



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

**PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN:
INFLUENCIA DEL CONSUMO
DE ASPIRINA EN EL
CÁNCER COLORRECTAL.
JAÉN (ESPAÑA).**

Alumno/a: Garzón Agenjo, Jose Miguel

Tutor/a: Pedro L. Pancorbo Hidalgo

Dpto: Departamento de Enfermería

Cotutor/a: María Dolores López Franco

Dpto: Departamento de Enfermería

Diciembre, 2020

ÍNDICE:

RESUMEN:.....	2
ABSTRACT:.....	2
1. Introducción:.....	3
2. Marco Conceptual:.....	5
2.1 Etiología del cáncer colorrectal:.....	5
2.2 Prevención del cáncer colorrectal:.....	5
2.3 Descripción de los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) y su efecto en el cáncer colorrectal:.....	6
3. Antecedentes y justificación:.....	7
4. Objetivos.....	9
5. Metodología:.....	10
5.1 Diseño del estudio y tipo de muestreo:.....	10
5.2 Procedimiento de selección de participantes: Definición de casos y controles (criterios de inclusión y exclusión):.....	10
5.3 Definición de variables:.....	11
5.4 Fuentes de información:.....	13
5.5 Análisis de datos:.....	14
6. Aspectos éticos y legales que conciernen al estudio.	16
7. Recursos e instalaciones necesarios para el desarrollo del estudio:.....	16
8. Limitaciones y posibles sesgos del estudio:.....	16
9. Cronograma.	17
10. Bibliografía:.....	18
11. Anexos.....	21
11.1 Vías moleculares implicadas en el cáncer colorrectal:.....	21
11.2 Proceso de revisión bibliográfica:.....	22

RESUMEN:

Introducción: Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer continúa siendo la principal causa de defunciones en todo el mundo. En concreto, el cáncer colorrectal supone el 10,2 % del total de casos a nivel mundial, de modo que son muchos los esfuerzos destinados a estudiar métodos de prevención para esta patología.

Objetivos: Este protocolo pretende conocer la influencia del consumo de aspirina sobre el desarrollo del cáncer colorrectal en la provincia de Jaén.

Metodología: Se ha diseñado un protocolo de investigación para un estudio de casos y controles con una duración de tres años, de tipo retrospectivo con revisión de historias clínicas de pacientes de tres hospitales de referencia de la provincia. El análisis de los datos se realizará en el programa estadístico SPSS.

Justificación: Encontrar una asociación estadística entre el consumo de aspirina y la disminución del desarrollo de CRC en la provincia de Jaén supondría una evolución en los posibles métodos de prevención en el futuro para esta patología.

ABSTRACT:

Introduction: According to the World Health Organization, cancer continues to be the leading cause of deaths worldwide. In particular, colorectal cancer accounts for 10.2% of the total cases worldwide, so there are many efforts to study prevention methods for this pathology.

Objectives: This protocol aims to know the influence of aspirin consumption on the development of colorectal cancer in the province of Jaén.

Methodology: A research protocol has been designed for a three-year case and control study, retrospective type with review of medical records of patients from three reference hospitals in the province. The analysis of the data will be carried out in the SPSS statistical program.

Justification: Finding a statistical association between aspirin consumption and decreased CRC development in Jaén province would lead to an evolution in possible prevention methods in the future for this pathology.

1. Introducción:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer continúa siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. En concreto, en 2015, 8,8 millones de muertes se deben a esta patología y, el cáncer colorrectal es el tercero más letal, con 774.000 defunciones en 2015(1).

Según la Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC), el número de personas con cáncer colorrectal en 2018 fue de 1.849.518, suponiendo el 10.2% del total de casos de ese año a nivel mundial y, el número de defunciones que se le atribuye es de 880.792, es decir, el 9.2% del total. Además, en Europa, aparecieron 499.667 nuevos casos en este mismo año, siendo el segundo continente con mayor incidencia después de Asia. En el caso del sur de Europa, afecta más a hombres con 69.446 casos nuevos en 2018, frente a los 50.503 casos en las mujeres.

En España, la tasa estimada de incidencia para ambos sexos es de 272 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, siendo el número de casos nuevos de 270.363 en el último año. En el caso de Andalucía en ambos sexos el tipo más frecuente de cáncer es el colorrectal (un 14% del total), con 6189 nuevos casos en este último año, siendo Jaén la sexta provincia de esta comunidad autónoma con mayor incidencia(2,3).

A continuación, se muestran algunos gráficos de la situación actual del cáncer colorrectal a en España (fuente IARC):

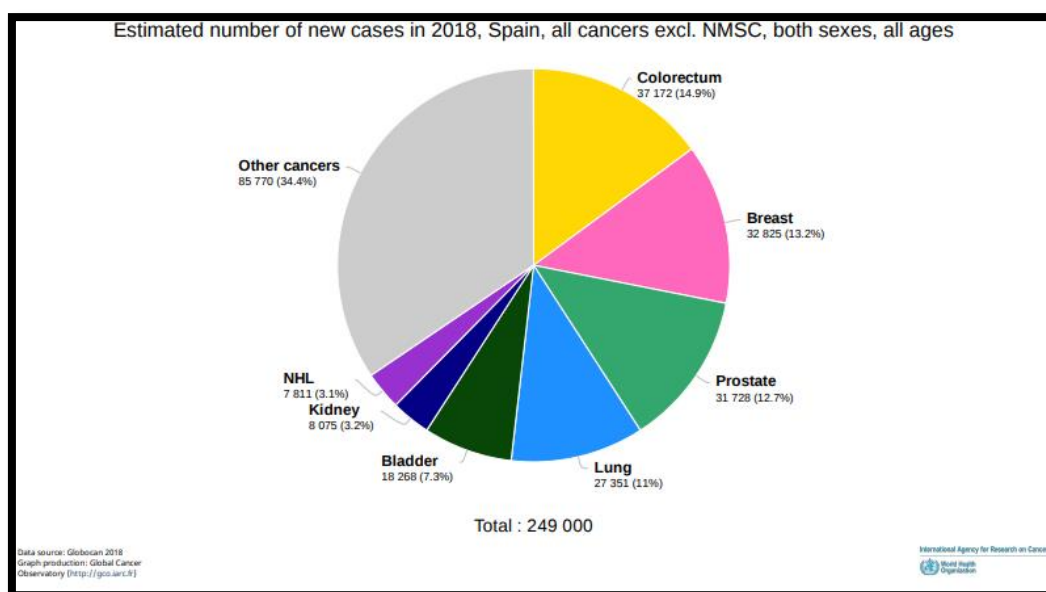


Figura 1: Número estimado de casos nuevos de cáncer en España para 2018, en ambos sexos(3).

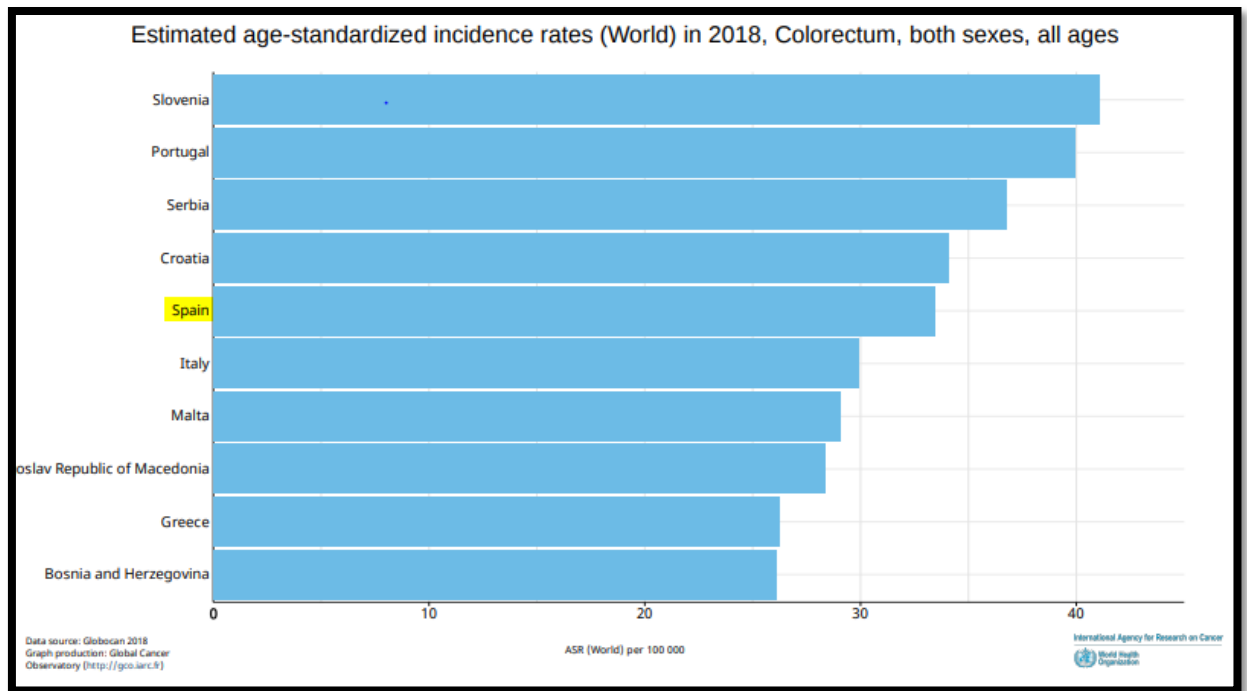


Figura 2: Ratios estandarizados de incidencia para cáncer colorrectal en 2018 a nivel mundial(4).

La Organización Mundial de la Salud aporta una lista de los factores de riesgo sobre los que hay evidencia científica de su implicación en el desarrollo de cáncer colorrectal, siendo los siguientes: consumo de bebidas alcohólicas, consumo de carnes rojas, consumo de carnes procesadas, obesidad, historia familiar de neoplasia colorrectal y edad avanzada(5).

Dada la importancia tanto de la prevención, como del tratamiento de esta patología, han sido muchos los esfuerzos destinados a conocer los métodos de terapia contra el cáncer colorrectal en los últimos 30 años. En concreto, una de las estrategias que se han visto como posible forma de prevención es la acción sobre la inflamación asociada al proceso tumoral; siendo varios AINES los estudiados como factores protectores contra el cáncer colorrectal. Aunque queda todavía mucho por comprobar científicamente, la combinación de estos anteriores, junto con modificación de ciertos aspectos del estilo de vida y la realización de ejercicio, pueden mejorar la situación del paciente con esta patología.(6).

Según la revisión de Mohammed et al. Son numerosos los estudios que demuestran que los AINES, en concreto aquellos que actúan como inhibidores altamente selectivos de la COX-2, son eficaces contra el cáncer colorrectal.

2. Marco Conceptual:

2.1 Etiología del cáncer colorrectal:

La aparición del cáncer se debe al crecimiento desorganizado, anormal y rápido de tejido nuevo, en una zona concreta del organismo, que continúa aun cuando ha cesado el estímulo de regeneración tisular o proliferación. Este nuevo tejido puede alterar el funcionamiento del órgano afectado o el de otras estructuras, bien por infiltración o por diseminación vía sanguínea o linfática. Cuando este proceso ocurre en el colon o el recto deriva cáncer colorrectal o CRC(7).

En varias ocasiones, antes de la aparición del tumor colorrectal, se puede observar el desarrollo de pólipos adenomatosos (lesiones de la capa luminal del colon que se consideran una lesión precancerosa). Este tipo de tumor puede metastatizar vía linfática o vía portal hacia el hígado, y, en el caso de los tumores del tercio inferior del recto, vía cava hacia otros órganos. Se conoce que el riesgo de aparición aumenta a partir de los cuarenta años, sobre todo entre los cincuenta y los cincuenta y cinco años, duplicándose en cada década posterior(7).

Las mutaciones de ciertos tipos de genes pueden provocar la aparición de cáncer colorrectal, dándose la mayoría de estas en genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN. De esta manera, dependiendo del tipo de mutación, se puede clasificar como esporádico, inherente o familiar. Dentro de estos tres tipos, los más frecuentes son familiares o hereditarios (representan aproximadamente el 70%).

Estos se originan por una secuencia específica de mutaciones que luego se traducen en una secuencia morfológica específica: primero aparición de un adenoma, que posteriormente se transforma en carcinoma. La primera variación se produce en la APC (Poliposis Adenomatosa Coli), gen supresor de tumores, que desencadena la formación de pólipos (adenomas no malignos), de los cuales, un 15% se espera que terminen en carcinoma en un plazo de 10 años(8).

En los últimos años han aparecido nuevos descubrimientos moleculares, como la imagen que aparece reflejada en los Anexos (11.1), sobre las vías moleculares implicadas en el cáncer colorrectal(8).

2.2 Prevención del cáncer colorrectal:

Son numerosas las medidas que se llevan a cabo en la actualidad, en especial a nivel de atención primaria, para la prevención del cáncer colorrectal. Entre ellas, una de las más eficaces es la detección precoz y extirpación de lesiones precancerosas, mediante cribado de la población más vulnerable, al igual que test de sangre oculta en heces, que permite identificar la patología en estadios más precoces(7).

De los fármacos que se han probado en numerosos estudios para la prevención del cáncer colorrectal, los AINES han demostrado tanto en ensayos con animales como en estudios clínicos ser de los más efectivos. Se incluyen entre ellos la aspirina, sulindaco, celecoxib, naproxeno y licofelone. Dentro de este grupo de fármacos el que demuestra mayor efectividad y menor toxicidad es la aspirina (ácido acetilsalicílico).

2.3 Descripción de los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) y su efecto en el cáncer colorrectal:

Los AINES son un grupo de fármacos que actúan principalmente en el control del dolor, la inflamación y la fiebre. Definen el primer peldaño de la Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud (sistema formado por tres escalones, creado en su inicio para el control del dolor oncológico, que suponen distintos fármacos para el control del dolor en función de su intensidad)(9).



Figura 3: Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud(9).

Este grupo de fármacos tienen un efecto máximo o de techo, es decir, a partir de cierta dosis su efecto terapéutico no supone ninguna mejoría para el paciente y, sin embargo, aumenta la aparición de efectos secundarios, sobre todo a nivel gastrointestinal (vómitos, dolor epigástrico, acidez, náuseas o reacciones más graves como úlceras,

perforación o sangrado), renal y cardiovascular. Todos los AINES actúan sobre el metabolismo del Ácido Araquidónico, el cual se libera al producirse una lesión tisular, bloqueando a la Ciclooxygenasa (COX) e inhibiendo la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina)(9).

El papel de la aspirina en la prevención del CRC se debe a su mecanismo de acción: actúa inhibiendo ambas isoformas de la ciclooxygenasa, COX-1 y COX-2 (enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico), impidiendo así la liberación de prostaglandinas E2 (las cuales intervienen en la respuesta inflamatoria). A su vez, inhibe la formación del complejo de otras dos moléculas (wnt y β -Catenina) e influye en la molécula NF- κ B, la cual regula la proliferación e inducción de apoptosis las células cancerígenas(10).

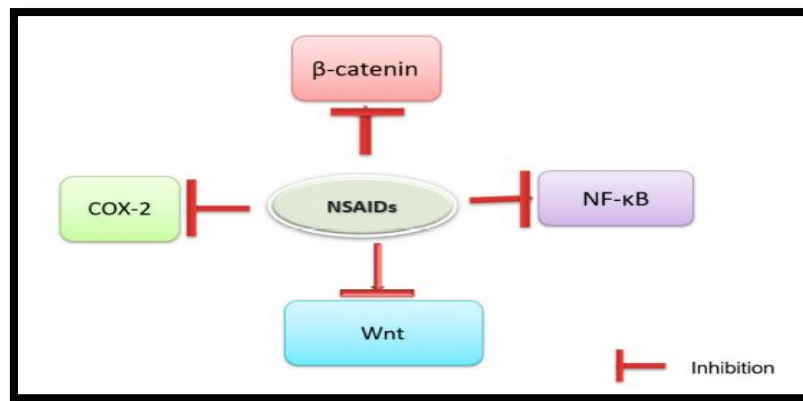


Figura 4: Objetivos moleculares selectivos de los AINES en la prevención del CRC (10).

3. Antecedentes y justificación:

Son numerosos los autores que se han centrado en el estudio de fármacos preventivos ante el cáncer colorrectal, demostrando así la relevancia del tema y la importancia de encontrar un fármaco eficaz y con una relación coste-beneficio óptima. Entre esos estudios y sus autores se pueden destacar los siguientes:

El metaanálisis de los ensayos aleatorios de Rothwell et al. demostró que el consumo de aspirina durante 5 años aproximadamente reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal en un 30-40% después de 20 años de seguimiento(5,11). Al igual que el artículo de Chun-Nan Kuo et al. Que demuestra, no solo el efecto protector del uso de aspirinas para el desarrollo de CCR, sino que además el uso de AINES actúa como prevención eficaz contra el mismo(12).

John A. Baron llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, en el que se observa la influencia de la aspirina como agente quimiopreventivo del cáncer colorrectal en el cual se asignó de forma aleatoria a un total de 1121 pacientes a tres grupos, el primero recibió placebo, el segundo 81mg de aspirina al día y, el tercero, 352mg de aspirina al día, y se observó en cada grupo el riesgo de aparición de uno o más adenomas. Se llega a la conclusión de que en el grupo que toma 81 mg de aspirina existe un menor riesgo de aparición de uno o más adenomas, al igual que de neoplasias avanzadas, comparado con el grupo de placebo(13). Este mismo autor desarrolló, tres años después, otro ensayo clínico en el que se pretendía conocer los efectos del Rofecoxib sobre el cáncer colorrectal, en una muestra compuesta por 2587 participantes, asignados aleatoriamente al grupo placebo o al experimental (25mg de Rofecoxib), concluyendo que, aunque este fármaco tiene un efecto protector, también produce alta toxicidad(14).

Estos ensayos clínicos, citados en numerosos artículos como referentes en el tema, aportan evidencia científica de que los AINES actúan como factor protector ante la aparición de cáncer colorrectal, pero no aportan datos concretos sobre la dosis mínima efectiva que se debe administrar para conseguir el efecto deseado. Sin embargo, en los dos ensayos clínicos que cito a continuación, los autores se interesan en conocer la cuestión anterior, obteniendo los siguientes resultados:

Robert Benamouzig desarrolló, en 2003, un ensayo clínico en el que 272 pacientes con historia de adenomas colorrectales se asignaron de forma aleatoria a tres grupos para recibir placebo, 160 mg o 300mg de aspirina al día. De la muestra anterior, 238 completaron el estudio y se llegó a al siguiente resultado: el consumo diario de aspirina se asocia con una reducción del riesgo en el desarrollo de adenomas en el período comprendido en un año tras iniciar el tratamiento, sin obtener diferencias significativas entre la dosis baja o alta del fármaco, lo que deja esta puerta abierta a estudios posteriores(15).

Otro ensayo clínico aleatorio, llevado a cabo entre septiembre de 1992 y marzo de 2004, en el que se pretende estudiar el efecto de dosis bajas de aspirina en la prevención primaria del cáncer en mujeres sanas, es el de Nancy R. Cook. En el caso de este estudio, tras analizar la diferencia de aparición de adenomas entre el grupo placebo y el grupo experimental, se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas en para todo tipo de cáncer, incluido, entre ellos, el colorrectal, a excepción del cáncer de pulmón en el que si se observó una disminución del riesgo de aparición(16).

Al igual que en el caso anterior, Frank A. Sinicrope, en su ensayo clínico aleatorio, doble ciego, tras observar los efectos de la combinación de aspirina con difluorometilornitina (fármaco en estudio para el tratamiento del cáncer), no halló reducción estadísticamente significativa entre el grupo placebo y el grupo experimental en el desarrollo de adenomas colorrectales para los pacientes de alto riesgo(17).

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriores, quedan preguntas tan importantes de responder como cuál es la dosis necesaria de administración, la relación beneficio-riesgo de esta para el paciente y que régimen de tratamiento se debe seguir. Por todos los problemas que quedan por responder y la relevancia del tema, sería muy interesante continuar con la investigación en esta área(18).

Por todo lo anterior, esta investigación pretende verificar, dada la falta de estudios sobre los efectos del consumo prolongado de AINES en el desarrollo de cáncer colorrectal a nivel español y más concretamente en la provincia de Jaén, si se cumplen los mismos resultados que en otras regiones a nivel mundial, respaldando así el resto de los estudios cuyos resultados han incluido a este grupo de medicamentos como posibles factores protectores para el desarrollo de esta patología. Centrándose principalmente, por la evidencia que apoya su efecto, en el uso continuado de Ácido Acetilsalicílico (aspirina) como factor protector.

Encontrar una asociación estadística entre el consumo de aspirina y la disminución del desarrollo de CRC en la provincia de Jaén supondría una evolución en los posibles métodos de prevención en el futuro para esta patología. Además, facilitaría el tratamiento de esta patología en coadyuvancia con la quimioterapia en caso de que fuese necesario.

4. Objetivos.

Objetivo principal: Examinar los efectos del consumo de aspirina sobre el desarrollo del cáncer colorrectal.

Objetivos específicos:

- Comparar los hallazgos con los de otros estudios realizados en otro entorno.
- Registrar las características clínicas y demográficas de los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal en la provincia de Jaén.
- Conocer el vínculo entre los factores protectores farmacológicos con las características epidemiológicas de los sujetos.

Hipótesis del estudio: El consumo de aspirina a dosis reducidas actúa como factor protector para el desarrollo de cáncer colorrectal en los pacientes de la provincia de Jaén.

5. Metodología:

5.1 Diseño del estudio y tipo de muestreo:

Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles de base hospitalaria con revisión de historias clínicas para estimar la influencia del consumo de aspirina en el posterior desarrollo de cáncer colorrectal.

La muestra se obtendrá de las bases de datos del Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Universitario San Agustín de Linares y Hospital Alto Guadalquivir de Andújar, a través de la revisión de sus historias clínicas, garantizando la representatividad y la comparación de los grupos con un muestreo aleatorio.

Para la realización del muestreo aleatorio se creará una base de datos con todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se le pasará una fórmula de generación de casos y controles al azar (por medio del programa Excel).

El cálculo del tamaño de la muestra se realizará a través del programa Epidat. Para ello se tendrá que estimar el porcentaje de casos y controles que toman aspirina de forma habitual, al igual que el porcentaje de personas con cáncer colorrectal en España. La potencia sobre la que se quiere trabajar es el 90% (por lo que el número final de la muestra puede ser elevado, razón por la que el estudio tiene una duración de tres años).

5.2 Procedimiento de selección de participantes: Definición de casos y controles (criterios de inclusión y exclusión):

Los casos se seleccionarán entre los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y los controles entre los pacientes ingresados en el mismo hospital durante el mismo período.

Definición de caso:

Pacientes diagnosticados de carcinoma de colon o recto durante el período del estudio, detectando los mismos en los servicios de anatomía patológica, digestivo y oncología. No se establecen límites en relación con el estadio de la enfermedad, pero sí en cuanto a la edad de los participantes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes comprendidos entre los 18 años y los 65 años.
- Diagnóstico de cáncer colorrectal comprendido en el período del estudio.
- Registro en el comité de tumores de los centros de referencia.
- No deben estar dentro del listado de los pacientes de cuidados paliativos.

Criterios de exclusión de los casos:

- Imposibilidad de acceso a todos los parámetros necesarios en la historia clínica digital.
- Periodo mayor a 1 año desde el diagnóstico de cáncer colorrectal.
- Historia familiar de síndrome de carcinoma colorrectal.
- Diagnóstico de síndrome de malabsorción.

Definición de control:

Pacientes ingresados en el mismo hospital durante el período de realización del estudio, en ausencia de neoplasia colorrectal.

Criterios de exclusión de los controles:

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 65 años.
- Imposibilidad de acceso a todos los parámetros necesarios en la historia clínica digital.
- Pacientes procedentes de la unidad de trasplantes.
- Antecedentes personales de cáncer colorrectal o de adenomas.
- Pacientes ingresados en unidades de cuidados paliativos o de cuidados intensivos.

5.3 Definición de variables:

Las variables necesarias para la realización del estudio se obtendrán de la historia clínica de los participantes, tomando como referencia las variables usadas en estudios previos(5,11-16) y su influencia en la aparición del CRC. Entendiendo por historia clínica “el conjunto de documentos relativos al proceso de asistencia y estado de salud de una persona realizado por un profesional sanitario”(19)

Según La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación

clínica, los contenidos mínimos que debe incluir la historia clínica son los siguientes: documentación relativa a la hoja clínico estadística, la autorización de ingreso, el informe de urgencias, anamnesis y exploración física, evolución, hojas de interconsulta, órdenes médicas, informes de exploraciones complementarias, consentimiento informado, informes de quirófano y de anestesia, gráfico de constantes, informe clínico de alta, cuidados de enfermería y su evolución y cuidados y, por último, el informe de anatomía patológica(19).

De los contenidos explicados anteriormente se descargarán las variables de interés a un informe que recoja las siguientes variables de todos los sujetos que formen parte del estudio:

- Edad: Medida en años cumplidos (Variable cuantitativa continua). Según la OMS, la edad influye como factor de riesgo, aumentando en la edad avanzada.
- Género: Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres (Variable cualitativa dicotómica). La evidencia nos dice que este tipo de tumores son mas comunes en varones.
- Talla: Altura de una persona desde los pies hasta la cabeza (variable cuantitativa continua).
- Peso: Masa de una persona (variable cuantitativa continua).
- Índice de masa corporal: Método utilizado para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona y determinar si el peso está dentro del rango normal o no (variable cuantitativa discreta). La obesidad supone uno de los principales factores de riesgo del cáncer colorrectal.
- Tabaquismo: Consumo habitual de tabaco (variable cualitativa dicotómica). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de padecer pólipos, siendo los precursores del CRC.
- Consumo de alcohol: Consumo habitual (variable cualitativa dicotómica). Aparece en la lista de factores de riesgo de la OMS, produciendo el mismo efecto que el tabaco, es decir, aumento del riesgo de desarrollar pólipos.
- Realización de actividad física: Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía (variable cualitativa ordinal). Distinguiendo entre: menos de 1h a la semana, entre 1h y 5h a la semana, entre 5h y 10h a la semana y más de 10h a la semana. Reconocido factor protector para el CRC.

- Diagnóstico médico de ingreso (Cáncer colorrectal): Presencia (casos) o Ausencia (controles) (variable dependiente y cualitativa dicotómica).
- Consumo de AINES a través del Registro farmacológico: Fichero donde aparecen reflejados los fármacos habituales y/o puntuales, tomados o administrados al paciente (variable independiente y cualitativa dicotómica). Dada la dificultad de registro de las dosis de medicación el estudio se centrará en la toma de ácido acetilsalicílico y en la dosis habitual, entre 81mg y 325mg al día.

Estos datos, se introducirán en una hoja Excel (creando una base de datos) que permita, a través de una hoja de codificación, descargarlos en el programa estadístico SPSS. Esta base de datos sería la siguiente:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
SUJETO	CÁNCER COLORRECTAL	DOSIS AINES	EDAD	SEXO	TALLA	PESO	IMC	TABACO	ALCOHOL	EJERCICIO

Figura 5: Base de datos en el programa Excel. Fuente: Elaboración propia.

5.4 Fuentes de información:

En relación con la búsqueda de la literatura existente sobre el tema, se ha realizado una revisión bibliográfica a través de unas cadenas de búsqueda elaboradas previamente y ajustadas a las bases de datos Pubmed y Cinahl de Ciencias de la Salud, recuperando posteriormente los artículos utilizados a texto completo para una mejor revisión.

Como estrategia de búsqueda bibliográfica se ha utilizado el formato SPC, siendo:

- S: Cáncer colorrectal
- P: Adultos con la patología anterior
- C: Consumo de Antiinflamatorios no esteroideos

El resto de los detalles de la búsqueda bibliográfica aparecen detallados en el apartado 11.2 de Anexos.

5.5 Análisis de datos:

Como referencia para el análisis se han utilizado diferentes estudios anteriores y relativamente similares como base de apoyo para fundamentar la correcta metodología(12,20-22).

Para el análisis de los datos obtenidos se va a utilizar el programa estadístico SPSS. Para ellos es necesario que las variables introducidas en la base de datos Excel estén codificadas. Se utilizará la siguiente hoja de codificación:

<u>HOJA DE CODIFICACIÓN</u>
<u>VARIABLES DE ESTUDIO:</u>
EDAD: Medida en años cumplidos (desde 18 hasta 65 años: adultos).
GÉNERO: 1 Hombre; 2 Mujer.
CÁNCER COLORRECTAL: 1 SÍ, 2 NO.
CONSUMO DE TABACO: 1 (NADA); 2 (CONSUMO HABITUAL).
CONSUMO DE ALCOHOL: 1 (NADA); 2 (CONSUMO HABITUAL).
PESO: Medido en Kg en el momento del estudio, sin decimales.
TALLA: Medida en cm en el momento del estudio.
IMC: Peso entre la talla al cuadrado, en el momento del estudio. Sin decimales.
EJERCICIO FÍSICO: 1(< 1 hora/semana); 2(1h-5horas/semana); 3(5h-10h/semana) y 4(> de 10horas/semana).
CONSUMO DE AINES (entre 81mg y 325mg al día): 1 SÍ, 2 NO.

Figura 6: Hoja de codificación para el programa SPSS. Fuente: Elaboración propia.

Al ser estudios observacionales el análisis de los datos puede presentar una serie de limitaciones que aparecen reflejadas en el apartado: Limitaciones y posibles sesgos del estudio(23).

Este tipo de estudios permiten obtener medidas de frecuencia (las relacionadas con la frecuencia de exposición: como prevalencia de la exposición en la población estudiada, prevalencia de la exposición en los casos o prevalencia de la exposición en los controles), de asociación o efecto (cuantifican la presencia y la magnitud de la asociación entre la variable dependiente, en este caso el cáncer colorrectal, y la variable

independiente, el consumo de aspirina, mediante la Odds Ratio u OR), y de impacto potencial(23).

En este caso el análisis se realizará mediante un análisis bivariado:

La razón de momios u Odds Ratio señala la diferencia de riesgo existente entre las personas expuestas al factor de interés con respecto a aquellas no expuestas: en este estudio nos indicaría, al estar investigando un posible factor protector, si el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal es menor en las personas que consumen aspirina que en aquellas que no lo toman de forma habitual. Su interpretación se realiza del siguiente modo:

- Un valor mayor de uno indica que el factor de estudio se está comportando como un factor de riesgo.
- Un valor inferior a uno refiere que el factor actúa como factor protector.
- Un valor igual a uno se traduce en que no existe asociación entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad.

Una vez realizado el análisis y obtenido el valor de OR es necesario comprobar que este resultado no se debe al azar y, para ello, se pueden llevar a cabo una serie de acciones en función del tipo de variables de interés: en el caso de este estudio las dos variables que se quieren relacionar son cualitativas dicotómicas (con dos opciones de respuesta cada una): variable dependiente (cáncer colorrectal: presencia o no) y variable independiente (consumo de aspirina: si o no). Al tratarse de este tipo de variables existen dos posibilidades:

- Prueba Ji de Manzel y Haenszel: es una prueba de hipótesis (la hipótesis nula sería que no existe relación entre el consumo de aspirina y el desarrollo de cáncer colorrectal y, la hipótesis alternativa que sí existe relación entre ambas). Para que la prueba estadística tenga validez (la asociación encontrada no es debida al azar), el resultado debe ser mayor a ± 1.96 (la probabilidad de error alfa es menor al 5% o $p < 0,05$). En el caso de un valor inferior a ± 1.96 no se puede descartar que la asociación encontrada se deba o no al azar.
- La otra opción sería mediante el cálculo de los intervalos de confianza al 95% (rango sobre el que fluctúa el valor de OR, siendo la unidad el nulo).

Una vez terminado el análisis bivariado, para controlar la posibilidad de que otras variables de confusión estén influyendo en el resultado, se puede realizar un análisis multivariado (como regresión logística).

6. Aspectos éticos y legales que conciernen al estudio.

Dado que el TFM está basado en datos procedentes de las historias clínicas, pero no es necesario conocer la identidad de los pacientes, se podría proceder al anonimato de los datos, de forma que se obtengan solo los datos requeridos sin datos identificativos. Según la normativa de la Consejería de Salud en lo referente a la presentación de Trabajos Fin de Máster para evaluación ética, el proceso de recogida y anonimización de datos debe realizarlo un/a profesional sanitario sujeto a secreto profesional u otra persona sujeta a una obligación equivalente de secreto. De forma que una vez que los datos estén enmascarados pueden ser utilizados por el alumno.

7. Recursos e instalaciones necesarios para el desarrollo del estudio:

Los recursos materiales necesarios para la realización del estudio serían las historias clínicas de las bases de datos del Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Universitario San Agustín (Linares) y el Hospital Alto Guadalquivir (Andújar).

En lo referente a financiación externa, sería necesario la contratación de personal de investigación para la recolección y codificación de los datos de interés y su posterior análisis para conseguir los resultados del estudio. El equipo de investigación debería constar al menos de:

- 2 investigadores encargados de recolección y clasificación de los datos de interés procedentes de las historias clínicas.
- 1 estadista para analizar los datos en SPSS y obtener los resultados.

8. Limitaciones y posibles sesgos del estudio:

Al ser un estudio de casos y controles son, relativamente, fáciles de ejecutar y suponen menor tiempo de realización y menor coste que otros tipos de diseños, además al ser observacional no conllevan ningún tipo de riesgo para la población de estudio. Sin

embargo, estos tipos de estudios también presentan una serie de limitaciones que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados:

- Se puede dar causalidad inversa.
- Es difícil medir adecuadamente la exposición.
- No se pueden medir estimaciones directas de incidencia y prevalencia.
- Es frecuente que aparezcan sesgos en su diseño, sobre todo de selección (error en el cálculo estadístico como resultado de la elección de la muestra: no representa a la población de estudio), de confusión (presencia de un factor relacionado con la variable de exposición y la variable de efecto que produce una alteración de los resultados) y de información (cuando la información se obtiene de forma diferente en los enfermos que en los sanos con respecto a la exposición).

9. Cronograma.

El Período de duración del estudio será de tres años: comprendiendo desde el 1 de enero de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2023. A continuación, se mostrará en una tabla las distintas actividades para llevarlo a cabo y el tiempo de cada una, en el siguiente orden:

- Presentación del Protocolo de Investigación al Comité de Ética e Investigación de los complejos hospitalarios implicados.
- Proceso de selección de casos y controles que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
- Recogida de datos y codificación de las historias clínicas (el período de duración del estudio es de tres años, por lo que en los dos primeros se recogerán las historias clínicas de la muestra que vaya cumpliendo con los criterios de estudio y, el tercer año se analizarán los datos obtenidos una vez que se consiga el número de participantes necesarios).
- Muestreo aleatorio a través de una base de datos en el programa Excel.
- Análisis de la información a través del programa SPSS.
- Obtención de resultados de la investigación.
- Elaboración del informe final.
- Publicación y comunicación.

AÑOS		2021			2022			2023	
MESES Y FASES DEL ESTUDIO	E F M A	My J J L A	S O N D	E F M A	My J J L A	S O N D	E F M A	My J J L A	S O N D
Presentación del Protocolo de Investigación al Comité de Ética e Investigación									
Recogida de datos y codificación de las historias clínicas									
Proceso de selección de casos y controles									
Muestreo aleatorio									
Análisis de la información a través del programa SPSS									
Obtención de resultados de la investigación.									
Elaboración del informe final.									
Publicación y comunicación									

Figura 7: Cronograma de realización del estudio de investigación. Fuente: Elaboración Propia. Leyenda (E: Enero, F: Febrero, M: Marzo, A: Abril, My: Mayo, J: Junio, JL: Julio, A: Agosto, S: Septiembre, O: Octubre, N: Noviembre, D: Diciembre).

10. Bibliografía:

- (1) Cáncer. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed Mar 12, 2020.
- (2) Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Callahan ER, et al. Lung. American Journal of Transplantation 2016 Jan;16(S2):141-168.
- (3) Torres Hortelano LJ. Spain. 1. publ. ed. Bristol [u.a.]: Intellect; 2011.
- (4) Cancer today. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed Mar 12, 2020.
- (5) Hamoya T, Fujii G, Miyamoto S, Takahashi M, Totsuka Y, Wakabayashi K, et al. Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. Genes and environment : the official journal of the Japanese Environmental Mutagen Society 2016;38(1):6.

- (6) Mohammed A, Yarla NS, Madka V, Rao CV. Clinically Relevant Anti-Inflammatory Agents for Chemoprevention of Colorectal Cancer: New Perspectives. *International journal of molecular sciences* 2018 Aug 8;19(8):2332.
- (7) Caridad Pontes García. Riesgo de cáncer colorrectal asociado a medicamentos estudio de casos y controles. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2007.
- (8) Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences* 2017 Jan 19;18(1):197.
- (9) Pérez Ruiz AA, López Mantecón AM, Grau León I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La habana: Scielo Cuba; 2002.
- (10) Mohammed A, Yarla NS, Madka V, Rao CV. Clinically Relevant Anti-Inflammatory Agents for Chemoprevention of Colorectal Cancer: New Perspectives. *International journal of molecular sciences* 2018 Aug 8;19(8):2332.
- (11) Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. 2010.
- (12) Kuo C, Pan J, Huang Y, Tsai H, Chang W. Association between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Colorectal Cancer: A Population-Based Case–Control Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2018 Jul;27(7):737-745.
- (13) Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine* 2003 Mar 6;348(10):891-899.
- (14) Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanis A, et al. A Randomized Trial of Rofecoxib for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas. *Gastroenterology* 2006;131(6):1674-1682.
- (15) Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125(2):328-336.
- (16) Cook NR, Lee I, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005 Jul 6;294(1):47-55.
- (17) Sinicrope FA, Velamala PR, Song, Louis M Wong Kee, Viggiano TR, Bruining DH, Rajan E, et al. Efficacy of Difluoromethylornithine and Aspirin for Treatment of Adenomas and Aberrant Crypt Foci in Patients with Prior Advanced Colorectal Neoplasms. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2019 Nov;12(11):821-830.

- (18) Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues. *Journal of the National Cancer Institute* 2002 Feb 20;;94(4):252-266.
- (19) Martínez Hernández, Juan Historia clínica Cuadernos de Bioética, vol. X, núm. 1, enero-abril, 2006, et al. Cuadernos de Bioética ISSN: 1132-1989 bioética@um.es Asociación Española de Bioética y Ética Médica España.
- (20) Hano García OM, Wood Rodríguez L, Galbán García E, Abreu Vázquez, María del Rosario. Factores de riesgo para el cáncer colorrectal. *Revista Cubana de Medicina* 2011 Jun 1;;50(2):118-132.
- (21) Jurado D, Bravo LM, Cerón C, Guerrero-R N, Yépez-Ch MC. Hábitos de vida y cáncer colorrectal: Un estudio de casos y controles en una población de ingresos medios y bajos. *Universidad y Salud* 2015 Jun 1;;17(1):7-17.
- (22) Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México* 2001 Apr 1;;43(2):135-150.
- (23) Gómez Gómez M, Cecilia Danglot-Banck, Sigfrido G Huerta Alvarado Guadalupe García de la Torre. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. 2003;70.

11. Anexos

11.1 Vías moleculares implicadas en el cáncer colorrectal:

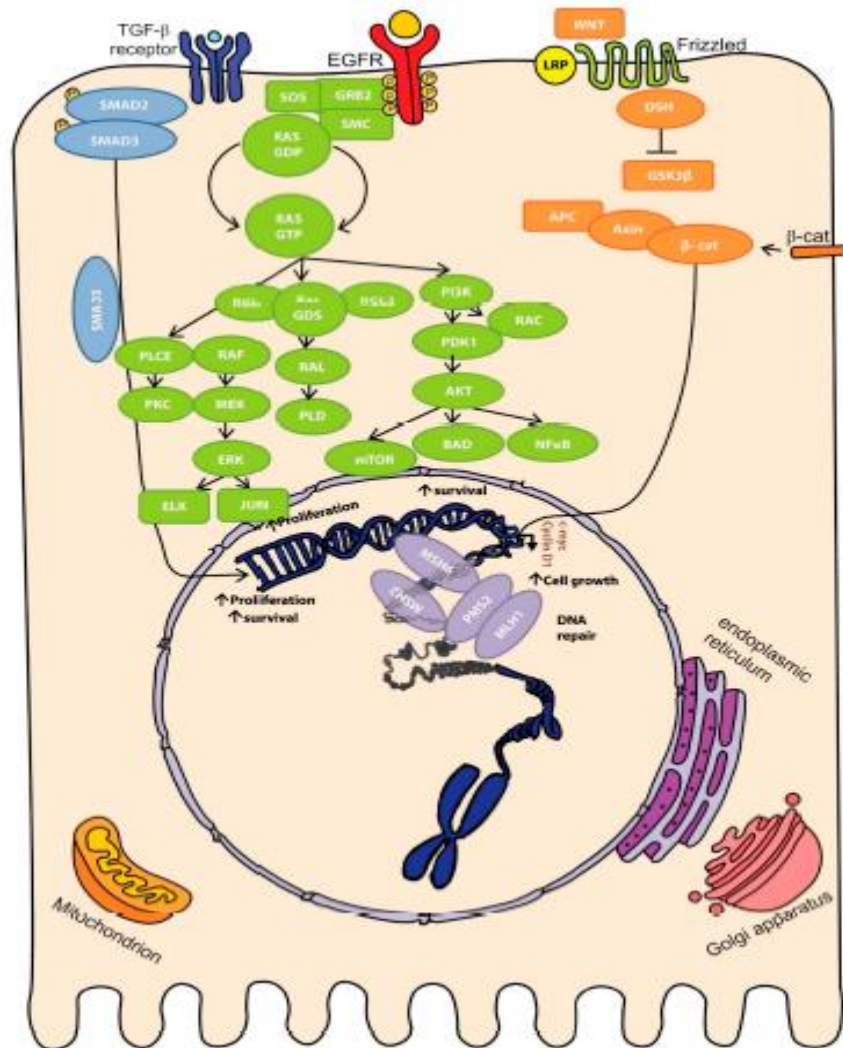


Figura 8: Vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer colorrectal(8). Las mutaciones afectan a las proteínas implicadas: WNT (naranja), MAPK/PI3K (verde), SMAD/TGF (azul) o Reparación del ADN (morado). Esto puede inducir una proliferación celular excesiva, dando comienzo a la carcinogénesis y, como consecuencia, al desarrollo de tumores.

11.2 Proceso de revisión bibliográfica:

a) Descriptores utilizados en la búsqueda bibliográfica:

- Colorectal Neoplasms
- Non Steroidal Antiinflammatory Agents
- Adult
- Young

b) Cadena de búsqueda para Pubmed:

(Colorectal Neoplasms[mj:noexp] OR Colorectal Neoplasm*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Colorectal Carcinoma*[tiab] OR Colorectal Cancer*[tiab]) AND (Non Steroidal Antiinflammatory Agents[mj] OR Non Steroidal Antiinflammatory Agent*[tiab] OR NSAID*[tiab] OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agent*[tiab] OR Anti-Inflammatory Agent*[tiab] OR Anti-Inflammatory Analgesic*[tiab] OR Aspirin-Like Agent*[tiab]) AND (Adult[mh] OR Adult*[tiab] OR Young Adult[mh] OR Young Adult*[tiab] OR Middle Aged[mh] OR Middle Aged*[tiab]).

c) Cadena de búsqueda en inglés y español para Cinahl:

(MH Cancer Colorectal OR AB Cancer Colorectal* OR AB Tumor Colorectal* OR AB Carcinoma Colorectal*) AND (MH Agentes inflamatorios no esteroideos OR AB Agentes inflamatorios no esteroideos* OR AB AINES* OR AB analgésicos Antiinflamatorio* OR AB Aspirin*) AND (MH adultos OR AB Adult* OR MH Adultos jóvenes OR AB Adultos jóvenes OR MH Mediana edad OR AB Mediana Edad).

(MH Colorectal Neoplasms OR AB Colorectal Neoplasm* OR AB Colorectal Tumor* OR AB Colorectal Carcinoma* OR AB Colorectal Cancer*) AND (MH Non Steroidal Antiinflammatory Agents OR AB Non Steroidal Antiinflammatory Agent* OR AB NSAID* OR AB Nonsteroidal Antiinflammatory Agent* OR AB Anti-Inflammatory Agent* OR AB Anti-Inflammatory Analgesic* OR AB Aspirin-Like Agent*) AND (MH Adult OR AB Adult* OR MH Young Adult OR AB Young Adult* OR MH Middle Aged OR AB Middle Aged*).

Figura 9: Detalles del proceso de la revisión bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.