALIZACIÓN Ciego Ascendente Transverso Descendente-sigma Recto	FECHA DE DIAGNÓSTICO:
	ESTADÍO: T__ N__ M__

FECHA PRIMERA COLONOSCOPIA:

PATOLOGÍA ACTUAL	PATOLOGÍA PRIMERA COLONOSCOPIA
<input type="checkbox"/> Pólipos hiperplásicos	<input type="checkbox"/> Pólipos hiperplásicos
<input type="checkbox"/> 1-2 pólipos < 1 cm	<input type="checkbox"/> 1-2 pólipos < 1 cm
<input type="checkbox"/> 3-4 pólipos < 1 cm o un pólipo < 2 cm	<input type="checkbox"/> 3-4 pólipos < 1 cm o un pólipo < 2 cm
<input type="checkbox"/> 5 ó más pólipos < 1 cm o un pólipo > 2 cm	<input type="checkbox"/> 5 ó más pólipos < 1 cm o un pólipo > 2 cm
<input type="checkbox"/> Ca in situ DAG	<input type="checkbox"/> Ca in situ DAG
<input type="checkbox"/> Ca submucoso	<input type="checkbox"/> Ca submucoso
<input type="checkbox"/> Adenoca infiltrante	<input type="checkbox"/> Adenoca infiltrante

COLONOSCOPIA ACTUAL		
Completa	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Normal	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
MOTIVO DE PETICIÓN		
AF de CCR	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Rectorragia	<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Estreñimiento
<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> Revisión de pólipos
<input type="checkbox"/> Otros		
EII	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Ca de intervalo	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Las revisiones se adaptan a las normas	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

COLONOSCOPIAS PREVIAS: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> N° de exploraciones hechas: _____
--

ANEXO 3: PUBLICACIONES.

RESUMEN

Introducción: el cáncer colorrectal (CCR) es un tumor muy frecuente en términos de incidencia y mortalidad. Su patogenia se ha relacionado con diversos factores ambientales y hereditarios.

Objetivos: analizar la asociación de edad, sexo y factores dietéticos con el diagnóstico de adenomas y CCR.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo prospectivo con los pacientes del Área Sanitaria de León que se sometieron a una colonoscopia ambulatoria entre 09/09/2012 y 30/06/2013. Mediante un formulario autoadministrado se recogieron datos sociodemográficos, tóxicos y dietéticos usando un cuestionario alimentario de frecuencia semicuantitativo. Se analizaron las diferencias en el diagnóstico según los datos sociodemográficos e higiénico-dietéticos, con análisis multivariante mediante regresión logística por pasos hacia delante.

Resultados: se recogieron datos de 1390 pacientes cuya edad media fue de 57 (15) años; de ellos, el 47,8 % eran varones. Se diagnosticaron CCR en el 5 % de los pacientes y pólipos en el 20,4 % (9,4 % de adenomas de alto riesgo (AAR)). El hallazgo de pólipos y AAR fue más frecuente en los varones (26,9 % vs. 14,5 % y 12,6 % vs. 6,3 %, respectivamente ($p < 0,001$)). La edad media fue significativamente superior en los pacientes que presentaban pólipos (56.51 (15.45) vs. 63.22 (12.69) años; $p < 0,001$). En la población que refirió un consumo diario de carnes procesadas se duplicaba la proporción de pólipos detectados (2,9 % vs. 6,7 %; $p = 0,02$). Aquellos pacientes que consumían alcohol diariamente tenían mayor incidencia de pólipos frente al consumo ocasional y los abstemios (32 % vs. 20 % vs. 18,6 %; $p = 0,002$).

Conclusiones: la edad se relacionaba con un mayor riesgo de pólipos, AAR y CCR. Los varones también tenían más riesgo de pólipos y AAR. El consumo de alcohol, carnes rojas y procesadas incrementaba el riesgo de pólipos.

DOI: 10.20960/nh.04127

RESUMEN

Antecedentes: La presencia de antecedentes familiares implica un riesgo aumentado de pre-sentar colorrectal (CCR), lo que condiciona una estrategia de cribado diferente. El objetivo de este trabajo fue evaluar las lesiones halladas en las colonoscopias de pacientes que se sometieron a esta exploración y que tuvieron antecedentes familiares para CCR.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo las colonoscopias consecutivas realizadas en un centro de referencia desde abril del 2000 hasta enero del 2012 en pacientes con antecedentes familiares de CCR. Los hallazgos encontrados en la colonoscopia se analizaron en función del sexo, la edad y la presencia o ausencia de síntomas.

Resultados: Se recogieron datos de 3,792 colonoscopias. La edad media \pm desviación estándar de los pacientes fue de 53.14 \pm 12.22 años, siendo el 57,4% mujeres. La colonoscopia fue normal en el 71.7% de los casos, se detectaron pólipos hiperplásicos en el 7.1% y pólipos adenomatosos en el 19.8% (39.4% de ellos, de alto riesgo). La presencia de adenocarcinomas se evidenció en el 1.5% de los sujetos. La presencia de pólipos y CCR predomina en varones ($p = 0.001$ y $p = 0.027$, respectivamente) y aumentan de forma lineal con la edad. En los pacientes sintomáticos hubo mayor tasa de detección de CCR ($p < 0.001$), mientras que no se observaron diferencias para el diagnóstico de pólipos.

Conclusiones: En el grupo de pacientes con antecedentes familiares de CCR, la edad y el sexo masculino aumentan el riesgo de presentar CCR o adenomas. La presencia de síntomas se asocia a mayor riesgo de presentar CCR.

DOI: 10.1016/j.rgmx.2015.03.002.