



Universidad de Jaén

Centro de Estudios de Postgrado

HALLAZGOS COLONOSCÓPICOS EN EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Alumno/a: Blanca López Lario

Tutor/a: Prof. D. Francisco P. García-Fernández
Dpto: Enfermería

Noviembre, 2016

I. INTRODUCCIÓN	4
1. APARATO DIGESTIVO	4
2. CARCINOGENÉISIS	6
3. LESIONES PREMALIGNAS: PÓLIPOS	7
3.1. Pólipos neoplásicos	7
3.2. Pólipos no neoplásicos	10
4. CANCER COLORRECTAL	11
5. EPIDEMIOLOGÍA	12
6. FACTORES DE RIESGO	12
6.1. Factores de riesgo que influyen en el cribado	12
6.2. Factores de riesgo que pueden influir en el cribado	15
6.3. Factores de riesgo que no influyen en el cribado	15
7. TIPO DE RIESGO	17
7.1. CCR esporádico	18
7.2. CCR familiar	18
7.3. CCR hereditario	18
7.3.1. Síndromes no polipósicos	18
7.3.2. Síndromes polipósicos	20
8. SÍNTOMAS	22
9. TÉCNICAS DE DETECCIÓN	23
9.1. Detección de sangre oculta en heces	24
9.2. Imaginología de colon	27
9.3. Visualización directa de colon	28
9.4. Marcadores sanguíneos	31
9.5. Técnicas diagnósticas en investigación	31
11. CCR FAMILIAR	32
11.1. Factores de riesgo	32
11.2. Estrategia de cribado actual	35
11.3. Hallazgos colonoscópicos	38
11.4. Nuevos avances en el cribado del CCR	40
12. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	41
13. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	42
II. OBJETIVOS	43
III. METODOLOGÍA	44
IV. PLAN DE TRABAJO	53
V. BIBLIOGRAFÍA	54
VI. ANEXOS	59

I. INTRODUCCIÓN

1. APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo es el conjunto de órganos encargados del proceso de la digestión, es decir, la transformación de los alimentos en nutrientes de una composición más sencilla para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células del organismo. Posee también una función inmunológica, pues crea una barrera entre el medio externo y el interno, evitando que sustancias nocivas e inmunogénicas presentes en la luz del tubo digestivo penetren a través de la mucosa y se diseminen al resto del organismo. El deterioro de esta barrera puede dar lugar a diversas enfermedades, siendo la puerta de entrada de diferentes microorganismos¹.

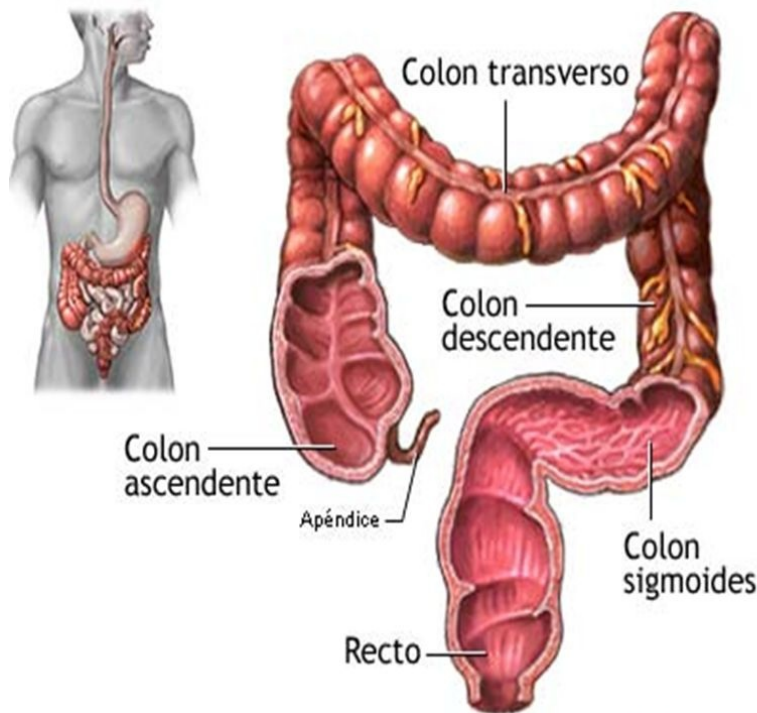
El aparato digestivo comienza en la boca y termina en el ano con una longitud de 10-12 metros y está compuesto por el tubo digestivo (boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y ano) y por las glándulas anejas (glándulas salivales, hígado y páncreas). El intestino grueso está formado por el colon y el recto, y su función principal radica en reabsorber agua e iones una vez que la mayoría de los nutrientes han sido reabsorbidos en el intestino delgado.

El colon se compone de varios segmentos, presentando cada uno de ellos una disposición en el organismo:

- Ciego: tiene forma de fondo de saco y es la parte inicial del intestino grueso. En la pared interna y posterior se encuentra la válvula ileocecal, a través de la cual el contenido intestinal pasa desde íleon terminal al colon. En el fondo del ciego se encuentra el orificio apendicular del apéndice cecal.
- Colon ascendente: se extiende desde el ciego hasta el ángulo hepático, con una longitud aproximada de 15 cm.
- Ángulo hepático: une el colon ascendente con el colon transversal y se sitúa inmediatamente por debajo del lóbulo derecho del hígado
- Colon transversal: situado entre el ángulo hepático y el ángulo esplénico posee una longitud aproximada de 45-50 cm.
- Ángulo esplénico: porción angulada del colon que se encuentra entre el extremo distal del colon transversal y el extremo proximal del colon descendente. El nombre procede de su estrecha relación con el bazo.

- Colon descendente: abarca desde el ángulo esplénico hasta el colon sigmoide. Mide unos 20 cm generalmente.
- Colon sigmoide: comprende desde el colon descendente hasta el extremo proximal del recto. Su longitud es muy variable, pudiendo medir desde 13 cm hasta 60 cm en algunos pacientes, aceptando unos 40 cm de media.
- Recto: porción distal del intestino grueso y situado entre el colon sigmoide y el canal anal. Posee una longitud aproximada de 12-13 cm.
- Canal anal: posee un doble mecanismo esfinteriano, el esfínter anal interno (control involuntario) y el esfínter anal externo (control voluntario). Su longitud aproximada es de 4 cm, y está revestido en su parte distal por tejido cutáneo, y en su porción proximal por mucosa, uniéndose ambos tejidos en la llamada línea pectínea.

Figura 1. Imagen anatómica del colon y recto



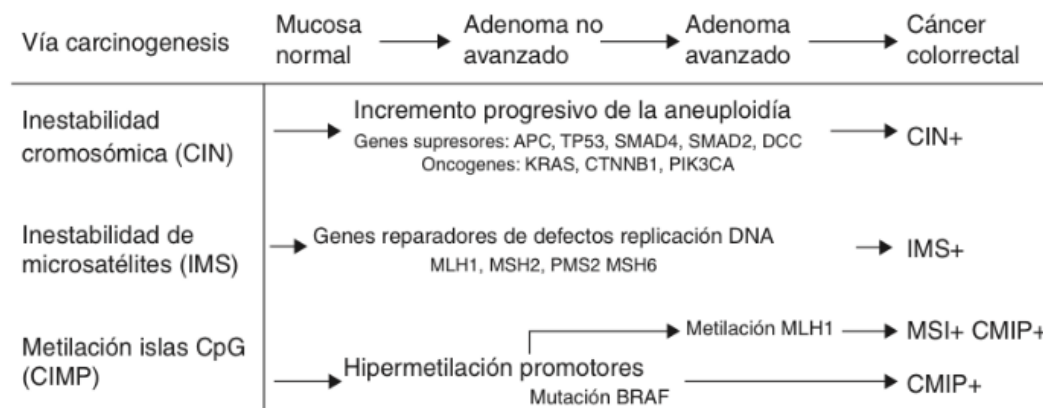
Fuente: <http://www.elportaldelasalud.com/cancer-colorectal/>

2. CARCINOGENESIS

Desde que la secuencia adenoma-carcinoma fuera descrita en 1975 por el grupo de Morson² y posteriormente completada por Fearon y Volgestein en 1990³ con el desarrollo de la vía supresora, se han descrito en total 3 vías de carcinogénesis del cáncer colorrectal (CCR):

- Vía supresora ó de inestabilidad cromosómica: a este grupo pertenecen la mayoría (casi 85%) de los CCR esporádicos³ y algunos casos de poliposis adenomatosa familiar. Las células tumorales presentan alteraciones genéticas que consisten en translocaciones, ganancias ó deleciones, y en este caso generalmente se produce la pérdida de un gen supresor de tumores. Los genes supresores de tumores (APC, p53, SMAD4, SMAD2...) inhiben la proliferación celular ante la detección de ADN dañado, promueven la reparación de ese ADN y finalmente, en caso de no poder repararlo, inducen la apoptosis celular (muerte celular programada). La pérdida de estos genes supresores de tumores, favorecen la carcinogénesis. El factor determinante para la activación de esta vía es la pérdida del gen APC³.
- Inestabilidad de microsatélites: Esta alteración está presente en el 15% de los CCR³, y su principal representante es el síndrome de Lynch. Se produce por la inactivación (heredada o adquirida) de genes reparadores de defectos de replicación del ADN (genes MMR: MisMatch Repair), como son los genes MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, entre otros. Los microsatélites son secuencias repetitivas de nucleótidos del ADN no codificante, y mantener dicha secuencias sin alteraciones requiere la coordinación entre la ADN polimerasa y el sistema de reparación (formado por genes reparadores del ADN). Si aparece una mutación en los genes reparadores, la ADN polimerasa crea secuencias erróneas sin que puedan ser reparadas, y este error se denomina inestabilidad de los microsatélites (IMS)⁴.
- Vía serrada: también llamada vía asociada a la metilación de las islas CpG, es la vía de transformación maligna de las lesiones serradas del colon. Presente hasta en un 35% de los pacientes con CCR³.

Figura 2. Carcinogénesis en el cáncer colorrectal



Fuente: Areses MC, Iglesias L, Cubiella J. El largo camino de la biología molecular a la práctica clínica en el cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(7):429-432.

Además, la participación de oncogenes, cuya función radica en regular la proliferación celular, juega un papel fundamental en el desarrollo de CCR, pues su expresión descontrolada favorece la transformación maligna celular.

3. LESIONES PREMALIGNAS: PÓLIPOS

La mayoría de los CCR derivan de lesiones premalignas. Un pólipo es una proliferación no invasiva de células epiteliales y corresponde a la descripción macroscópica de tumor ó crecimiento circunscrito que se proyecta a la luz intestinal⁵.

Según la superficie de fijación a la mucosa intestinal los pólipos pueden ser pediculados, es decir, tener un tallo (o pedículo) de implantación evidente, o sésiles aquellos que presentan una superficie de fijación amplia, sin existir pedículo. Si el pedículo no es visible pero la base de implantación es estrecha se denominará pólipo semipediculado.

Por la historia natural que presentan pueden dividirse en neoplásicos y no neoplásicos.

3.1. Pólipos neoplásicos

Adenoma: proliferación displásica clonal del epitelio⁶.

Pólipo neoplásico es sinónimo de adenoma y se clasifica en tubular, vellosos y tubulovellosos. Los adenomas tubulares son los más frecuentes, encontrándose en el 85% de los casos⁷ en los que se detectan adenomas en la colonoscopia, y se localizan generalmente en colon izquierdo. Se forman debido a la proliferación de las criptas de Lieberkühn presentando cambios citológicos correspondientes a hipercromatismo, aumento del tamaño nuclear, aumento del número de mitosis, pleomorfismo y disminución del número de células mucosecretoras.

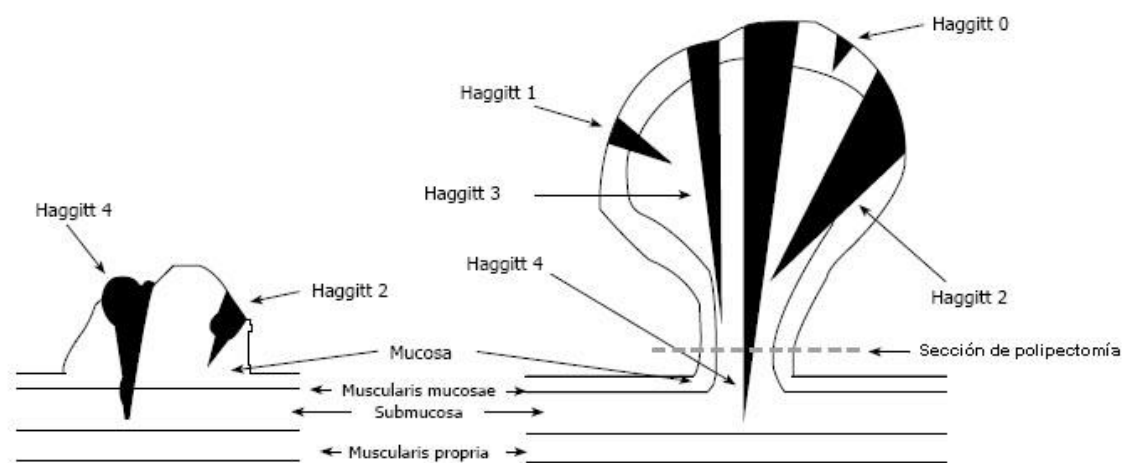
Los adenomas vellosos representan el 5% del total de adenomas, suelen localizarse en sigma y recto, y pueden ser mayores en tamaño que los pólipos tubulares. Microscópicamente se caracterizan por poseer largos ejes conectivo-vasculares revestidos por un epitelio de células cilíndricas altas que se disponen de forma regular conformando una estructura característicamente vellositaria, origen de su denominación. El potencial de malignización de los pólipos vellosos es más elevado que el de los tubulares, por su mayor tendencia a la degeneración. Los adenomas túbulo-vellosos aparecen en el 10% de los casos en los que se hallan adenomas y poseen una mezcla de características histológicas tanto de los pólipos tubulares como de los vellosos. El grado de displasia del adenoma se establece según el número de anormalidades citológicas y estructurales que posea, de forma que a mayor anormalidad, mayor grado de displasia. Se denomina adenoma avanzado si se da una de estas 3 situaciones:

- Tamaño mayor de 10 mm
- Componente vellosos
- Displasia de alto grado

Todos los adenomas tienen displasia. Se considera displasia a las alteraciones celulares que preceden ó acompañan a las neoplasias invasivas, sobre todo las epiteliales. Displasia es sinónimo de neoplasia intraepitelial⁶. Se diagnostica mediante criterios histológicos y actualmente se clasifica en displasia de alto grado y de bajo grado. La displasia afecta siempre al epitelio de superficie y se extiende en profundidad, pudiendo afectar a todo el espesor de la mucosa.

Los criterios de Haggitt describen el nivel de infiltración alcanzado por un carcinoma en un adenoma.

Figura 3. Clasificación de Haggitt



Fuente: Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Pólipos colorrectales malignos. World J Gastroenterol. 2010; 16(25):3101-3111.

Tabla 1. Profundidad de infiltración de los pólipos y conducta según la clasificación de Haggitt

GRADO	SIGNIFICADO	CONDUCTA	
0	In situ – intramucoso: no invasor	Polipectomía endoscópica	
1	Invade muscularis mucosae de la cabeza	Si NO tiene características de alto riesgo: colonoscopia de seguimiento y biopsia de la base a los 3 meses. Si la biopsia es negativa se seguirá el protocolo estándar de seguimiento de pólipos	
2	Invade el cuello		
3	Invade el tallo		
4	Carcinoma invasivo: afecta submucosa (por debajo del tallo y por arriba de la muscular propia)	Factores de mal pronóstico: Exéresis quirúrgica	Factores de buen pronóstico*: Resección endoscópica

* Factores de buen pronóstico: margen libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de afectación vascular o linfática.

Elaboración propia

3.2. Pólipos no neoplásicos

Bajo el nombre de pólipos no neoplásicos se engloban un conjunto de diferentes tipos de pólipos que son los pólipos hiperplásicos, los hamartomatosos, los inflamatorios o pseudopólipos, los juveniles, entre otros mucho menos frecuentes.

Pólipos serrados

Desde hace dos décadas aproximadamente, los pólipos hiperplásicos han sido clasificados dentro de otro gran grupo de pólipos denominados pólipos serrados (PS), con un potencial de malignización mayor del que se pensaba que podían tener los pólipos hiperplásicos. Se ha observado que pueden progresar a través de la vía serrada hasta CCR, siendo esta vía la responsable del 15-30% de los CCR⁸. Dentro de este gran grupo de pólipos serrados, existen subtipos que comparten una característica histológica común, la apariencia en “dientes de sierra”. La OMS divide a los PS en tres categorías:

- Pólipos hiperplásicos (PH), que representan el 75-90% de todas las lesiones serradas y tienen su origen generalmente en colon izquierdo.
- Adenomas serrados sésiles (ASS) con ó sin displasia, representa la lesión precursora de CCR a través de la vía serrada. Se presenta con una frecuencia de 5-25% y se diagnostica generalmente en colon derecho.
- Adenomas serrados tradicionales (AST) se presentan en 1-6%, suelen ser pediculados y localizados en colon izquierdo⁹.

El riesgo de malignización que presentan los PS depende de la histología, del tamaño (mayor riesgo cuando son mayores de 10 mm) y la localización proximal (colon ascendente), siendo estos dos últimos factores los más importantes¹⁰.

Pólipos hamartomatosos

Los pólipos hamartomatosos solitarios son los pólipos más frecuentes en niños¹¹ y no son lesiones que predispongan a la aparición de cáncer colorrectal. Sin embargo, el hallazgo de más de 2 pólipos y/o la presencia de historia familiar de CCR o de pólipos debe hacer sospechar la posible existencia de un síndrome de poliposis gastrointestinal. Los síndromes de poliposis hamartomatosos son un conjunto de enfermedades genéticas que incluyen: el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis colónica juvenil, el síndrome de Cronkhite-Canada, el síndrome de Cowden. Cada uno de estos síndromes poseen además de pólipos hamartomatosos gastrointestinales una serie de asociaciones

patológicas que por traslocaciones genéticas conllevan la aparición de otros tumores. Los hamartomas de por sí no malignizan, pero las alteraciones genéticas que los producen sí inducen su malignización. Por ello, la existencia de pólipos hamartomatosos simples no se asocia a la aparición de CCR salvo cuando se sospecha que se trata de un síndrome de poliposis hamartomatoso. La herencia de estos síndromes es autosómica dominante.

Pólipos inflamatorios

Aparecen en el contexto de enfermedades inflamatorias como un proceso regenerativo, como sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, colitis amebiana o esquistosomiasis crónica¹².

4. CANCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad tumoral multifactorial resultado de la interacción entre hábitos de vida, factores genéticos y factores medioambientales¹³. Tiene su origen anatómico en el colon y/o recto, y en el 95% de los casos se compone de células adenocarcinomas¹⁴. Se diferencian 4 áreas colónicas: colon ascendente, transverso, descendente y sigmoide, siendo estos dos últimos tramos donde se localizan el 70% de las lesiones cancerosas y precancerosas¹⁴. Las lesiones precancerosas son aquellas que no siendo malignas *per se* en el momento del diagnóstico, sí presentan un elevado riesgo de malignización y de transformación en cancerígenas, como son los pólipos. Pólipo es una “protrusión circunscrita, pediculada o sésil, de la mucosa. La cabeza es semiesférica y oval, lisa, lobulada o papiliforme”¹⁴.

Tipo de población según el riesgo

- Población de riesgo bajo: menores de 50 años asintomáticos y sin antecedentes personales ni familiares de CCR.
- Población de riesgo intermedio: individuos de 50 a 69 años asintomáticos y sin antecedentes personales ni familiares de CCR.
- Población de riesgo alto: presencia de antecedentes familiares de CCR y/o historia personal de un síndrome hereditario predisponente a CCR.

5. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal representa actualmente una de las neoplasias más prevalentes en los países occidentales. A nivel mundial, el CCR es el tercer cáncer más diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con 1.4 millones de nuevos casos y al menos 694000 muertes estimadas en 2012¹⁵. Los datos de incidencia, mortalidad y prevalencia son mayores en hombres que en mujeres de forma global¹⁵.

En Estados Unidos (EEUU) se diagnostican anualmente 134490 casos nuevos aproximadamente de CCR, de los cuales 95270 son de cáncer de colon, y 39220 son de cáncer de recto¹⁵.

En Europa, se diagnosticaron en 2012 un total de 446801 nuevos casos, y se registraron 214727 muertes a consecuencia del CCR¹⁶.

En España se observó en 2012 una incidencia de 32240 casos nuevos, de los cuales el 59.7% correspondía a hombres¹⁶, observándose por tanto una ligera predilección por el sexo masculino. De igual forma, se registró una tasa de mortalidad a consecuencia del CCR en 2012 mayor en hombres que en mujeres. Del total de las 14700 muertes registradas en 2012 por CCR, el 59.5% eran hombres¹⁷.

En España es el tercer tumor más diagnosticado en hombres, tras el de próstata y el de pulmón¹⁷. En mujeres se sitúa en la segunda neoplasia más diagnosticada tras el cáncer de mama. Sin embargo, representa el tumor más diagnosticado en la población general (hombres y mujeres) en España y la segunda causa de muerte por cáncer¹⁸.

6. FACTORES DE RIESGO

Ciertos factores socio-demográficos, determinados estilos de vida, la historia familiar y/o la presencia de algunas enfermedades predisponen a la aparición de cáncer colorrectal.

6.1. Factores de riesgo que influyen en el cribado

CCR hereditario

Su origen radica en mutaciones genéticas que se heredan de forma autosómica dominante y que están asociadas con un riesgo elevado de desarrollo de CCR. Sus dos máximos exponentes son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch, representando el 5% de todos los CCR diagnosticados.

Edad

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de CCR es la edad. Su aparición previa a los 40 años es infrecuente, y la incidencia comienza a aumentar significativamente entre los 40 y los 50 años. A pesar de esto, en la actualidad se está registrando un aumento en la incidencia de cáncer colorrectal en adultos jóvenes de 20 a 39 años (aunque con cifras de incidencia mucho menores que en adultos mayores de 50 años).

Historia familiar o personal de CCR esporádico o de pólipos adenomatosos

El antecedente personal de CCR presenta un riesgo importante de desarrollo de CCR en el futuro. El 1.5 - 3% de los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico de un único CCR sin presencia de metástasis, desarrollan a los 5 años de la intervención un tumor de colon metacrónico¹⁵ (desarrollo de un segundo tumor primario espaciado del primer tumor diagnosticado al menos 6 meses).

El antecedente personal de pólipo adenomatoso grande (>1 cm), pólipos vellosos o tubulovellosos, o elevado grado de displasia, es decir, la presencia de adenoma avanzado aumenta el riesgo de CCR¹⁵.

La historia familiar también influye en el riesgo de padecer CCR, de hecho es el factor de riesgo más importante después de la edad. Las variables más importantes a tener en cuenta en el CCR familiar son: la edad de diagnóstico del caso índice de la familia, el grado de parentesco familiar y el número de familiares afectados. Se incrementa el riesgo relativo de padecerlo a 2, 3, e incluso 4 veces dependiendo de dichas variables.

En cuanto a la historia familiar de adenomas, a pesar de que la creencia actual es que pueden aumentar el riesgo de adenomas o incluso de CCR, en España no se dispone de cribado familiar para los mismos. En EEUU, los familiares de primer grado de un caso con historia de adenoma avanzado deben seguir un cribado similar a aquellos con CCR familiar.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

- Colitis ulcerosa: es conocida la asociación entre colitis ulcerosa y la aparición de CCR, siendo la extensión, la duración y la actividad inflamatoria las principales factores determinantes de la aparición de CCR.

- Extensión: la colitis ulcerosa se puede clasificar según la clasificación de Montreal adoptada en 2005 en tres grandes grupos¹⁹: colitis extensa, también llamada pancolitis, cuya afectación mucosa va desde recto hasta más allá del ángulo esplénico; colitis izquierda o distal en la que se ve afectada la mucosa rectal y colónica hasta ángulo esplénico sin sobre pasarlo; y finalmente la proctitis en la cual la afectación se ve limitada a recto y unión rectosigmoidea. La pancolitis aumenta el riesgo de CCR de 5-15 veces más que en la población general, mientras que en la colitis izquierda el riesgo de CCR es de 3 veces más¹⁵ con respecto a la población general. El riesgo de CCR en pacientes con proctitis parece no ser significativo. El riesgo de desarrollar CCR aumenta a los 8-10 años tras el diagnóstico de pancolitis, o a los 15-20 años en caso de colitis izquierda. Alrededor de los 40 años de evolución de la enfermedad, el riesgo de CCR aumenta hasta el 30% en pacientes con pancolitis¹⁵.
 - Duración de la enfermedad: cuanto mayor sea la duración de la enfermedad mayor riesgo de desarrollar CCR, estimando que en pacientes con una duración de la enfermedad entre 10 y 20 años la incidencia es de 0.5% al año, aumentando hasta el 1 % para pacientes con colitis ulcerosa de más de 20 años de evolución¹⁵.
 - Actividad inflamatoria: es muy importante la implantación de tratamientos en estos pacientes que mantengan la actividad inflamatoria en quiescencia, disminuyendo el riesgo mencionado con respecto a la enfermedad crónicamente activa.
- Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn cuya extensión colónica sea similar a la de la pancolitis, parece que el riesgo relativo de padecer CCR se incrementa de forma similar que en la colitis ulcerosa pero los datos recogidos aún son escasos en este aspecto.

Radiación abdominal

Los pacientes sometidos a radiación abdominal en la infancia, presentan un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasias gastrointestinales, localizándose en mayor proporción en colon y recto. Por ello, las guías de práctica clínica recomiendan la realización de una colonoscopia cada 5 años en pacientes supervivientes a algún tipo de cáncer durante la infancia y que recibieron una dosis de radiación abdominal mayor o

igual a 30 Gy. Deberán empezar el cribado de cáncer colorrectal 10 años después de la radiación o a la edad de 35 años, cualquiera de estas dos situaciones que se produzca de forma más tardía¹⁵.

La radioterapia para tratar el cáncer de próstata se relaciona con un riesgo aumentado de cáncer de recto.

6.2. Factores de riesgo que pueden influir en el cribado

Raza y género

Las personas afroamericanas poseen las tasas más elevadas de CCR en comparación con el resto de etnias en Estados Unidos. La mortalidad por CCR en este grupo es un 20% mayor que en la raza blanca, y además tanto el CCR como los adenomas aparecen en un porcentaje mayor en colon proximal que en el resto de grupos étnicos¹⁵. Se ha propuesto, por tanto, que aquellas personas con ascendencia afroamericana comience el cribado de CCR con colonoscopia a los 45 años (es decir, 5 años antes que la población general). Aunque actualmente existe controversia en este aspecto pues existe la opinión contraria de que se modifique el cribado de CCR en base a la raza/etnia¹⁵.

En cuanto al género, la mortalidad por CCR en hombres es un 25% más elevada con respecto a las mujeres en EEUU. En las mujeres es más frecuente encontrar adenomas y CCR en colon derecho que en los hombres.

Acromegalia

Los pacientes con acromegalia presentan un riesgo más elevado que la población general de desarrollar adenomas colónicos y CCR, por ello se aconseja la realización de colonoscopia en estos pacientes desde el momento en que se diagnostica la enfermedad.

Transplante renal

El transplante renal junto con el tratamiento a base de inmunosupresores a largo plazo, aumentan el riesgo de CCR. Por ello, en algunos países se inicia el cribado de CCR a los 40 años o 5 años después¹⁵ del transplante renal (lo primero que ocurra).

6.3. Factores de riesgo que no influyen en el cribado

Obesidad

Aumento modesto del riesgo de padecer CCR en las personas obesas con respecto a aquellas no obesas, pero significativo (Odds Ratio [OR] 1.23, IC 95%; 1.14-1.34)¹⁵.

Diabetes mellitus

La insulina es un factor de crecimiento de las células de la mucosa colónica, y que puede por tanto estimular células tumorales predisponiendo a pacientes con hiperinsulinemia a un mayor riesgo de desarrollar CCR.

Carne roja y/o procesada

Parece ser que el consumo de carne roja o procesada se relaciona con un mayor riesgo de CCR, sobre todo en colon izquierdo¹⁵, aunque por ahora estas premisas no son del todo consistentes. La elevada temperatura a la que se cocina en ciertas situaciones (barbacoa), puede favorecer la aparición de carcinógenos debido al proceso de carbonización. En cuanto a la carne roja la evidencia es aun menor y los datos no son concluyentes. A pesar de la posibilidad que existe entre el consumo de carne roja, y sobre todo procesada, el riesgo absoluto de desarrollar CCR es pequeño y únicamente sucedería en caso de su consumo diario. Además, no está claro si todos los individuos poseen el mismo riesgo o si participaría también la susceptibilidad genética.

Tabaco

El tabaco se relaciona con aumento de la incidencia y de la mortalidad por CCR, siendo esta asociación más fuerte en caso de cáncer de recto que de colon¹⁵. Además, también aumenta la probabilidad de desarrollar todo tipo de pólipos, especialmente adenomas avanzados.

Alcohol

El consumo de alcohol se relaciona con aumento del riesgo de desarrollar CCR, relacionado quizás con la alteración en la absorción de folato provocada por el alcohol.

Análogos de la GnRH

La terapia con análogos de la GnRH (hormona estimuladora de la gonadotropina) a largo plazo para el tratamiento de cáncer de próstata parece que aumenta el riesgo de CCR¹⁵. La asociación aún no está clara pero se ha sugerido que

una posibilidad sea la resistencia a la insulina que se genera como consecuencia de la privación androgénica.

Colecistectomía

La asociación entre la extirpación de la vesícula biliar y la aparición de CCR (sobre todo en colon derecho) no está clara, ya que múltiples meta-análisis¹⁵ la confirman pero también se han publicado datos discordantes en cuanto a ella. Se piensa que tras la colecistectomía se altera la composición de ácidos biliares en el colon aumentando el riesgo de CCR.

Otros

Existen otros factores de los que se sospecha asociación con el CCR, sin embargo aún no hay datos publicados lo suficientemente consistentes como para poder afirmarla. De estos, merece la pena nombrar a *Streptococcus bovis*, una bacteria y en particular a un subtipo de la misma que es *Streptococcus gallolyticus*, cuya asociación ha sido descrita en múltiples ocasiones y que a día de hoy genera controversia porque parece ser más una consecuencia del CCR que un factor de riesgo.

Tabla 2. Resumen factores de riesgo de CCR

FR que influyen en el cribado	FR que pueden influir en el cribado	FR que no influyen en el cribado
CCR hereditario Edad Antecedentes familiares CCR Anteced pers de CCR o adenomas EIIC Radiación abdominal	Raza y género Acromegalia Transplante renal	Obesidad Diabetes mellitus Carne roja o procesada Tabaco Alcohol Análogos de la GnRH Colecistectomía <i>Streptococcus gallolyticus</i>

Elaboración propia

7. TIPO DE RIESGO

El CCR puede ser hereditario debido a la transmisión de alteraciones genéticas (como ocurre en la mayoría de los síndromes polipósicos), familiar en el que se desconoce aún la implicación genética pero en el que existe agregación familiar, y esporádico apareciendo en personas que no cumplen criterios de CCR hereditario ni

CCR familiar. Cada uno de estos tipos de CCR posee un programa de cribado diferente, enfocado a detectar las lesiones malignas o premalignas lo más precozmente posible.

7.1. CCR esporádico

Es el más frecuente, apareciendo en el 70-80%²⁰ de los casos de CCR. No está implicada la historia familiar y el factor de riesgo más importante para su aparición en la edad, siendo clave los 50 años. Los factores ambientales (dieta, estilo de vida) son también determinantes en el desarrollo de esta neoplasia. La secuencia adenoma-carcinoma adquiere gran protagonismo en este tipo de CCR malignizándose mediante la vía supresora. El cribado se iniciará a la edad de 50 años, a partir de la cual el riesgo va incrementándose.

7.2. CCR familiar

Presencia de alelos poco frecuentes pero con muy alta penetrancia. Su riesgo de aparición radica en la acumulación genética de generaciones sucesivas. Los factores de riesgo más importantes serán la edad a la que su familiar fue diagnosticado, el grado de parentesco con el caso índice diagnosticado en la familia, y el número de familiares afectados de CCR.

7.3. CCR hereditario

Participación de alelos poco frecuentes pero con muy alta penetrancia. Este tipo de CCR se origina debido a la existencia de una predisposición genética en el contexto de una mutación germinal que favorece la aparición de neoplasias con mayor frecuencia y a una edad más temprana que en la población general.

7.3.1. Síndromes no polipósicos

- Síndrome de Lynch: también conocido como Cáncer Colorrectal Hereditario No asociado a Poliposis (CCHNP), presenta herencia autosómica dominante y predispone a la aparición de varias neoplasias, sobre todo cáncer colorrectal y cáncer de endometrio. Es la forma más frecuente de CCR hereditario y representa el 1-5% de todos los CCR²¹. La carcinogénesis de esta entidad radica en una serie de mutaciones que afectan a los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 y EpCAM) de forma que,

las posibles secuencias repetitivas que erróneamente genera la ADN polimerasa no pueden eliminarse. Estas mutaciones provocan además dos cambios detectables en las células tumorales: la pérdida de la proteína correspondiente (detectable por inmunohistoquímica) y la inestabilidad de microsátélites (detectable por biología molecular)⁴. Estos pacientes suelen desarrollar CCR predominantemente en colon derecho, apareciendo también neoplasias sincrónicas y metacrónicas, y la edad media del diagnóstico de CCR es en torno a los 48 años. Las neoplasias extracolónicas son muy frecuentes en estos pacientes, con especial importancia el cáncer de endometrio, que lo presentará el 60% de las mujeres con síndrome de Lynch¹⁵. Otras localizaciones de neoplasias extracolónicas son: ovarios, estómago, intestino delgado, hígado, vías biliares, cerebro, riñones, mama y próstata.

El diagnóstico de estos pacientes se realiza mediante un estudio genético completo de coste elevado. Se emplean por tanto criterios clínicos para seleccionar a los pacientes:

Tabla 3. Criterios clínicos de selección de síndrome de Lynch

Criterios de Ámsterdam II	Criterios de Bethesda revisados
➤ 3 o más individuos afectados de CCR o neoplasia relacionada (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2, y ➤ Afectación de 2 generaciones consecutivas, y ➤ Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y ➤ Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar	❖ CCR diagnosticado antes de los 50 años ❖ Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otra neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad ❖ CCR con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años ❖ Paciente con CCR y uno o más familiares de 1^{er} grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado) diagnosticado antes de los 50 años ❖ Paciente con CCR y 2 o más familiares de 1^{er} o 2^o grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad.

Fuente: Balaguer F, Piñol V, Castells A. Cáncer colorrectal. En: Montoro MA, García JC, editores. Gastroenterología y hepatología problemas comunes en la práctica clínica. Madrid: Jarpyo Editores, S.A; 2012. p. 617-626.

Los criterios de Amsterdam son muy estrictos y difícilmente cumplidos, por ello se propusieron posteriormente los criterios de Bethesda revisados. Si un paciente con CCR cumple alguno de los criterios de Bethesda revisados, deberá estudiarse la presencia de inestabilidad de microsatélites y /o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras en el tejido tumoral. Si se encuentra cualquiera de estas dos alteraciones se realizará el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN.

- CCR hereditario tipo X: su base genética es aún desconocida. Son familias que cumplen criterios de Amsterdam para el síndrome de Lynch sin presentar mutaciones en los genes reparadores. Se caracteriza por aumentar el riesgo de CCR, pero en menor medida que el síndrome de Lynch, y presentar neoplasias extracolónicas con menor frecuencia.

7.3.2. Síndromes polipósicos

ADENOMAS

- Poliposis adenomatosa familiar (PAF): enfermedad con herencia autosómica dominante ocasionada por mutaciones en el gen APC, localizado en el cromosoma 5. Inicio de la sintomatología a los 16 años y presentan múltiples adenomas colorrectales (entre 100 y 1000 pólipos) con tan elevado potencial de malignización, que si no se realiza tratamiento quirúrgico prácticamente la totalidad de los pacientes desarrollará CCR antes de los 50 años⁴. Estos pacientes poseen un riesgo elevado adicional de desarrollo de neoplasias extracolónicas, siendo el cáncer duodenal la segunda causa de cáncer en ellos²¹. Otras manifestaciones menos frecuentes son la aparición de tumores desmoides, quistes epidermoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, carcinoma de páncreas, entre otros.

- Poliposis y CCR asociados a MYH: variante atenuada de la poliposis adenomatosa familiar. Aparece como consecuencia de mutaciones en el gen MYH que se hereda de forma autosómica recesiva y presentan un riesgo menor de desarrollo de CCR que en la PAF.

- Síndrome de Turcot: de herencia autosómica recesiva. Presentan como característica principal la aparición de tumores en el sistema nervioso central (gliomas),

mientras que los adenomas en colon quedan relegados en un segundo plano. La tasa de malignización de los adenomas es alta.

- Síndrome de Gardner: presenta un patrón de herencia autosómico dominante con aparición de adenomas colónicos y además asocia el crecimiento de neoplasias en tejidos blandos como osteomas y lipomas. La tasa de malignización de los adenomas es alta.

HAMARTOMAS

- Síndrome de Peutz-Jeghers: de herencia autosómica dominante con aparición de múltiples hamartomas en todo el tracto digestivo, sobre todo en el duodeno, de bajo potencial maligno. Pueden presentar pigmentación oscura buco-labial, perianal y en manos y pies. Además puede asociarse con neoplasias en otras regiones anatómicas como ovario, páncreas, mama o endometrio.

- Poliposis colónica juvenil: herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta, siendo su manifestación por tanto poco frecuente. Se diagnostica generalmente en la infancia y se caracteriza por la aparición de hamartomas rectales con bajo nivel de malignización. Su tratamiento consiste en la resección endoscópica de los hamartomas. En ocasiones, el elevado número de pólipos dificulta la extirpación endoscópica y en estos casos será preciso realizar tratamiento quirúrgico.

- Síndrome de Cowden: herencia autosómica dominante que asocia hamartomas extraintestinales (piel) e intestinales.

POLIPOS SERRADOS

- Síndrome de poliposis serrada (SPS): entidad de reciente aparición, también denominada poliposis hiperplásica y que se caracteriza por la presencia de pólipos hiperplásicos (clasificados actualmente dentro del grupo de PS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como:

- a. 5 o más PS proximales al colon sigmoide, 2 de ellos >10 mm de diámetro,
- b. cualquier número de PS proximales al sigma en sujeto con antecedentes familiares de primer grado de poliposis serrada, o

c. más de 30 PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo del colon.

El 50% de los pacientes con poliposis serrada tiene antecedente familiar de CCR, y por ahora no se ha confirmado un patrón hereditario²¹. Los pacientes con SPS tienen un riesgo incrementado del 15% de desarrollar CCR, aumentando dicho riesgo en caso de presentar PS proximales y displasia de alto grado²¹.

8. SÍNTOMAS

El umbral clínico que presenta el CCR va desde pacientes asintomáticos por completo hasta la aparición de síntomas típicos que dependerán de la localización del tumor dentro del recorrido colónico ó rectal, y de lo avanzada que esté la neoplasia. Los principales síntomas de comienzo son las alteraciones del ritmo intestinal con alternancia de diarrea y estreñimiento, molestias abdominales y rectorragia persistente sin clínica proctálgica.

La sintomatología difiere según el origen del tumor:

- Ciego o colon derecho: la manifestación clínica más típica de esta localización es la anemia ferropénica por pérdida hemática crónica²² con posible manifestación del sangrado en forma de melenas (heces negras, malolientes y pegajosas que contienen sangre digerida). En ocasiones existe masa palpable en fosa ilíaca derecha.
- Colon izquierdo: los pacientes con CCR que asienten en colon izquierdo pueden presentar clínica semejante a cuadros oclusivos o pseudooclusivos con alternancia en el hábito deposicional. Refieren periodos de estreñimiento que se alternan con diarreas (pudiendo ser diarrea por rebosamiento, característica de cuadros oclusivos, especialmente de origen tumoral), acompañado de dolor abdominal, náuseas y vómitos. Si la oclusión del colon izquierdo es completa, presentarán incapacidad para realización de heces y para ventosear. Otra manifestación común de los CCR asentados en el colon izquierdo es la presencia de hematoquecia, es decir, emisión anal de sangre rojo-vinosa de forma aislada o junto con las heces²³.
- Recto: suelen presentar tenesmo rectal (sensación de ocupación anal y necesidad de defecar sin alivio posterior), y ocasionalmente rectorragia con emisión anal de sangre roja acompañando ó no a las heces.

Además la presencia de síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso, hiporexia (disminución del apetito), náuseas, vómitos, deben hacernos sospechar que la enfermedad se encuentra en estadio avanzado.

Los síntomas que presentan un mayor poder predictivo de CCR se engloban dentro de los llamados “síntomas de alarma”. Estos síntomas son los que se presentan con mayor frecuencia en el CCR y su presencia debe hacer sospechar al facultativo del probable origen maligno del cuadro y evitar la demora diagnóstica del mismo. En un meta-análisis²⁴ publicado en julio de 2008 se analizó la sensibilidad y especificidad que podían tener los denominados “síntomas de alarma” con el CCR, con el fin de priorizar su diagnóstico. Los síntomas más destacados en dicho estudio fueron la presencia de sangrado rectal rojo oscuro y de masa palpable.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de sospecha de CCR y precisión diagnóstica individual de cada una de ellas

Síntomas	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Razón de verosimilitud positiva (IC 95%)
Sangrado digestivo bajo	64% (55-73%)	52% (42-63%)	1.32 (1.19-1.47)
Sangrado rojo oscuro	15% (3-34%)	96% (93-98%)	3.83 (2.62-5.61)
Cambio hábito intestinal	41% (23-60%)	69% (58-78%)	1.29 (1.05-1.59)
Diarrea	19% (1-54%)	80% (63-93%)	0.74 (0.34-1.62)
Estreñimiento	12% (0.5-36%)	81% (68-91%)	0.46 (0.17-1.22)
Anemia	17% (5.5-33%)	90% (87-92%)	1.43 (0.75-2.74)
Dolor abdominal	24% (13-37%)	52% (62-72%)	0.72 (0.60-0.88)
Pérdida de peso	22% (14-31%)	89% (81-95%)	1.96 (1.25-3.08)
Masa abdominal palpable	5% (2-9%)	97% (96-98%)	1.47 (0.68-3.19)

Fuente: Teran A, Arias MT, de la Peña J. Cáncer de colon y recto. Medicine. 2012; 11(7):420-30.

9. TÉCNICAS DE DETECCIÓN

Ante la sospecha de CCR es imprescindible la realización de una colonoscopia, que nos permitirá confirmar la presencia de neofomación, tomar biopsias y además identificar otras potenciales lesiones. Se dispone de varias pruebas alternativas a la colonoscopia que se emplearán en diferentes ocasiones. El *gold standard* (patrón oro) es la colonoscopia.

9.1. Detección de sangre oculta en heces

Es el método inicial de cribado y a más extendida por su inocuidad y bajo coste. Su objetivo radica en la detección de pérdidas hemáticas leves e incluso microscópicas. Actualmente se detecta mediante 2 formas: test químico (SOH-Q) o inmunológico (SOH-Q)

Test químico (SOH-Q)

Detecta la presencia de hemoglobina mediante una reacción de peroxidasa. Se coloca una muestra de heces en una tarjeta impregnada con guayacol haciendo que ésta se tiña de azul en presencia de sangre. Además del guayacol hay otros test de detección química que emplean otros reactantes diferentes. El método de detección químico con guayacol es el más utilizado de los test de detección de sangre oculta en heces en Estados Unidos. Hay varios test comercializados: Hemoccult-SENSA[®], Hemoccult[®], Hemoccult-II[®], Hemoccult-R[®].

Se realiza con una periodicidad anual ó bienal y tras ser evaluada por 4 ensayos clínicos aleatorizados mostró reducción de la mortalidad por CCR, estimada en el 16% (riesgo relativo [RR]: 0.84, intervalo de confianza [IC] del 95%; 0.78-0.90)²⁵. Además, uno de dichos ensayos mostró una reducción del 20% en la incidencia de CCR cuando el test de SOH-Q se realiza anualmente (RR: 0.80, IC del 95%; 0.70-0.90)²⁵ y del 17% al realizar el test cada 2 años (RR: 0.83, IC del 95%; 0.73-0.94)²⁵.

Este método de detección parece ser más efectivo en CCR de colon distal que en CCR de colon proximal²⁶.

Ventajas:

- ✓ Método no invasivo
- ✓ No requiere preparación del colon
- ✓ No requiere personal especializado para la interpretación del resultado
- ✓ Ha demostrado efectividad en estudios randomizados

Inconvenientes:

- ✗ Baja sensibilidad para la detección de adenomas avanzados.
- ✗ Baja sensibilidad en la detección de CCR precoz²⁷.
- ✗ Restricción farmacológica y restricción dietética (aunque la restricción de ciertos alimentos previos a la realización de la prueba se ha puesto en entredicho a raíz de un meta-análisis en el que se muestra que no hay mayor tasa de positividad

del test en aquellos pacientes que no realizaron dieta restrictiva con respecto a los que sí la hicieron²⁸.

La positividad del test obliga a la realización de una colonoscopia.

Test inmunológico (SOH-I)

El test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces es más sensible y también más específico que el SOH-Q. Detecta globina humana mediante anticuerpos específicos, sin que aparezcan falsos positivos por presencia de peroxidasas en las heces. Según el test la medición puede ser cualitativa ó cuantitativa. El primero de ellos consta de tiras reactivas impregnadas con anticuerpos contra la hemoglobina (Hb). En los test cuantitativos se detectan cantidades de hemoglobina fecal de entre 7 y 15 veces inferiores a las cantidades detectadas por los test SOH-Q²⁷. Los test de SOH-I más empleados en la actualidad para el cribado de CCR son:

- Test de aglutinación en látex: OC-Sensor[®], OC-Micro[®], FOB-Gold[®] son algunos ejemplos de estos test comercializados.
- Test de aglutinación con partículas de gelatina magnetizada: como por ejemplo Magstream 1000[®].

El gran avance de estos test radica en el aumento de la sensibilidad en cuanto a la detección de adenomas avanzados y de CCR²⁷. La detección y cuantificación de la mínima concentración de hemoglobina humana presente en la muestra fecal del individuo (detecta entre 20 y 150 µg de Hb humana por gramo de heces²⁷) permite optimizar el punto de corte para indicar la necesidad de realizar una colonoscopia.

El cribado para CCR debe ser muy sensible para evitar al máximo posible la pérdida de individuos portadores. Gracias a los métodos de detección de SOH-I, el punto de corte para considerar el test positivo puede disminuirse (debido a la capacidad de cuantificación de la Hb humana en heces, y a su detección en cantidades muy pequeñas), aumentando por tanto la sensibilidad de la prueba asumiendo una pérdida proporcional de especificidad.

Tabla 5. Límite de detección de Hb humana en heces según método de detección de sangre oculta en heces

Método	Límite de detección (µg de Hb/g de heces)
SOH-Q	
Hemoccult-II [®]	600
Hemoccult-SENSA [®]	300
SOH-I CUALITATIVO	
Clearview Ultra-FOB [®]	50
SOH-I CUANTITATIVO	
OC-Sensor [®] , OC-Micro [®]	20-2000
MagStream 1000 [®]	100-200

Fuente: Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal?. Gastroenterol Hepatol. 2009;32(8):565-576.

Ventajas del test de SOH-I frente al test de SOH-Q:

- ✓ Los test de SOH-I no precisan restricciones dietéticas ni farmacológicas.
- ✓ Los test SOH-I detectan concentraciones inferiores de Hb humana fecal, proporcionando mayor sensibilidad no sólo en la detección de neoplasia (CCR), sino también de sus lesiones precursoras como son los adenomas avanzados.
- ✓ La tasa de detección de CCR de los test de SOH-I es de 2 a 4 veces superior²⁷ que la de los test de SOH-Q.
- ✓ El proceso de recogida de la muestra de heces para realización del test de SOH es más sencillo en el caso de los test inmunológicos frente a los químicos.

Por ello los test de SOH-I son actualmente, el método de elección cuando se realiza cribado poblacional de CCR mediante test de SOH anual ó bienal.

ADN fecal

La prueba de detección de ADN en heces es un método relativamente nuevo cuyo objetivo es la detección de mutaciones en el ADN. Las células de lesiones cancerosas y precancerosas como son el CCR y los pólipos adenomatosos, presentan mutaciones en su ADN que se eliminan con las heces y pueden ser detectadas. Actualmente se dispone de un test comercializado denominado Cologuard[®] que detecta

mutaciones de ADN en heces y también hemoglobina fecal. No hay diferencias en cuanto al resultado de la prueba según el estadio o la localización en el colon de la lesión.

La sensibilidad para detectar CCR es de 92.3%, frente al 73.8% obtenido con los test de SOH-I²⁶. Sin embargo la especificidad de Cologuard® para detectar CCR es menor que con los test de SOH-I (86.6% y 94.9% respectivamente)²⁶.

El test de ADN fecal se aprobó en Estados Unidos como método de screening en la población general en agosto de 2014²⁶. Aún no están bien establecidos los rangos temporales de seguimiento, aceptándose por ahora la realización del mismo cada 3 años en caso de sujetos asintomáticos con edades comprendidas entre los 50 y los 84 años y con riesgo medio para CCR. En caso de que la prueba sea positiva se deberá realizar una colonoscopia.

9.2. Imaginología de colon

Enema de bario de doble contraste

Consiste en la introducción de sulfato de bario y aire en el colon a través de un enema rectal con el fin de delinear el revestimiento colónico y rectal pudiendo detectar algunos CCR y pólipos grandes. Sin embargo, el US Preventive Services Task Force (Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU) no lo recomienda desde 2016 como método de cribado para el CCR²⁶.

Colonografía por Tomografía Computarizada (CTC)

También denominada colonoscopia virtual. El procedimiento de la prueba se lleva a cabo mediante la realización de múltiples y finos cortes de TC que posteriormente reconstruye un ordenador en 2 y 3 dimensiones.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad de la prueba aún no hay ensayos controlados para screening de CCR por lo que los datos de efectividad de la prueba son los obtenidos de algunos estudios. La sensibilidad hallada para la detección de CCR y de adenomas grandes (≥ 10 mm) presenta un rango de 67 a 94%, y una especificidad del 96 al 98%²⁶. La sensibilidad es menor aún cuando se trata de pólipos de menor tamaño (6-9mm). Por lo que, la eficacia en la detección de pólipos con CTC es bastante controvertida y presenta gran variabilidad entre los diferentes estudios presentes hasta la fecha.

Los expertos recomiendan realización de colonoscopia virtual cada 5 años, y aunque la dosis de radiación no sea elevada puede ser acumulativa y aumentar el riesgo de cáncer²⁹.

Se estima que en el cribado de la población de riesgo medio entre 50 y 75 años realizado con CTC cada 5 años se obtendrían unos resultados basados en años de vida ganados similares a los obtenidos con el cribado de colonoscopia cada 10 años^{26,30}.

Ventajas de la colonoscopia virtual

- ✓ Procedimiento no invasivo
- ✓ No requiere preparación colónica
- ✓ No precisa sedación, por lo que el paciente puede hacer cualquier actividad tras la prueba como volver al trabajo o conducir.
- ✓ Visualización de todo el colon
- ✓ Detección de adenomas grandes

Inconvenientes

- ✗ En caso de hallazgos anómalos requiere realización de colonoscopia
- ✗ No visualización de adenomas planos
- ✗ Aumento de la radiación abdominal acumulada

Un punto a tener en cuenta para la CTC es la detección de lesiones extracolónicas, sin poder afirmar aún si estos hallazgos representarían una ventaja o un inconveniente, pues la mayoría representan hallazgos casuales silentes en ese momento y que supondrían un sobre-diagnóstico.

9.3. Visualización directa de colon

Rectosigmoidoscopia flexible

La rectosigmoidoscopia flexible es capaz de explorar la mucosa rectal y colónica hasta 60 cm, es decir, hasta ángulo esplénico. Un estudio demuestra que el 66.3% de las lesiones colónicas en hombres son detectadas por sigmoidoscopia. Sin embargo en mujeres, en las que el número de lesiones en colon derecho son mayores, demostró que la sigmoidoscopia tan sólo detecta el 35.2% de las neoplasias avanzadas³¹. En algunos casos las neoformaciones en colon derecho van acompañadas de la presencia de pólipos en colon izquierdo, de forma que si tras una sigmoidoscopia en la que se objetivan

pólipos en colon izquierdo, posteriormente se realiza una colonoscopia, el porcentaje de neoplasia avanzada detectada en mujeres asciende a un 55%²⁶.

Un meta-análisis basado en 5 ensayos clínicos aleatorizados (total de 410000 sujetos) demostró que la sigmoidoscopia flexible como método de cribado del CCR reduce la incidencia de CCR un 32% y la mortalidad por CCR un 59% en la población de riesgo medio, en comparación con la no realización de cribado en esa misma población²⁶.

La mayor limitación que presenta la sigmoidoscopia es que no se evalúa la mucosa colónica por completo, pudiendo no detectar lesiones malignas o premalignas en colon derecho. Además la presencia de pólipos en colon izquierdo detectados mediante sigmoidoscopia obligará a la realización de una colonoscopia completa.

Colonoscopia

La colonoscopia representa actualmente la mejor técnica para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades del intestino grueso, para la prevención del cáncer de colon y para el tratamiento de lesiones mucosas colónicas. The American College of Gastroenterology recomienda la colonoscopia como principal método de cribado incluso en la población de riesgo medio³², sin embargo hay países en los que se opta por el test de SOH-I y sigmoidoscopia, reservando la colonoscopia para la población de riesgo alto. La colonoscopia posee la tasa de mayor sensibilidad de las técnicas de cribado para CCR y, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que la colonoscopia periódica reduzca la mortalidad por CCR, sí se han publicado numerosos estudios observacionales que lo demuestran. El National Polyp Study (NPS) demostró que en 2602 pacientes en los que todos los pólipos hallados en la colonoscopia fueron extirpados, el riesgo de desarrollar neoplasia colorrectal avanzada se redujo en un 76-90% comparado con pacientes incluidos en otros estudios a los que no se les extirparon los pólipos o en comparación con el resto de la población general³³. Además, tras 16 años de seguimiento de la población empleada para el NPS se objetivó la reducción de la mortalidad por CCR en un 53% en pacientes en los que se extirparon los adenomas hallados en comparación con la población general³⁴.

La sensibilidad de la colonoscopia para detectar adenomas a partir de 6 mm varía desde el 75% (IC 95%; 63-85%) al 93% (IC 95%; 88-96%)²⁶. La colonoscopia muestra un error en la detección de adenomas del 2% en caso de adenomas ≥ 10 mm, del 13% en caso de adenomas de 5 a 10 mm, y del 25% para adenomas < 5 mm. El error

total de la colonoscopia en la no detección de adenomas de cualquier tamaño es del 22%²⁶. Estos errores en la no detección de ciertos adenomas radica además del tamaño, en la localización, de forma que puede pasar desapercibido si se sitúa tras un pliegue, o en los primeros 10 cm del margen anal.

La reducción de la mortalidad por CCR es mayor con la colonoscopia (RR 0.32, IC 95%; 0.24-0.45) que con la rectosigmoidoscopia²⁶.

Si la colonoscopia es negativa, se repetirá como método de cribado a los 10 años, pudiendo adelantarse en caso de presentar signos y/o síntomas de CCR. Si en esos 10 años no se presenta ninguna incidencia no es necesario acortar ese tiempo ni realizar cualquier otra prueba como método de cribado para el CCR.

Ventajas

- ✓ Representa actualmente el *gold standard* (patrón de oro) para la detección de adenomas avanzados y CRC.
- ✓ Es diagnóstica y terapéutica permitiendo la valoración del aspecto de la mucosa colónica, la toma de biopsias y la escisión de lesiones premalignas.

Inconvenientes

- ✗ Requiere equipamiento especializado, no solo del material que se precise para su realización sino también de un endoscopista experimentado y un enfermero entrenado para realización de pruebas endoscópicas.
- ✗ Mayor coste que la prueba de detección de la SOH.
- ✗ Requiere que el paciente realice una limpieza colónica exhaustiva previamente a la prueba.
- ✗ Se emplea sedación (salvo en casos específicos), por lo que se deben tener en cuenta las posibles complicaciones derivadas de la misma.
- ✗ La colonoscopia es una prueba invasiva, y por ello no se debe olvidar la posibilidad de que se produzcan complicaciones relativamente graves como la perforación y/o la hemorragia.

El riesgo asociado a la realización de colonoscopia es mayor que el de la sigmoidoscopia. La tasa de complicaciones mayores como perforación y/o hemorragia es de 1/1000 colonoscopias²⁶. El riesgo de perforación aumenta en pacientes con comorbilidades, edad avanzada, realización de polipsectomía, realización de la técnica por endoscopistas menos experimentados.

Cápsula endoscópica

Introducción de una cápsula similar a un comprimido compuesta por dos cámaras que van realizando fotografías a lo largo de todo el tracto intestinal hasta ser expulsada y son transmitidas posteriormente a un ordenador para su visualización y lectura. Podría presentar una alternativa a la colonoscopia en el cribado de CCR, con un elevado valor predictivo negativo, y una sensibilidad diagnóstica en la detección de pólipos ≥ 6 mm del 89%³⁵. Además presenta ciertas ventajas con respecto a la colonoscopia como es la visualización directa de la mucosa colónica sin necesidad de sedación, ni insuflación de aire, además de tener una mayor aceptación por parte de la población general que la colonoscopia, pudiendo aumentar la adherencia a los programas de cribado. Sin embargo, el elevado coste representa una gran limitación para su empleo como método de cribado, además de los datos por ahora inconsistentes de los estudios realizados en este aspecto. Actualmente, representa una posible alternativa a la colonoscopia como método de cribado en pacientes en los que es imposible la realización de la misma³⁰.

9.4. Marcadores sanguíneos

La eficacia de los marcadores plasmáticos y serológicos (como Septin-9 o Seven-gene biomarker test) en el cribado de cáncer colorrectal es reducida, por ello no se recomienda como estrategia de primera línea.

9.5. Técnicas diagnósticas en investigación

Su indicación en el cribado de CCR está aún por determinar.

Cromoendoscopia

El empleo de un pigmento (azul de metileno) tiñe la mucosa anormal que difícilmente es visualizada a simple vista en la colonoscopia, permitiendo la toma de biopsias de zonas de mucosa teñidas y por tanto sospechosas de malignidad.

Endoscopia de magnificación

Permite al endoscopista aumentar la imagen de 80 a 100 veces más, lo cual permite visualizar mejor ciertos detalles en la mucosa que podrían pasar por alto.

Narrow Band Imaging (NBI)

Permite una mejor visualización de los vasos sanguíneos valorando posibles cambios producidos en la red vascular de lesiones superficiales.

11. CCR FAMILIAR

En el desarrollo del cáncer colorrectal intervienen factores ambientales y genéticos. En el caso del CCR esporádico los factores de riesgo ambientales (tabaco, alcohol, consumo de carne roja y/o procesada, obesidad...) desempeñan un papel primordial aumentando el riesgo de aparición de CCR. Sin embargo, en el CCR familiar el riesgo mayor lo aporta la acumulación genética en generaciones sucesivas, apareciendo más de un caso en la familia sin que siga un patrón de herencia definido. Existen múltiples variantes alélicas, la mayoría desconocidas y cada una ligada a un riesgo bajo-moderado de desarrollo de CCR, pero que en su conjunto favorecen su desarrollo (presencia de alelos más comunes y de menor penetrancia)³⁶. Un 5-11% de la población mayor de 45 años reconoce tener al menos un familiar de primer grado diagnosticado de CCR³⁰. Según el estudio EPICOLON el CCR familiar supone hasta un 30% de los CCR diagnosticados en España³⁷.

11.1. Factores de riesgo

De los factores de riesgo relacionados con la aparición de CCR, la historia familiar es el más poderoso después de la edad. Un caso de CCR en la familia aumenta el riesgo de aparición de CCR en sus familiares en 2-3 veces más que en el resto de la población general, y además adelanta la edad de presentación con respecto al caso índice³⁰.

Las principales variables para el CCR familiar son:

- Edad del caso índice
- Proximidad de parentesco
- Número de familiares afectos

En cuanto a la **edad**, la probabilidad de padecer CCR en los familiares es mayor cuanto menor sea la edad del caso índice. Si el caso índice es diagnosticado con 45-55 años, el riesgo de que uno de sus familiares desarrolle CCR aumenta por 3 veces. Este

riesgo aumenta hasta cuatro veces en caso de que el caso índice sea diagnosticado con menos de 45 años³⁶.

Tabla 6. Riesgo de padecer CCR según la edad de diagnóstico del caso índice

Edad caso índice	RR (IC 95%)
< 60 años	2.60 (1.50 – 4.60)
< 50 años	3.55 (1.84 – 6.83)

Fuente: Puente-Gutiérrez JJ. Cribado en el cáncer colorrectal familiar. RAPD. 2015; 36(1):29-42.

Disponible en: https://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol36_n1/03.

La edad de presentación de CCR en familiares disminuye en caso de que haya un familiar afecto de CCR en la familia. De hecho, una persona de la población general sin antecedentes familiares de CCR con 50 años, tiene el mismo riesgo de padecer CCR que una persona con 40 años y un familiar diagnosticado de CCR^{30,36}. Además, paradójicamente el riesgo relativo de aparición de CCR en familiares disminuye conforme aumenta la edad, siendo la edad de mayor riesgo para el desarrollo de CCR familiar los 40 años. Aunque la incidencia global de CCR aumente con la edad, el riesgo relativo de CCR en familiares decrece con la edad. Por ello, el cribado de CCR familiar actualmente tiende a iniciarse a los 40 años, es decir, 10 años antes que en la población general. El meta-análisis de Baglietto³⁸ analiza en profundidad el riesgo de padecer CCR familiar según la edad del sujeto a estudio, y en el que se aprecia el descenso del riesgo a medida que aumenta la edad.

Tabla 7. Riesgo de padecer CCR familiar según la edad de los familiares del caso índice

Edad	RR (IC 95%)
40 años y al menos 1 familiar con CCR	3.73 (2.71 – 5.14)
50 años y al menos 1 familiar con CCR	2.81 (2.16 – 3.66)
60 años y al menos 1 familiar con CCR	2.11 (1.64 – 2.71)
70 años y al menos 1 familiar con CCR	1.59 (1.20 – 2.10)

Adaptado de: Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition on family history: meta-analysis for colorectal cancer. J Clin Epidemiol. 2006; 59(2):114-124.

En cuanto al **grado de parentesco**, se divide en:

- Familiares de primer grado (FPG): padres, hermanos, hijos.
- Familiares de segundo grado: abuelos, tíos, sobrinos.
- Familiares de tercer grado: bisabuelos, primos.

La probabilidad de padecer CCR familiar aumenta cuanto mayor es la proximidad del parentesco. Así, los familiares de primer grado del caso índice poseen el riesgo máximo en este aspecto, con un RR de 2.26 (IC 95%; 1.86-2.73)³⁸ con respecto a la población general. En los dos meta-análisis^{38,39} publicados más relevantes en los que se estima el riesgo de CCR que posee un sujeto según su historia familiar, se estudió también el riesgo relativo que adquiere un hermano del caso índice y se compara con el riesgo que adquiere al menos uno de los progenitores. Y, aunque parece ser que el riesgo para un hermano es mayor que el riesgo para uno de los progenitores, los resultados finalmente no fueron significativos (Tabla 8). La etiología de esta diferencia entre el riesgo por ser hermano o progenitor del caso índice diagnosticado de CCR es aún desconocida, y serán precisos más estudios que puedan esclarecerla. El meta-análisis de Butterworth recoge el riesgo relativo que poseen los familiares de segundo grado con respecto a la población general, obteniendo un RR de 1.73 (IC 95%; 1.02-2.94)³⁹.

En cuanto al **número de familiares afectados**, la probabilidad de padecer CCR aumenta cuantos más casos de CCR haya en la familia. De forma que, el riesgo relativo aumenta de 2.03 (IC 95%; 1.66-2.49)³⁸ y 1.85 (IC95%; 1.54-2.22)³⁹ en caso de tener 1 familiar de primer grado afectado, a 3.95 (IC 95%; 2.49-6.26)³⁸ y 3.97 (IC 95%; 2.60-6.06)³⁹ en caso de tener 2 ó mas familiares de primer grado con CCR (Tabla 8)

Tabla 8. Riesgo de CCR familiar según parentesco y nº familiares afectados

Grado de parentesco y número de familiares	Baglietto RR (IC 95%)	Butterworth RR (IC 95%)
Un FPG* afecto CCR**	2.03 (1.66 – 2.49)	1.85 (1.54-2.22)
Uno o más FPG afectos de CCR	2.26 (1.86 – 2.73)	2.24 (2.06-2.43)
Uno o más progenitores afectos de CCR	2.15 (1.74 – 2.65)	2.07 (1.83-2.34)
Uno ó más hermanos afectos de CCR	2.52 (2.01 – 3.15)	2.79 (2.36-3.29)
Dos o más FPG afectos de CCR	3.95 (2.49 – 6.26)	3.97 (2.60-6.06)
Tres o más FPG afectos de CCR	-	8.52 (5.85-12.41)

Grado de parentesco y número de familiares	Baglietto RR (IC 95%)	Butterworth RR (IC 95%)
Uno o más familiares de segundo grado	-	1.73 (1.02 – 2.94)

*FPG: Familiar de primer grado

**CCR: Cáncer colorrectal

Fuente: Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Gastroenterol Hepatol. 2009; 32(10): 717.e1-717.e58.

En cuanto a la localización del CCR, tanto el meta-análisis de Baglietto como el de Butterworth muestran que el riesgo de CCR familiar es superior en el caso del cáncer de colon que en el de recto⁴⁰.

Parece ser que los individuos con historia familiar de adenoma colorrectal pueden tener también un riesgo incrementado de CCR⁴⁰, pero por ahora se precisan más estudios que confirmen este dato y que deberá tenerse en cuenta en un futuro para posibles cambios en el cribado de CCR familiar.

11.2. Estrategia de cribado actual

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró en 1968 una serie de principios a tener en cuenta para la elaboración de un programa de cribado⁴¹. El cáncer colorrectal es una de las enfermedades que cumple dichas premisas que se exponen a continuación:

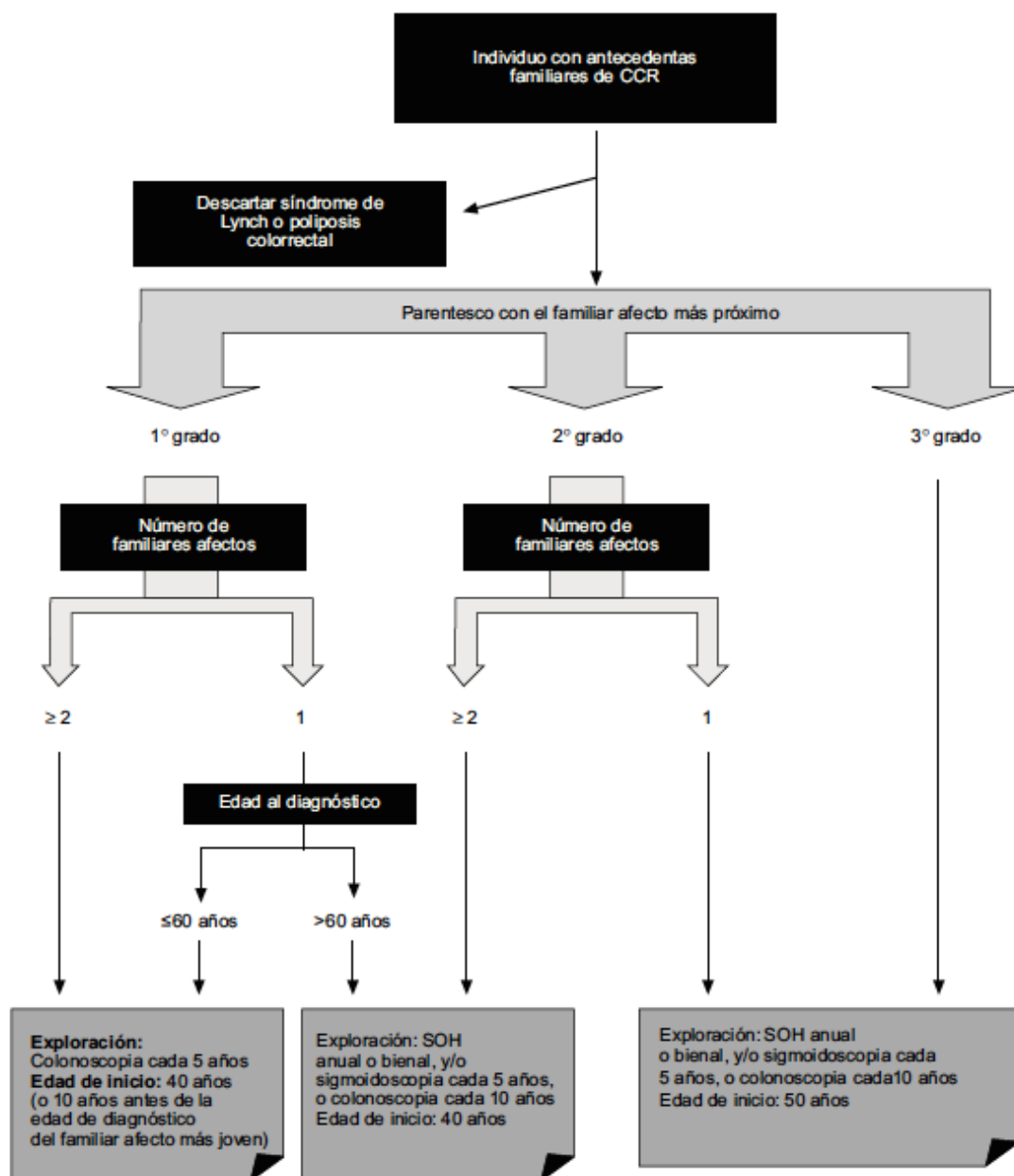
- La enfermedad debe ser un problema de salud pública relevante (elevada incidencia y morbimortalidad).
- Se dispone de un conocimiento suficiente de la historia natural de la enfermedad, existiendo una lesión latente o un estadio inicial identificables en ausencia de síntomas.
- Existe un tratamiento efectivo para los pacientes con la enfermedad, el cual, aplicado precozmente, consigue mejorar el pronóstico.
- Existe un test aplicable capaz de detectar el estadio inicial o la lesión latente en la población de riesgo, válido y razonablemente seguro.
- El test debe ser fácilmente aceptado por la población.
- Existe consenso acerca de cuál es la población de riesgo.
- El programa de cribado debe ser un proceso continuo y no un proyecto que se realice una sola vez.

- Existe evidencia científica que demuestre que la supervivencia mejora en el grupo de cribado, preferiblemente mediante un ensayo clínico aleatorizado.
- El coste total del programa está equilibrado económicamente con el gasto sanitario global del sistema de salud.

Diversas guías de cribado de CCR se han ido estableciendo según el riesgo de desarrollo de CCR que exista en la población a estudio. En España, nuestra estrategia de cribado actual para el CCR familiar (figura 4) fue elaborada y consensuada por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano en su guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal³⁶.

En la población de riesgo medio (sujetos de entre 50 y 69 años asintomáticos y sin antecedentes personales ni familiares de CCR) el cribado se inicia a los 50 años. Sin embargo, en la población de riesgo alto (en la cual se encuentra en CCR familiar) el cribado se inicia a los 40 años o 10 años antes que la edad de diagnóstico del caso índice de la familia (lo primero que ocurra). Debemos tener en cuenta que la edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CCR, y posteriormente lo es la historia familiar, de forma que como se expuso anteriormente (apartado 11.1) el riesgo para el desarrollo de CCR en un FPG con 40 años es el mismo que una persona sin antecedentes familiares con 50 años.

Figura 4. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar



Fuente: Adán L, Álvarez-Castro A, Castells A. Aproximación al cáncer colorrectal familiar. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(9):652–659.

En cuanto al coste que supone el programa de cribado familiar de CCR, un estudio realizado por Ladabaum y cols⁴² compara el coste-efectividad que supone la implementación de un programa de cribado familiar en la población susceptible de CCR familiar frente a no hacer nada. Para ello asumió una población diana de 49925 individuos de entre 40 y 75 años con antecedentes familiares de CCR y que al menos fuera un familiar de primer grado (un 8% de la población censada). Según este modelo,

la introducción de un programa de cribado reduciría la incidencia de CCR entre un 72 y un 77%. A pesar de que la demanda de colonoscopias aumentaría notablemente, el cribado resultó ser un ahorro económico con respecto a no hacer nada, y además un coste-efectividad de entre 123 y 132 años de vida ganados por cada 1000 familiares cribados³⁰.

11.3. Hallazgos colonoscópicos

Diferentes estudios analizan los resultados obtenidos de la realización de colonoscopias a familiares de pacientes con cáncer colorrectal desde diferentes perspectivas, otros trabajos emparejan las diferentes variables recogidas con la prevalencia de neoplasia avanzada, y hay otras publicaciones en las que se compara la colonoscopia como método *gold standard* con otros métodos aprobados para el cribado de CCR de menor coste. Son, por tanto, numerosos los estudios dirigidos a una enfermedad con una gran tasa de incidencia y mortalidad, y que, con el diseño de un programa de cribado completo, eficaz y accesible a la población, puede evitarse un gran número de casos.

Se exponen a continuación algunos ejemplos de interés de estudios en los que se analiza la prevalencia de neoplasia avanzada en familiares de pacientes diagnosticados de CCR.

✚ Pariente et al. publicaron en 1998 un estudio realizado a familiares de primer grado de 195 pacientes diagnosticados de CCR⁴³, obteniendo una cohorte final de 476 sujetos de entre 40 y 74 años, aceptando la colonoscopia 185 sujetos. El grupo control fue seleccionado de sujetos entre 40 y 70 años a los que se le realizó una colonoscopia en el mismo periodo pero sin antecedentes familiares o personales de CCR, ni de pólipos ni de enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Cada individuo a estudio se emparejó con 2 controles por edad (± 3 años), sexo, síntomas y centro, obteniendo un grupo control de 370 individuos. El porcentaje de neoplasia avanzada obtenido fue de 10.8% en el grupo de casos donde el 7.6% correspondía a adenomas avanzados y el 3.2% a carcinoma invasor, y en el grupo control el porcentaje de neoplasia avanzada fue de 4.9% en el que ninguno corresponde a carcinoma invasor (ver tabla 9).

✚ El grupo EPICOLON publicó en 2007 los datos de una investigación llevada a cabo en familiares de primer grado de pacientes con CCR cuyo objetivo fue evaluar la tasa de adherencia a la colonoscopia y describir las lesiones halladas⁴⁴. En el 8.4% de las colonoscopias se encontró neoplasia avanzada.

✚ En Tenerife, un artículo publicado en 2009 compara la efectividad del test de SOH-I con respecto a la colonoscopia en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de CCR⁴⁵. Con una cohorte final de 116 sujetos a los que se les realiza un test SOH-I y colonoscopia (independientemente del resultado obtenido en el test de SOH) se concluyó que la colonoscopia detectó adenomas en el 42% de los casos, en los que el 32% eran adenomas no avanzados y el 10% eran avanzados.

✚ Un estudio realizado en el Hospital Alto Guadalquivir de Andújar por Puente-Gutiérrez publicado en 2011, expone los hallazgos obtenidos tras la realización de una colonoscopia a FPG de pacientes recién diagnosticados de CCR³⁰. Para ello se inició una búsqueda activa de familiares tras diagnosticar un caso de CCR, se les informó del riesgo que tienen de desarrollar CCR y se les invitó a acudir a la consulta para elaborar el árbol genealógico familiar y estratificar el riesgo. A los FPG que cumplían los criterios de cribado de CCR familiar se les informó de la necesidad de adhesión al mismo mediante la realización de una colonoscopia. De los 618 FPG susceptibles de iniciar el programa de cribado (quedaron excluidas personas mayores de 75 años, sintomáticas y aquellas con antecedentes personales de adenomas y CCR), aceptaron la realización de colonoscopia 263 individuos (46.3%). En el 21.3% de los casos se halló neoplasia avanzada, de los cuales el 19.4% correspondían con adenoma avanzado, y el 1.9% era carcinoma invasor (ver tabla 9).

✚ En 2014, se publicó una investigación llevada a cabo por Quintero et al⁴⁶ en la que se analizaron tanto la equivalencia de las pruebas de detección de SOH-I y la colonoscopia en el cribado de CCR familiar, como los hallazgos obtenidos de las diferentes pruebas, se objetivó una prevalencia de neoplasia avanzada de 5.6%.

✚ Otro estudio llevado a cabo esta vez en León (España), describe los hallazgos obtenidos en las colonoscopias realizadas a pacientes con antecedentes familiares de CCR⁴⁷. Se realizó un estudio retrospectivo revisando las colonoscopias realizadas en

pacientes con antecedentes familiares de CCR desde abril 2000 hasta enero de 2012. Los datos fueron analizados de un total de 3792 colonoscopias, hallando neoplasia avanzada en el 9.3% del total, correspondiendo el 7.8% a adenoma avanzado y el 1.5% a carcinoma invasor.

Tabla 9. Prevalencia de neoplasia avanzada en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal recogida en diferentes estudios

Artículo publicado	Adenoma avanzado* (%)	Cáncer invasor (%)	Global neoplasia avanzada** (%)	n
Pariente et al ⁴³ (1998)	7.6	3.2	10.8	185
Bujanda et al ⁴⁴ (2007)	4.7	3.7	8.4	107
Gimeno-García et al ⁴⁵ (2009)	10.3	0.0	10.3	116
Puente et al ³⁰ (2011)	19.4	1.9	21.3	263
Quintero et al ⁴⁶ (2014)	5	0.6	5.6	782
Álvarez-Cuenllas et al ⁴⁷ (2015)	7.8	1.5	9.3	3792

*Adenoma avanzado definido como cualquier adenoma de tamaño mayor o igual a 10mm y/o con componente vellosos (>25%) y/o displasia de alto grado.

**Neoplasia avanzada definida como adenoma avanzado o cáncer.

Fuente: Adaptada de Puente-Gutiérrez JJ. Cribado en el cáncer colorectal familiar. RAPD [Internet]. 2015;36(1):29-42. Disponible en: https://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol36_n1/03.

11.4. Nuevos avances en el cribado del CCR

El *gold standard* en el diagnóstico del CCR es la colonoscopia. Sin embargo esto no quiere decir que sea el método perfecto, ya que los datos hallados en los diferentes estudios realizados alertan de unas cifras de aceptación por parte de la sociedad extremadamente bajas (menos del 40% de la población susceptible de cribaje por CCR familiar accede finalmente a la realización de una colonoscopia^{44,48}). Existen además otras limitaciones como la necesidad de personal entrenado, aumento de la sobrecarga de trabajo, complicaciones derivadas del procedimiento y el elevado coste con respecto a otras técnicas de cribado. Por ello, actualmente se están llevando a cabo diversos estudios y están abiertas algunas líneas de investigación (por ejemplo en España estudios derivados del proyecto EPICOLON y COLONPREV⁴⁹) en las que se comparan otros métodos de detección de CCR (como por ejemplo los test de sangre oculta en heces) con respecto a la colonoscopia.

El estudio más ambicioso actualmente en nuestro país es el proyecto COLONPREV, que compara el test de SOH-I bianual frente a la colonoscopia para el cribado de CCR en la población de riesgo intermedio (primer análisis de datos

concluido, fecha prevista para la finalización de la segunda vuelta en noviembre de 2021). Este mismo estudio pero aplicado a la población de riesgo alto (FPG de pacientes con CCR) es el estudio COLONFAM. Derivado del proyecto COLONPREV surgen otros muchos estudios anidados, como por ejemplo la comparación de la precisión diagnóstica del test de SOH-I en individuos con riesgo medio de CCR e individuos con riesgo familiar, actualmente en fase de redacción. Otro estudio español, actualmente en fase de inclusión de pacientes pretende comparar la adherencia al cribado del test de SOH-I anual y a la colonoscopia en FPG de pacientes con CCR. Similar al estudio COLONPREV es el estudio CONFIRM que se está llevando a cabo en EEUU (fecha prevista de finalización en septiembre de 2027). Y en algunos países del norte de Europa también está en proceso el estudio NordICC, en el que se evalúa la precisión diagnóstica de la colonoscopia en el cribado de CCR.

Los datos de algunos de estos estudios resultan esperanzadores, con una sensibilidad por parte de los test de SOH-I en la detección de adenomas avanzados del 83% en algunos estudios⁴⁵. Sin embargo, es preciso tomar con cautela estos resultados, pues el gran inconveniente de las pruebas de detección de sangre oculta en heces radica en la pobre sensibilidad que poseen para la detección de adenomas no avanzados, que aunque no sean considerados neoplásicos sí son lesiones con elevado potencial de malignización y transformación en un futuro CCR. Concienciar a la población (sobre todo a aquella con mayor riesgo de desarrollar un CCR) de la importancia de iniciar el cribado y de la necesidad de realizarse una colonoscopia siempre y cuando continúe siendo el *gold standard* para esta enfermedad. Desde el rol de médico quizás nuestro papel, a partir de ahora, sea proporcionar mayor información a la población sobre el riesgo de tener un familiar con CCR

12. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A tenor de todo lo expuesto hasta ahora, podemos decir que el cáncer colorrectal es el cáncer más frecuente en España y representa la segunda causa de muerte por neoplasia. De los 3 tipos de CCR (esporádico, hereditario y familiar) en los que se diferencia actualmente, el CCR familiar es el que ocupa este proyecto de investigación, ya que poseemos una herramienta muy potente para evitar el mayor número de casos posibles de CCR como es el cribado, pero debemos ser conscientes de los límites de éste y de la población a la que va dirigido. El cribado en familiares de pacientes

diagnosticados de CCR va encaminado a la búsqueda exhaustiva de lesiones premalignas en una población con un riesgo elevado de desarrollar un CCR, con el fin de extirparlas y eliminar la probabilidad de que dicha lesión degenera y se desarrolle un tumor. La única herramienta que nos permite realizar diagnóstico y tratamiento de ciertas lesiones como los adenomas es la colonoscopia, permitiendo la visualización directa de las lesiones, pudiendo describirlas, observar el aspecto, sospechar la posible degeneración que posean y es por ello que es considerada actualmente como la herramienta idónea de cribado porque aúne diagnóstico y tratamiento a la vez.

Detectar una lesión preneoplásica a tiempo, representa prácticamente el ganar una batalla, antepoñernos a un desenlace fatal y cambiarlo. La prevalencia de lesiones preneoplásicas halladas en familiares de pacientes diagnosticados de CCR se sitúa en torno a un 20%^{46,50}. Sin embargo, en algunos casos en los que los pacientes se someten a cribado se hallan lesiones que ya son consideradas neoplásicas, planteándonos a nosotros mismos si quizás ya es tarde, y si esa lesión debíamos de haberla detectado antes. Es importante por ello, esforzarnos en estudiar a la población, crear programas de cribado en los que se consigan unas tasas de adherencia al programa cercanas al 100%, algo que por ahora dista bastante de la realidad. Para poder mejorar un sistema que en principio parece perfecto, pero que a posteriori se ha comprobado que no lo es, debemos analizar en la medida de lo posible las lesiones colónicas que podemos hallar en nuestra población diana. Este proyecto de investigación pretende estudiar aquellas lesiones preneoplásicas y neoplásicas que se hallan en los familiares de CCR que acceden a realizarse una colonoscopia como método inicial de cribado de cáncer colorrectal familiar. Una vez recopilados y analizados los datos, se compararán con el resto de datos publicados en estudios similares, comprobando si los resultados extraídos de los familiares de pacientes diagnosticados de CCR en la población de Jaén son equiparables con otros resultados publicados.

13. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

La pregunta principal de este estudio de investigación sería:

- ¿Cuáles son las características de los pacientes incluidos en un programa de cribado en familiares de pacientes con CCR en la provincia de Jaén?

En virtud de ello también podríamos plantearnos cuestiones como:

- ¿Cuál es la tasa de lesiones neoplásicas y preneoplásicas en sujetos a los que se les ha realizado una colonoscopia por cribado de CCR familiar?
- ¿En cuántos sujetos a los que se les ha realizado una colonoscopia por cribado de CCR familiar se han diagnosticado lesiones neoplásicas? ¿Y preneoplásicas?
- ¿Qué características socio-demográficas y qué hábitos de vida poseen las personas en las que se han hallado lesiones colónicas preneoplásicas o neoplásicas tras realización de una colonoscopia por cribado de CCR familiar?
- ¿En qué localización anatómica del colon son más prevalentes las lesiones neoplásicas en la muestra de sujetos a estudio? Y las lesiones preneoplásicas, ¿en qué zona colónica se hallan con mayor frecuencia?
- ¿Qué histología presentan con mayor frecuencia los adenomas hallados en la muestra de sujetos a estudio?
- Los resultados obtenidos de las colonoscopias realizadas en el complejo hospitalario de Jaén en familiares de pacientes diagnosticados de CCR, ¿se asemejan a los resultados de estudios similares llevados a cabo en otros hospitales?
- Según el cribado actual, los familiares de pacientes diagnosticados de CCR deberán repetirse la colonoscopia 5 años después de haberse realizado la primera colonoscopia, ¿qué lesiones colónicas se han desarrollado o no, en 5 años?

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de un programa de cribado en familiares de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la tasa de pacientes con lesiones pre-tumorales (adenomas) o tumorales (neoplasias) incluidos en el programa de cribado de CCR.
- Analizar las características socio-demográficas (edad, sexo, grado de parentesco) y hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol) de los pacientes en los que se identifican lesiones
- Determinar las principales zonas de localización anatómica de los diferentes tipos de lesiones .
- Analizar el tipo histológico de adenomas que se presenta con mayor frecuencia en la muestra.
- Comparar los resultados de nuestra población con los publicados en la literatura científica.
- Determinar la evolución de las lesiones que hayan podido desarrollarse en la muestra a lo largo de los 5 primeros años tras la realización de la primera colonoscopia.

III. METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

Se llevará a cabo el diseño de un estudio observacional analítico de tipo cohortes. Se incluirán sujetos susceptibles de realización de colonoscopia por tener al menos un familiar de primer o segundo grado diagnosticado de cáncer colorrectal. Se llevará a cabo la recogida de datos durante 1 año, registrando las variables detalladas del estudio (punto 3). Dado que estos sujetos deberán realizarse una nueva colonoscopia a los 5 años como seguimiento del cribado de CCR familiar, se volverán a analizar las colonoscopias de los pacientes de la muestra 5 años después de la primera colonoscopia, y posteriormente otros 5 años después, es decir, 10 años tras la primera colonoscopia.

2. Unidad de estudio

Población: La componen los familiares de primer y segundo grado de sujetos con diagnóstico de cáncer de colón. En nuestra práctica habitual, para localizar a estos sujetos se realiza una búsqueda activa desde varias vías:

- Desde el centro de salud: los médicos de atención primaria, que realizan una anamnesis detallada de la persona que acude a consulta por algún problema clínico debe preguntar si algún familiar presenta alguna enfermedad importante, como cáncer. Haciendo especial hincapié en el cáncer colorrectal debido a la importancia que presenta actualmente por su morbilidad y accesibilidad a los programas de cribado. Desde el centro de salud se derivará al paciente a las consultas externas de aparato digestivo.
- Desde las consultas externas de especialidades: de igual forma que ocurre en las consultas de atención primaria, en las de especialidades (sobre todo en las de aparato digestivo) se realiza una historia clínica detallada del paciente y en la que se incluyen los antecedentes familiares, con especial interés en antecedentes de cáncer colorrectal.
- Además, cuando un individuo es diagnosticado de CCR se le pregunta si sus padres siguen vivos, si tiene hermanos y cuántos, si tiene hijos y cuántos, si algún familiar más está diagnosticado de CCR u otro tipo de cáncer. Se informa al paciente de que sus familiares de primer (padres, hermanos, hijos) y segundo grado (abuelos, tíos, sobrinos) deben acudir a su médico de familia para inicio del cribado en caso de cumplir con las premisas.

Población accesible: La componen todos aquellos sujetos susceptibles de iniciar el programa de cribado de CCR familiar a los que se les cita en las consultas externas de aparato digestivo para informarles del riesgo que presentan, que se deben realizar una colonoscopia, en qué consiste la exploración, los riesgos y complicaciones derivados de la prueba diagnóstica, y seguimiento posterior según los hallazgos colonoscópicos.

Muestra: La muestra la compondrán todos los familiares de primer o segundo grado de pacientes diagnosticados de CCR que cumplan los criterios de inclusión, y no tengan criterios de exclusión que acudan a realizarse la colonoscopia durante el periodo de estudio.

Los criterios de inclusión del estudio son:

- ✓ Personas empadronadas en Jaén y cuyo hospital de referencia sea el complejo hospitalario de Jaén
- ✓ Mayores de 18 años
- ✓ Familiar de primer o segundo grado de pacientes diagnosticados de CCR.

- ✓ Sujetos que no presenten clínica digestiva sugerente de CCR.

Los criterios de exclusión son:

- ✗ Antecedentes personales de CCR ó pólipos colorrectales ya conocidos.
- ✗ Tener realizada una colonoscopia previamente (ya sea de cribado de CCR o por otro motivo).
- ✗ En estudio por un posible CCR hereditario.
- ✗ Pacientes que cumplan los criterios de Amsterdam II y/o de Bethesda para el síndrome de Lynch.
- ✗ Individuos que presenten síntomas digestivos que pueda hacer sospechar al médico la presencia de CCR, definidos como: diarrea, estreñimiento, alternancia del hábito intestinal (estreñimiento o falsa diarrea), heces acintadas, rectorragia, anemia ferropénica, anorexia, masa palpable, dolor abdominal y/o tenesmo rectal.
- ✗ Paciente diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Los criterios de eliminación son:

- ✗ Pacientes que cumplen criterios de inclusión y exclusión, inician el cribado de CCR familiar y que son susceptibles de participar en este estudio, pero en los que la colonoscopia fue incompleta (es decir, no se llegó a enfrentar la válvula ileocecal), serán finalmente eliminados del estudio.
- ✗ Pacientes que se incluyen en el estudio y que en la colonoscopia se hallan más de 15 pólipos. Serán eliminados del estudio por sospecha de síndrome polipósico y que por tanto no son susceptibles de ser cribados por CCR familiar, sino de cribaje por CCR hereditario.

Método de muestreo (selección de la muestra): Se realizará un sistema de muestreo accidental (o por conveniencias) a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no tenga criterios de exclusión y que acudan a la realización de la colonoscopia a partir del día 1 de marzo de 2017 y hasta completar el tamaño muestral.

Tamaño muestral:

Asumiendo que el número de pacientes diagnosticados de CCR en los últimos cinco años ha sido de: 170 pacientes en 2015, 118 pacientes en 2014, 132 pacientes en 2013,

123 pacientes en 2012 y 146 pacientes en 2011, estaríamos en una media de 138 pacientes año, más en torno a 20 personas cada año que son los que se operan de urgencia porque se han perforado sin que se hayan diagnosticado aún, lo que supone una media de 160 personas con diagnóstico de CCR al año aproximadamente. Si asumimos una media de 8 familiares directos por paciente de primer y segundo grado (padres, hermanos, hijos, abuelos, tíos y sobrinos) estaríamos considerando una población diana de 1280 pacientes año en el área de influencia del Complejo Hospitalario de Jaén. Y asumiendo una prevalencia de adenomas un 20%.

Por tanto, y para conseguir una precisión del 5,00% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal con corrección para poblaciones finitas al 95,00% bilateral, asumiendo que la prevalencia de adenomas según la literatura científica es del 20,00%^{46,50} y que el tamaño total de la población es de 1280, será necesario incluir 207 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos pueda ser del 20,00% durante los 5 años, sería necesario incluir 259 familiares de pacientes con CCR que se realizaran la endoscopia diagnóstica.

3. Variables

Se elaborará una tabla Excel en la que se recogerán las siguientes variables (Anexo 1):

- **Sexo:** definido como hombre y mujer (registrado en la tabla como H/M).
- **Edad:** expresada en años cumplidos.
- **Hábitos tóxicos:**
 - tabaco (respuesta si/no),
 - alcohol (respuesta si/no)
- **Número de familiares diagnosticados de CCR:** expresado como numeración ordinal.
- **Grado de parentesco** con respecto al caso índice de la familia diagnosticado de CCR: familiar de primer grado (1), familiar de segundo grado (2).
- **Edad a la que fue diagnosticado de CCR su familiar:** expresada en años cumplidos.

- **Fecha de realización de la colonoscopia** expresada como: dd/mm/aaaa.
- **Hallazgos en la colonoscopia:** se recogerán los hallazgos colonoscópicos que son de nuestro interés para este proyecto, que son:
 - Colonoscopia normal: en caso de no hallar lesiones tipo adenomas o neoformación. Respuesta si/no.
 - Presencia de adenomas: respuesta si/no.
 - Tamaño de adenomas, se tendrá en cuenta que sean ≥ 10 mm, ya que a partir de ese tamaño los adenomas se consideran neoplasia avanzada. Se catalogará como tamaño adenomas ≥ 10 mm: “si/no”.
 - Distancia a la que se encuentra el adenoma del margen anal: se medirá en centímetros pero se registrará en la base de datos según la localización anatómica a la que corresponde.
 - Recto: los primeros 15 cm aproximadamente midiendo desde margen anal. Se catalogará como “R”.
 - Sigma: si la lesión está más allá de 15 cm pero a menos de 55 cm. Se registrará como “S”.
 - Colon descendente: si la lesión está por encima de los 55 cm y a menos de 75 cm. Se catalogará como “D”.
 - Colon transverso: si la lesión está más allá de 75 cm pero a menos de 125 cm. Se le asignará la letra “T”.
 - Colon ascendente: si la lesión está más allá de 125 cm. Se registrará como “A”.
 - Ciego: si la lesión se encuentra circundante a la válvula ileocecal, o en fondo de saco ciego. Se catalogará como “C”.
 - Presencia de neoformación: registrado como “si/no”.

- Distancia a la que se encuentra la neoformación del margen anal siguiendo el mismo proceso que para la distancia en caso de hallar adenomas, es decir se mide en centímetros y se registra como la localización anatómica a la que pertenece:
 - Recto: los primeros 15 cm aproximadamente midiendo desde margen anal. Se catalogará como “R”.
 - Sigma: si la lesión está más allá de 15 cm pero a menos de 55 cm. Se registrará como “S”.
 - Colon descendente: si la lesión está por encima de los 55 cm y a menos de 75 cm. Se catalogará como “D”.
 - Colon transverso: si la lesión está más allá de 75 cm pero a menos de 125 cm. Se le asignará la letra “T”.
 - Colon ascendente: si la lesión está más allá de 125 cm. Se registrará como “A”.
 - Ciego: si la lesión se encuentra circundante a la válvula ileocecal, o en fondo de saco ciego. Se catalogará como “C”.
- Otros hallazgos: respuesta si/no. Se considerarán como otros hallazgos cambios en la mucosa colónica que quedan descritos en el informe de la colonoscopia pero que no impliquen aumento del riesgo de padecer CCR familiar, como son los divertículos, la melanosis coli y las hemorroides.
- **Exploración completa:** se recogerá también si se ha llegado a enfrentar la válvula ileocecal (colonoscopia completa) o no (colonoscopia incompleta), como indicador de calidad de la colonoscopia de cribado, y quedará recogido como “si/no”.
- **Resultado anatomopatológico** de los adenomas en caso de toma de biopsias o polipecomía durante la realización de la colonoscopia.
 - En caso de pólipos se definirán como:

- Adenomas tubulares “T”
 - Adenomas tubulovelloso “TV”
 - Adenomas vellosos “V”
 - Pólipos hiperplásicos “PH”
 - Adenomas serrados sesiles “ASS”
 - Adenomas serrados tradicionales “AST”
 - Otro tipo “O”.
- El resultado anatomopatológico de una neoformación que se informa como cancerosa puede ser: adenocarcinoma, carcinoma infiltrante o carcinoma invasor. Con el fin de unificar términos y dado que en nuestra práctica clínica diaria se consideran sinónimos sin distinción terapéutica entre ellos, se registrará como adenocarcinoma “si/no”.
- **Neoplasia avanzada:** en caso de que haya adenoma avanzado (adenoma >10mm, presente displasia de alto grado o se informe como adenoma velloso), o adenocarcinoma. Se registrará en la tabla de datos como “si/no”.

4. Métodos e instrumentos de recogida de datos

Se ha confeccionado una hoja de recogida de datos “ad hoc” (ver anexo 2). Los datos serán recogidos por la investigadora principal y en ella colaborarán también otros profesionales del servicio de Digestivo del Complejo Hospitalario de Jaén que serán entrenados en la forma de cumplimentar el documento de recogida de datos.

Los datos de los pacientes serán obtenidos tanto de la historia clínica del mismo, de la anamnesis, de la exploración endoscópica y de los resultados anatomopatológicos de las biopsias y/o polipectomías que se realicen en caso de ser preciso.

5. Análisis de datos

Se realizará un análisis de los datos de carácter descriptivo secuencial, de tipo univariante y bivalente.

Inicialmente realizaremos un análisis descriptivo de cada una de las variables en estudio calculando las medidas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Para el contraste de hipótesis se utilizarán pruebas paramétricas para muestras independientes (T de Student, ANOVA y el coeficiente rho de Spearman) en las variables cuantitativas tras comprobar que sí siguen los criterios de normalidad al realizar el contraste de normalidad mediante la prueba de Kolmorov- Smirnov. Cuando no se cumplan los criterios de normalidad los contrastes utilizados serán las pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis) para variables cuantitativas.

En todos los casos se ha trabajado con un nivel de confianza del 95% por lo que se ha estimado significativa un valor $p < 0,05$.

Para el análisis de datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS 21.0 para Mac.

6. Limitaciones

Las limitaciones más importantes son las propias del diseño seleccionado. El corte está estipulado en el momento de inicio del estudio y a los 5 años, por lo que parte de la población inicial se puede perder durante ese periodo de tiempo, lo que se intentará solucionar con el cálculo de pérdidas al determinar el tamaño de la muestra.

Por otro lado, los resultados obtenidos pueden estar ligeramente condicionados por una modalidad de selección de los pacientes (autoselección o selección del voluntario). La realización de la colonoscopia como método de cribado en el CCR familiar se propone a todos los familiares que se consiguen identificar porque sean ellos mismos los que acuden a las consultas (ya sea de atención primaria, de aparato digestivo o de otra especialidad médica). Aceptan y firman el consentimiento informado de la prueba tan sólo una parte de esos sujetos con riesgo alto (el 40% aproximadamente, según la bibliografía publicada). Por ello, es fácil pensar que aquellos individuos que finalmente se realizan la colonoscopia serán personas más preocupadas por su salud, y que llevan unos hábitos de vida más saludables (no fumadores, no ingesta diaria de alcohol, realización de ejercicio físico, dieta equilibrada) por lo que asumiremos que la situación

que encontremos será la más óptima posible, pudiendo ser peor en los pacientes que no participan en el estudio.

Otra limitación del estudio podría estar relacionado con un posible sesgo de clasificación, que estaría relacionado con la recogida de datos y en nuestro caso serían errores no diferenciales debido a la interpretación de forma subjetiva por cada endoscopista de las lesiones halladas en las colonoscopias.

7. Consideraciones éticas

En el proyecto se respetarán los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, en el convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como los requisitos establecidos en la legislación española. Se ajustará a las normas de buena práctica clínica (art. 34 RD 223/2004; directiva comunitaria 2001/20/CE) y a la protección de datos personales (LOPD 15/1999), donde se garantizará en todo momento el anonimato del paciente, disociando los datos recogidos para que no pueda ser identificado y donde se les explicará el derecho al Acceso, Rectificación, Cambio u Omisión de los mismos.

En el desarrollo del estudio se tendrá en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002, y la Ley de Investigación biomédica 14/2007.

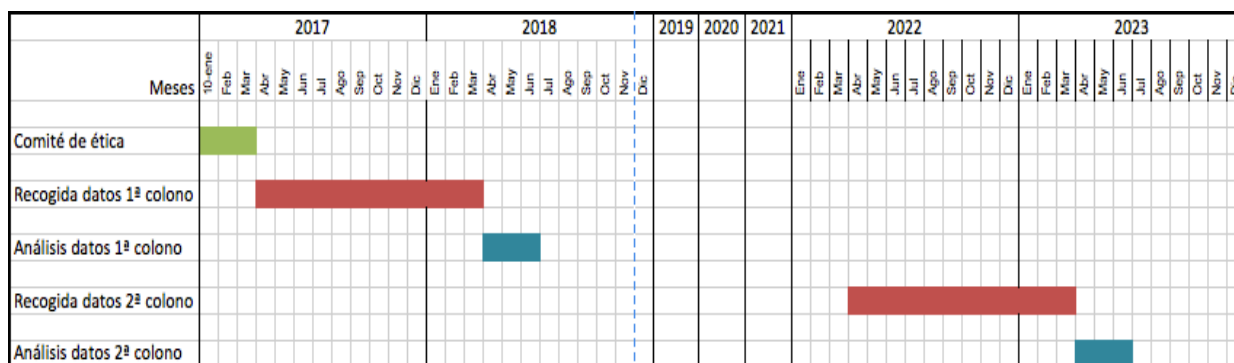
El proyecto será presentado en el comité de ética de la investigación de la provincia de Jaén.

El estudio incluirá una base de datos en la que se asignará un número ordinal a cada sujeto y sin que quede reflejado ningún dato personal, como nombre, apellidos, número de historia clínica y/o NUHSA con el que pueda ser identificado, preservando así su anonimato.

Se informa verbalmente al paciente del procedimiento, y además, debe dar con su firma su consentimiento de forma escrita, a través del consentimiento informado que se proporciona al sujeto a estudio previamente a la realización de la colonoscopia. Junto con el consentimiento informado de la colonoscopia se adjuntará un consentimiento para el estudio que se va a realizar (Anexo 3), que todo sujeto participante en el mismo deberá firmar.

IV. PLAN DE TRABAJO

Se iniciará enviando en primer lugar el documento del comité de ética, que deberá ser aprobado previamente al inicio de la recogida de datos para el estudio. Se ha planificado un tiempo estimado de 3 meses entre que se envía el documento para su aprobación y hasta que finalmente es aceptado. En el diagrama de Gantt queda reflejado en color verde. Una vez aprobado el proyecto se iniciará la recogida de datos (se irán recogiendo a medida que se vayan realizando las colonoscopias), prevista para el día 1 de abril de 2017 y que tendrá una duración de 1 año, asegurando la obtención de un tamaño muestral suficiente (queda reflejado en el diagrama de Gantt en color granate). Una vez elaborado el documento en Excel con los datos recogidos se llevará a cabo el análisis de los mismos, dando un margen de tiempo de 3 meses para ello y finalizando esta primera fase en junio de 2018. 5 años después de la primera colonoscopia, tal y como recomienda el documento de cribado de CCR familiar en España, los participantes del estudio deberán realizarse la segunda colonoscopia, que será en el año 2022. Iniciaremos por tanto la recogida de datos de la segunda colonoscopia en abril de 2022, y se alargará igualmente un año, finalizando esta fase en marzo de 2023. Al igual que para el análisis de datos de la primera colonoscopia, para el análisis de la segunda colonoscopia tendremos un periodo de 3 meses, finalizando esta última etapa en junio de 2023.



V. BIBLIOGRAFÍA

1. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;7:68-77.
2. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1975;36:2251-2270.
3. Areses MC, Iglesias L, Cubiella J. El largo camino de la biología molecular a la práctica clínica en el cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(7):429-432.
4. Balaguer F. Genética del cáncer colorrectal y poliposis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 3):67-71.
5. Arévalo J, Azaña M, Balsa J, Contreras JD, Gaudó JI, González PS, et al. Greenbook diagnóstico y tratamiento médico. 5ª ed. Marban; c2013. Capítulo 74, Rectorragia (hematoquecia, hemorragia digestiva baja); 858-884.
6. Salas A. Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(10):602-611.
7. Moreira L. Actualizaciones en las lesiones precursoras de cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(Supl 1):80-85.
8. Urman J, Gomez M, Basterra M, Mercado MdR, Montes M, Gómez Dorronsoro M, et al. Pólipos serrados y su asociación con neoplasia avanzada de colon. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(9):574-583.
9. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:947-968, viii.
10. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;139:1503-1510.
11. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014;9:101-110.
12. Moreira L, Castells A, Castelv S. Pólipos y poliposis colorrectales. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología problemas comunes en la práctica clínica.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A; 2012. p. 607-616.
13. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Gil C. Colorectal cancer: epidemiology, disease

mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016;15(3):195-203.

14. Vázquez-Iglesias JL, Aguirre PA, Vázquez M^aA. Pólipos y otros tumores benignos. En: Vázquez-Iglesias JL, editor. *Endoscopia digestiva diagnóstica y terapéutica*. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 675-686.

15. Macrae FA. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and protective factors. *Uptodate* [Internet]. 2016, Sep. [citado el 06/10/2016]. Disponible desde:

[https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/colorectal-cancer-](https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?source=search_result&search=colorectal%20cancer&selectedTitle=3~150)

[epidemiology-risk-factors-and-protective-](https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?source=search_result&search=colorectal%20cancer&selectedTitle=3~150)

[factors?source=search_result&search=colorectal%20cancer&selectedTitle=3~150](https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?source=search_result&search=colorectal%20cancer&selectedTitle=3~150)

16. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet].

Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [citado el 25/10/2016] .Disponible desde: <http://www.globocan.iarc.fr>

17. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. SEOM [Internet]. 2016. [citado el 12/10/2016]. Disponible desde:

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf

18. Balaguer F, Piñol V, Castells A. Cáncer colorrectal. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología problemas comunes en la práctica clínica*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A; 2012. p. 617-626.

19. Ricart E. Colitis ulcerosa. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología problemas comunes en la práctica clínica*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A; 2012. p. 459-471.

20. Castells A. Cribado del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(Supl 1):64-70.

21. Moreira L. Novedades en el cáncer colorrectal hereditario. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(Supl 1):78-85.

22. Teran A, Arias MT, de la Peña J. Cáncer de colon y recto. *Medicine*. 2012;11(7):420-430.

23. Ordás I, Panés J. Rectorragia. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología problemas comunes en la práctica clínica*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A; 2012. p. 171-182.

24. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, NJ Talley, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1545-1552.
25. Castells A. Utilidad de las pruebas fecales en el cribado del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(Supl 3):71-76.
26. Doubeni C. Tests for screening for colorectal cancer: stools tests, radiologic imaging and endoscopy. Uptodate [Internet]. 2016, Oct. [citado el 17/10/2016]. Disponible desde:
https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer-stool-tests-radiologic-imaging-and-endoscopy?source=search_result&search=colorectal%20cancer&selectedTitle=13~150
27. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal?. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(8):565-576.
28. Pignone M, Campbell MK, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*. 2001;4:150-156.
29. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-2594.
30. Puente-Gutiérrez JJ. Cribado en el cáncer colorrectal familiar. *RAPD* [Internet]. 2015;36(1):29-42. Disponible desde:
https://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol36_n1/03. [citado el 05/09/2016].
31. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005;352:2061-2068.
32. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:739-750.
33. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-1981.

34. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, vanBallegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-696.
35. González-Suárez B, Llach J. Nueva generación de cápsula endoscópica colónica: ¿una opción no invasiva en el cribado del cáncer colorrectal?. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(5):346-351.
36. Adán L, Álvarez-Castro A, Castells A. Aproximación al cáncer colorrectal familiar. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(9):652-659.
37. Piñol V, Castells A, Andrew M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986-1994.
38. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition on family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(2):114-124.
39. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-227.
40. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(10): 717.e1-717.e58.
41. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
42. Ladabaum U, Ferrandez A, Lanás A. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in high-risk Spanish patients; use of a validated model to inform public policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2765-2776.
43. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. *Gastroenterology*. 1998;115(1):7-12.
44. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, Cosme A, Muñoz C, Sánchez A et al. EPICOLON Group. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2007;56(12): 1714-1718.
45. Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás-Pérez D, Hernández-Guerra M, Parra-

Blanco A, Jiménez-Sosa A. Screening for familial colorectal cancer with a sensitive immunochemical fecal occult blood test: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(9):1062-1067.

46. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, Hernández-Guerra M, Nicolás-Pérez D, Alonso-Abreu I, et al. Equivalency of fecal immunochemical test and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2014;147:1021-1030.

47. Álvarez-Cuenllas B, Díez-Rodríguez R, Vaquero L, Pisabarro C, Aparicio M, Rodríguez-Martín L, et al. Análisis descriptivo de los hallazgos endoscópicos en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal. *Revista de Gastroenterología de México*. 2015;80(3):192-197.

48. Ruthotto F, Papendorf F, Wegener G, Unger G, Dlugosch B, Korangy F, et al. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1518-1522.

49. Castells A, Quintero E. Programmatic screening for colorectal cancer: the COLONPREV Study. *Dig Dis Sci*. 2015;60:672-680.

50. Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, Boer R, Looman CW, vanBallegooijen M. 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.

VI. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de recogida de datos

Paciente	Sexo	Edad	Tabaco	Alcohol	Nº familiares CCR
1					
2					
3					

Grado parentesco	Edad dco familiar	Fecha colono	Colono normal	Adenomas

Tamaño ≥10mm	Distancia adenomas	Neoformación	Distancia neoformación

Colono completa	Anatomía patológica	Neoplasia avanzada

[PEGATINA DE IDENTIFICACIÓN]

Usted tiene familiares diagnosticados de cáncer colorrectal y acepta la realización de una colonoscopia que se le va a hacer en el día de hoy. Con fines investigatorios le proponemos que responda a unas sencillas preguntas que nos proporcionarán una información necesaria para el desarrollo de un estudio de investigación llevado a cabo por la unidad de gestión clínica de aparato digestivo del complejo hospitalario de Jaén. Si tiene alguna duda póngase en contacto con el personal de endoscopias.

Rellene con una cruz la casilla correspondiente a su respuesta: ☒

¿FUMA? SI ☐ NO ☐

¿BEBE ALCOHOL TODOS LOS DÍAS? SI ☐ NO ☐

¿TIENE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
CRÓNICA? (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa) SI ☐ NO ☐

¿CUÁNTOS MIEMBROS DE SU FAMILIA
ESTÁN DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER
COLORRECTAL? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ + de 3 ☐

¿QUÉ FAMILIARES SON LOS QUE ESTÁN
DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER
COLORRECTAL? PADRE: ☐ MADRE: ☐

HIJOS/HIJAS: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ + de 3 ☐HERMANO(S)/A(S): 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ + de 3 ☐ABUELO(S)/A(S): 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐TIO(S)/A(S): 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ + de 3 ☐SOBRINO(S)/A(S): 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ + de 3 ☐

Anexo 3. Consentimiento informado del estudio

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Conocer los resultados obtenidos en las colonoscopias realizadas a familiares de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el Complejo Hospitalario de Jaén y compararlos con los resultados obtenidos en otros hospitales.

Importancia:

Es importante estudiar el comportamiento y la distribución social de ciertas enfermedades tan comunes como el cáncer colorrectal para poder crear nuevos programas de seguimiento y detección temprana y así evitar el mayor número de cáncer colorrectal posible.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Los participantes en el estudio no quedan expuestos a ningún riesgo.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de endoscopias en el teléfono: 953008000 o en el correo electrónico: blanca.lopez.lario.sspa@juntadeandalucia.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE**<TÍTULO>**

Yo _____ (Nombre _____ y
Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio <TÍTULO>
- He recibido suficiente información sobre el estudio <TÍTULO> He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si

No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* <TÍTULO>

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha: