



Revisión

Artículo español

El Cáncer en datos: ¿Se aplican las medidas de prevención para el Cáncer Colorrectal?

Cancer in numbers: Do preventive measures for colorectal cancer apply?

Pedro J. Tárraga López¹, José A. Rodríguez Montes², Juan Solera Alberó³, Almudena Tárraga Marcos⁴

¹ Departamento de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. España

² Catedrático Emérito de Cirugía Universidad Autónoma de Madrid. España

³ Coordinador Médico EAP zona 7 Albacete. España

⁴ Departamento de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. España

Resumen

Introducción: El cáncer es un problema mundial ya que afectará a uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres durante su vida. El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente en los hombres, después del cáncer de pulmón, y es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de mama. También es la segunda causa de muerte en hombres y mujeres por separado, y es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer si ambos géneros son considerados juntos. El CCR representa aproximadamente el 10% de las muertes por cáncer. Los factores de riesgo modificables del CCR incluyen el tabaquismo, la inactividad física, el sobrepeso y la obesidad, el consumo de carne procesada y el consumo excesivo de alcohol. Los programas de cribado del CCR son posibles en los países económicamente desarrollados; sin embargo, se debe prestar atención en el futuro a áreas geográficas con población envejecida y estilo de vida occidental.

Objetivo: Evaluar la influencia de la dieta y el estilo de vida sobre la incidencia y la mortalidad del CCR y determinar el efecto de la prevención secundaria mediante el diagnóstico temprano del CCR.

Metodología: Se realiza una búsqueda exhaustiva de los artículos Medline y Pubmed relacionados con la prevención primaria y secundaria del CCR y posteriormente se realiza un metanálisis de los mismos bloques.

Resultados: Se recuperaron 301 artículos relacionados con la prevención primaria o secundaria del CCR. De éstos 177 fueron considerados válidos en el metanálisis: 12 en epidemiología, 56 en dieta y forma de vida, y sobre 77 diversas proyecciones para la detección temprana del CCR. El cáncer es un problema mundial ya que afectará a uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres durante su vida. No hay duda de cuáles factores ambientales, probablemente la dieta, pueden explicar estas tasas de cáncer. El consumo excesivo de alcohol y la dieta rica en colesterol están asociados con un alto riesgo de cáncer de colon. Una dieta pobre en ácido fólico y vitamina B6 también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon con una sobreexpresión de p53. Comer pulsos al menos tres veces a la semana reduce el riesgo de desarrollar cáncer de colon en un 33%, después de comer menos carne, mientras que comer arroz integral al menos una vez a la semana reduce el riesgo de CCR en un 40%. Estas asociaciones sugieren un efecto dosis-respuesta. Frecuentemente comiendo verduras cocidas, nueces, frutos secos, legumbres y arroz integral se ha asociado con un menor riesgo de pólipos colorrectales. La ingesta alta de calcio ofrece un efecto protector contra los tumores distales del colon y del recto en comparación con el colon proximal. Una mayor ingesta de productos lácteos y calcio reduce el riesgo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedrojuan.tarraga@gmail.com (Pedro Juan Tárraga López).

Recibido el 7 de julio de 2017; aceptado el 27 de julio de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

de cáncer de colon. Tomar regularmente una aspirina (ASA) después de ser diagnosticado de cáncer de colon se asocia con menos riesgo de morir por este cáncer, especialmente entre las personas que tienen tumores con sobreexpresión de COX-2.¹⁶ Sin embargo, estos datos no contradicen los obtenidos sobre una posible predisposición genética, incluso en CCR esporádico o no hereditario. El CCR es susceptible a la detección porque es un problema de salud grave debido a su alta incidencia y su alta morbilidad / mortalidad asociada.

Conclusiones: El cáncer es un problema mundial. (2) Una modificación de la dieta y estilo de vida podría reducir la morbilidad y la mortalidad. (3) La detección temprana mediante el cribado mejora el pronóstico y reduce la mortalidad.

Palabras clave

Cáncer; Cáncer Colorrectal; Prevención Primaria; Prevención Secundaria

Abstract

Introduction: Cancer is a global problem as it will affect one in three men and one in four women during their lifetime. Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer in men, after lung cancer, and is the second most common cancer in women after breast cancer. It is also the second leading cause of death in men and women separately, and is the second most common cause of cancer death if both genders are considered together. CRC accounts for approximately 10% of cancer deaths. Modifiable risk factors for CRC include smoking, physical inactivity, overweight and obesity, processed meat consumption, and excessive alcohol consumption. CRC screening programs are possible in economically developed countries. However, attention should be paid in the future to geographically populated areas and western lifestyles.

Objective: To evaluate the effect on the incidence and mortality of diet and lifestyle of CRC and to determine the effect of secondary prevention through the early diagnosis of CRC.

Methodology: An exhaustive search of Medline and Pubmed articles related to primary and secondary prevention of CRC is carried out and a meta-analysis of the same blocks is carried out.

Results: 301 items related to primary or secondary prevention of CRC were recovered. Of these, 177 were considered valid in the meta-analysis: 12 in epidemiology, 56 in diet and lifestyle, and over 77 different projections for the early detection of CRC. Cancer is a global problem as it will affect one in three men and one in four women during their lifetime. There is no question of which environmental factors, probably diet, may explain these cancer rates. Excessive consumption of alcohol and high cholesterol diet are associated with a high risk of colon cancer. A diet low in folic acid and vitamin B6 is also associated with an increased risk of developing colon cancer with overexpression of p53. Eating pulses at least three times a week reduces the risk of developing colon cancer by 33% after eating less meat, while eating brown rice at least once a week reduces the risk of CRC by 40%. These associations suggest a dose-response effect. Frequently eating cooked vegetables, nuts, legumes and brown rice has been associated with a lower risk of colorectal polyps. High calcium intake provides a protective effect against distal colon and rectum tumors compared to the proximal colon. Increased intake of dairy and calcium reduces the risk of colon cancer. Regularly taking aspirin (ASA) after being diagnosed with colon cancer is associated with less risk of dying from this cancer, especially among people who have COX-2 overexpressing tumors. However, these data do not contradict the data obtained on a possible genetic predisposition, even in sporadic or non-hereditary CRC. CRC is susceptible to detection because it is a serious health problem due to its high incidence and high associated morbidity / mortality.

Conclusions: (1) Cancer is a global problem. (2) A modification of diet and lifestyle could reduce morbidity and mortality. (3) Early detection through screening improves prognosis and reduces mortality.

Keywords

Cancer; Colorectal cancer; Primary Prevention; Secondary Prevention

Introducción

El cáncer en cifras: incidencia y mortalidad en España

El cáncer junto a las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en los países occidentales ⁽¹⁻³⁾.(figura 1)

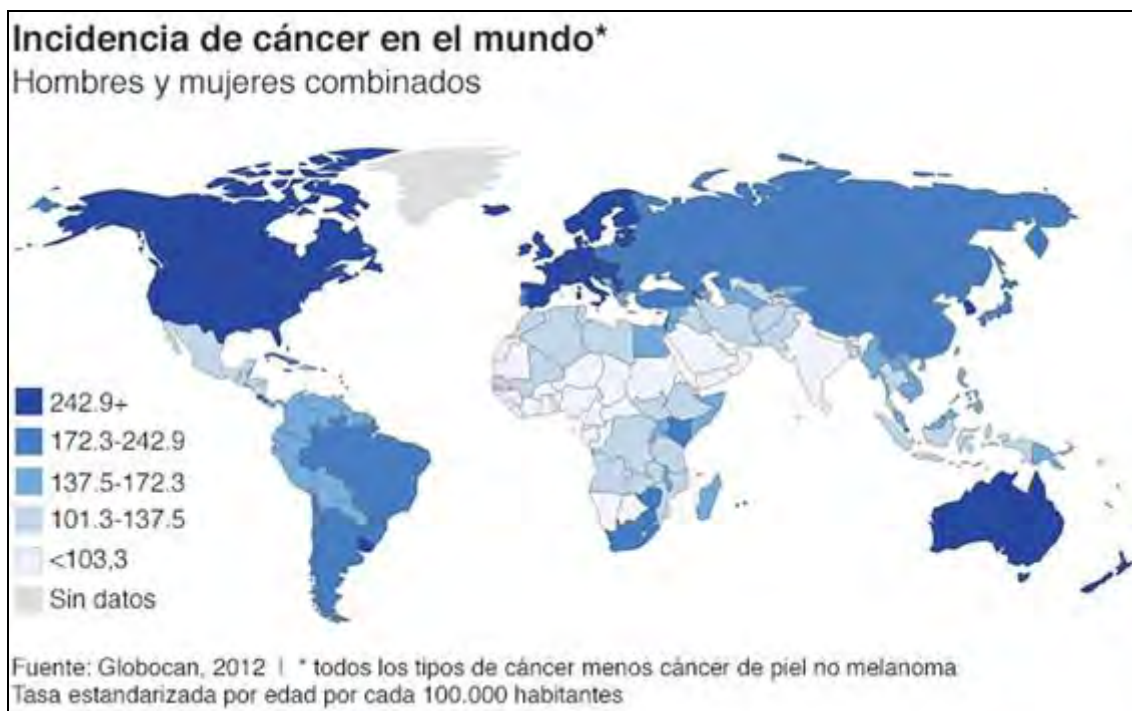


Figura 1. Incidencia del Cáncer en el Mundo.

En España la incidencia, teniendo en cuenta ambos sexos, el tipo de tumor más frecuente es el colorrectal, (con 41.441 nuevos casos en 2015), seguido del de próstata (33.370), pulmón (28.347), mama (27.747), vejiga (21.093), estómago (8.456), linfoma no Hodgkin (7.670), páncreas (6.914), hígado (5.800) y riñón (5.579).

En las mujeres el tumor más frecuente es el de mama, con 22.747 nuevos casos en 2015, seguido del colorrectal (16.677), útero (6.160), pulmón (5.917), vejiga (3.654), linfoma no Hodgkin (3.480), páncreas (3.401), estómago (3.306), ovario (3.328) y leucemia (2.736). En cambio, entre los hombres el de próstata es el más común, con 33.370 nuevos casos, seguido del colorrectal (24.764), pulmón (22.430), vejiga (17.439), estómago (5.150), hígado (4.252), linfoma no Hodgkin ⁽⁴⁻⁵⁾. (tabla 1)

Tabla 1. Estimación de la incidencia de cáncer (excluyendo tumores cutáneos, no melanomas) en España 2012 y su predicción para 2020 por edad y sexo.

Año	Nº estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128550	86984	215534
	<65 años	46202	39225	85427
	>=65 años	82348	47759	130107
2020	Todas las edades	148998	97715	246713
	<65 años	54031	43251	97282
	>=65 años	94967	54464	149431

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.01.2016
 Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial, Naciones Unidas.

En cuanto a la incidencia global del cáncer en el mundo, España presenta una incidencia similar a los países de nuestro entorno más directo. Para obviar el efecto del envejecimiento en los países occidentales, se han comparado los

datos en forma de incidencia ajustada por edad (tasa que presentaría una población si tuviese una estructura etaria estándar).

Si comparamos la incidencia del cáncer con la de países de nuestro entorno, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 (OMS). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones a nivel global fueron el cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado; mientras que en mujeres los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron mama, colorrectal, pulmón, cérvix y estómago.

Pese al aumento de casos "por encima de lo previsto" observado, el informe de Sociedad Española de Oncología también ofrece un dato esperanzador, ya que en términos generales el 53 por ciento de los afectados sigue vivo cinco años después del diagnóstico y pueden considerarse, por tanto, largos supervivientes. Pese a ello, los datos, en este caso de 2014 reflejan un total de 106.039 fallecimientos por cáncer (65.019 en hombres y 41.020 en mujeres).

La mortalidad varía en función de los tumores como demuestra que el de pulmón, el tercero con más casos, es sin embargo el que más muertes provoca, un total de 21.220, seguido del colorrectal (15.449), páncreas (6.278), mama (6.213), próstata (5.855), estómago (5.522), hígado (4.536), vejiga (4.795), leucemia (3.377) y riñón (2.912). Además, también hay diferencias por sexos y, en el caso de las mujeres, el tumor que más muertes provoca es el de mama, con 6.213, seguido del de colon (4.827), pulmón (4.047), páncreas (3.085) y tumores mal definidos (2.237). En cambio, en hombres el más mortal es el de pulmón, con 17.173 fallecimientos, casi el triple que las causadas por el de colon (6.951), al que siguen el de próstata (5.855), vejiga (3.894) e hígado (3.389)⁽⁴⁻⁶⁾.

Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema sanitario de primer orden en los países occidentales. En España representa aproximadamente el 15% de la incidencia de todos los tumores, y se registran más de 25.000 casos nuevos al año. Es la segunda causa de muerte por cáncer, pues causa más de 13.000 muertes cada año. La supervivencia media en nuestro país es del 48% a los 5 años del diagnóstico de CCR. Ello posiblemente se deba a que el diagnóstico se realiza de forma tardía en la mayoría de los casos y a la escasa introducción de programas de prevención de esta neoplasia⁽¹⁻³⁾. (Tabla 2)

Numero estimado (en miles)	Hombres			Mujeres			Ambos sexos		
	Casos	Muertes	prevalencia 5 años	Casos	Muertes	prevalencia 5 años	Casos	Muertes	prevalencia 5 años
Mundial	746	374	1953	614	320	1590	1361	694	3544
Regiones mas desarrolladas	399	175	1164	338	158	966	737	333	2130
Regiones menos desarrolladas	347	198	789	276	163	624	624	361	1414
Region Africana (OMS)	16	11	32	15	11	31	31	22	63
Región Americana(OMS)	125	57	362	121	55	342	246	112	705
Mediterraneo Oriental (OMS)	18	12	40	15	10	33	33	21	73
Region Europea (OMS)	255	120	686	216	108	573	471	228	1258
Region de Asia Sud –Oriental	68	48	122	52	37	93	120	85	216
Pacífico Occidental (OMS)	264	125	711	195	100	518	460	225	1229
Países de IARC ⁽³⁾ (24 países)	418	187	1181	351	167	976	769	353	2157
EEUU	69	29	214	65	27	199	134	55	413
China	147	79	338	107	60	245	253	139	583
India	37	28	50	27	21	37	64	49	87
Comunidad Europea	193	83	536	152	69	417	345	152	953

(1) Ferlay J et al 2013

(2) Bray F et al 2013

(3) International Agency for Research on Cancer (IARC) Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, dependiente de la OMS

I. Prevención Primaria del Cáncer Colorrectal:

Hay amplio consenso sobre la necesidad de concienciar a la población, los profesionales de la salud y las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR.

Constituye un campo de interés común a profesionales tanto de la atención primaria como de la atención especializada (gastroenterología, cirugía, oncología médica, radioterapia médica y genética, entre otras) y de salud pública. Desde todos los ámbitos deben difundirse las medidas de prevención primaria (estilos de vida saludables) y del cribado de la población con riesgo medio.⁽⁷⁻¹²⁾

Pero qué factores tenemos que tener en cuenta en el Cáncer Colorrectal?

I.1 Carga Genética:

1. El cáncer es causado por cambios en el ADN en el interior de nuestras células. El ADN es el químico en nuestras células que conforma nuestros genes, y que controla cómo funcionan nuestras células. El ADN proviene de ambos padres, y afecta algo más que sólo nuestra apariencia. Algunos genes ayudan a controlar cuándo nuestras células crecen, se dividen en nuevas células y mueren⁽¹³⁻¹⁷⁾:

a. A ciertos genes que ayudan a las células a crecer, dividirse y a mantenerse vivas se les denominan oncogenes. Los genes que ayudan a mantener el control de la división celular o que provocan que las células mueran en el momento oportuno se llaman genes supresores de tumores.

2. El cáncer puede ser causado por mutaciones (cambios) en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores, lo que provoca que las células crezcan fuera de control. Los cambios en muchos genes diferentes son usualmente necesarios para que se origine el cáncer colorrectal. Mutaciones genéticas hereditarias, algunas mutaciones del ADN pueden ser transmitidas de una generación a otra, y se encuentran en todas las células del cuerpo. Cuando esto ocurre, decimos que las mutaciones son hereditarias⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

3. Pocos cánceres colorrectales son causados por mutaciones genéticas hereditarias. Ahora se conocen muchos de estos cambios en el ADN y sus efectos en el crecimiento celular. Por ejemplo: a. La poliposis adenomatosa familiar (FAP) y síndrome de Gardner son causados por cambios hereditarios en el gen APC. El APC es un gen supresor de tumores (normalmente ayuda a mantener el crecimiento celular bajo control). En las personas con cambios hereditarios en el gen APC, este "freno" del crecimiento celular se desactiva, causando que se formen cientos de pólipos en el colon. Con el pasar del tiempo, el cáncer casi siempre se forma en uno o más de estos pólipos debido a que más mutaciones genéticas ocurrirán en las células de los pólipos.

b. El síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario sin poliposis, o HNPCC), es causado por cambios en los genes que normalmente ayudan a una célula a reparar daños en el ADN. Una mutación en uno de los genes de las enzimas reparadoras del ADN, como MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, y PMS2, puede evitar que se corrijan algunos errores del ADN. Estos errores algunas veces afectarán los genes reguladores del crecimiento, lo cual puede ocasionar la formación del cáncer.

c. El síndrome Peutz-Jeghers es causado por cambios hereditarios en el gen STK11(LKB1), un gen supresor de tumores.

d. La poliposis relacionada con MUTYH es causada por mutaciones en el gen MUTYH, el cual interviene en cómo la célula “corrige” o comprueba la exactitud del ADN cuando las células se dividen ⁽¹⁹⁻²⁶⁾.

4. Las pruebas genéticas especiales pueden detectar las mutaciones genéticas asociadas con estos síndromes hereditarios. Actualmente hay varios test genéticos que pueden ayudarnos a detectar estas anomalías y diagnosticar el CCR lo antes posible, incluso solo la posibilidad de tenerlo. Hay que hacérselo con antecedentes familiares de pólipos, cáncer colorrectal u otros síntomas relacionados con estos síndromes. Hay varios estudios que detectan DNA en sangre apreciándose alta sensibilidad y especificidad ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

5. Mutaciones genéticas adquiridas: Algunas mutaciones ocurren durante la vida de una persona y no son transmitidas a la próxima generación. Sólo afectan las células que provienen de la célula original que mutó. Estos cambios en el ADN se deben a mutaciones adquiridas. En la mayoría de los casos de cáncer colorrectal, las mutaciones del ADN que conducen a cáncer son adquiridas durante la vida de una persona en lugar de haber sido heredadas. Ciertos factores de riesgo probablemente desempeñan un papel en causar estas mutaciones adquiridas, pero hasta el momento se desconoce qué causa la mayoría de estas mutaciones. Tal parece que no hay una única vía genética para cáncer colorrectal que sea la misma en todos los casos. En muchos casos, la primera mutación ocurre en el gen APC, lo que causa un aumento en el crecimiento de células colorrectales debido a la pérdida de este “freno” en el crecimiento celular. Puede que ocurran mutaciones adicionales en los genes, como el KRAS, TP53, y SMAD4. Estos cambios pueden ocasionar que las células crezcan y se propaguen sin control. Es probable que también estén involucrados otros genes aún desconocidos ⁽²⁸⁻³⁶⁾.

1.2 Cáncer Colorrectal y dieta

1. Carne roja: Hay 18 Estudios de cohortes que relacionan una alimentación con un alto consumo de carne roja (tal como vaca, cerdo, cordero o hígado) y carnes procesadas (tal como *hot dogs* [perros calientes] y algunos embutidos) con aumento del riesgo de cáncer colorrectal.

También puede influir el cocinado a temperaturas muy altas (freír, asar o cocinar a la parrilla) crea químicos que pueden aumentar el riesgo de cáncer, aunque no está claro el riesgo de aumentar ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

2. Frutas y Verduras: Una alimentación con un alto consumo de vegetales, verduras y frutas puede reducir incidencia CCR: Aunque hasta hace pocos años, relativamente, se había asumido a partir de estudios caso-control que la ingesta de fruta y vegetales disminuiría el riesgo de CCR, los estudios de cohortes han mostrado resultados discordantes (efecto beneficioso en unos y ningún efecto en otros). Tomados en conjunto, el consumo de estos alimentos podría tener, quizás, un pequeño papel preventivo en el desarrollo del CCR. ⁽³⁶⁻³⁸⁾

El resultado obtenido en una revisión sistemática, que incluyó 13 estudios prospectivos (725.628 hombres y mujeres) y seguimiento de entre 6 y 20 años, revela que el consumo de la fibra está inversamente asociado con el riesgo de CCR. Sin embargo, este efecto protector desaparece cuando se toman en cuenta los factores de riesgo (RR = 0,94; IC del 95%: 0,86-1,03). No obstante, el estudio prospectivo realizado en el NIH-AARP revela que la dieta total Fibra no está asociada a un cambio en el riesgo de CCR, pero con una ligera reducción de este riesgo con los cereales. El resultado de un metanálisis, que incluyó 16 estudios (856.517 hombres y mujeres) y con seguimiento de 10-20 años, muestra que comer frutas y verduras es asociado con una reducción no significativa del riesgo de CCR: Frutas y hortalizas (RR = 0,91; IC del 95%: 0,82-1,01), fruta (RR = 0,93; IC del 95%: 0,85-1,02), y verduras (RR = 0,94; IC del 95%: 0,86-1,02). No obstante, cuando el análisis se realiza tomando en cuenta la ubicación del tumor, comiendo fruta Y

hortalizas se asocia significativamente con un riesgo reducido del cáncer distal (RR = 0,74; IC del 95%: 0,57-0,95), pero no de cáncer proximal (RR = 1,02; IC del 95%: 0,82-1,27) ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

En una población de alto riesgo de una revisión Cochrane, al evaluar el efecto de la fibra dietética en la incidencia o recurrencia de los adenomas colorrectales y la incidencia de CCR (incluyendo 7 ECA y 5.149 casos), el mayor consumo de fibra no disminuyó la incidencia o la recurrencia de pólipos adenomatosos. ⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾

3. Grasas: Hay estudios que valoran que un consumo importante de grasas puede aumentar el riesgo de CCR, aunque no está claro que otros componentes alimenticios (por ejemplo, ciertos tipos de grasas) afecten el riesgo ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾.

4. Alcohol: El cáncer colorrectal ha sido vinculado al consumo excesivo de alcohol. Limitar el consumo de alcohol a un uso moderado al día para los hombres y las mujeres podría dar muchos beneficios a la salud, incluyendo un menor riesgo de cáncer colorrectal. Hay pruebas sólidas de estudios observacionales de que el consumo excesivo de alcohol se vincula con un aumento en el riesgo de cáncer colorrectal (CCR): En un análisis conjunto de diez estudios de cohortes, hay asociación positiva entre el consumo de alcohol y el desarrollo de CCR, mostrando que la cantidad de la ingesta de alcohol va en proporción al desarrollo del cáncer: Ingesta de alcohol de 30-45 g / día implica un riesgo de 1,16 (95% CI: 0,99-1,36) y un riesgo de 1,41 (IC del 95%: 1,16-1,72) para 45 g / día. Sin embargo, es importante señalar que los resultados de estos estudios son inconsistentes debido a sus diferentes diseños de estudio y posibles factores de confusión (dieta, género). En un metaanálisis más reciente basado en datos de 16 estudios de cohortes, la ingesta de alcohol se asoció con el riesgo de desarrollar cáncer de colon (RR = 1,50; IC del 95%: 1,25-1,79) y cáncer de recto (RR = 1,63; IC del 95%: 1,35 - 1,97) ⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾.

5. Lácteos y calcio: El consumo de productos lácteos se ha asociado en un análisis conjunto de 10 estudios de cohorte que incluían 5.000 casos, con una disminución de un 11% del riesgo de CCR (21). Esta asociación se ha visto también con los suplementos de calcio, que disminuyen en un 19% la recurrencia de adenomas de colon respecto a un grupo con placebo ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

El resultado obtenido con una revisión sistemática (534.536 casos) revela un efecto protector del consumo de calcio en la dieta (RR = 0,86; IC del 95%: 0,78-0,95) y la ingesta dietética de calcio más suplementos (RR = 0,69; IC del 95%: 0,69-0,88) ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. No obstante, no distingue el efecto independiente de la dieta y el calcio. Otros análisis WHI RCT no revelan que los suplementos de calcio reducen el riesgo de CCR.

La revisión Cochrane, que incluyó 1.346 sujetos, muestra que en aquellas personas con antecedentes de adenomas, tomar suplementos de calcio puede tener un protector efecto sobre el desarrollo de adenomas colorrectales (RR = 0,74; IC del 95%: 0,58 - 0,95) ⁽⁶⁷⁻⁷⁴⁾.

La Vitamina D: Hay tres metaanálisis de estudios observacionales que muestran que tomar altas dosis de vitamina D (1.000-2.000 U / día) reduce el riesgo de CCR, pero también indica que tomar dosis bajas (200-400 U / día) puede no ser suficiente para apreciar tales beneficios, especialmente si la exposición al sol es baja ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

6. Hay pruebas sólidas que establecen una relación entre el consumo de cigarrillos y el aumento en la incidencia y la mortalidad por CCR: Algunos de estos estudios (30 y 40 años) revelan un mayor riesgo de CCR. Los resultados de un metaanálisis, que incluyó 77 estudios observacionales, desvela una asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores activos (RR = 2,14; IC del 95%: 1,86-2,46), ex fumadores (RR = 1,47; IC del 95%: 1,29-1,67), y los fumadores ocasionales (RR = 1,82; IC del 95%: 1,55-2,01). Algunos estudios recientes muestran que los fumadores activos tienen mayor riesgo de cáncer rectal (RR = 1,95; IC del 95%: 1,10-3,47) y no para el cáncer de colon. ⁽⁸⁹⁻⁹³⁾

7. **Obesidad:** También hay estudios en que los pacientes obesos o con sobrepeso tiene más incidencia de CCR. Se han evidenciado dos metanálisis que demuestran de forma no significativa que la obesidad es un factor predisponente de CCR ^(39-41, 84).

8. La relación entre actividad física y CCR no está bien aclarada, pues si bien los estudios caso-control encuentran un efecto protector, no ocurre lo mismo con los estudios de cohortes; por otra parte, la actividad física no parece influir en el desarrollo de cáncer de recto. Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia la existencia de una relación clara entre sobrepeso y obesidad y el riesgo de cáncer de colon (no de recto) en hombres (no en mujeres) ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾, y esta asociación es más pronunciada en personas con escasa actividad física.

9. **Ácido fólico:** El resultado de una revisión sistemática, incluyendo siete estudios prospectivos y nueve estudios de casos y controles, muestra que la asociación entre la ingesta de ácido fólico en la dieta y CRC (RR = 0,75; IC del 95%: 0,64-0,89) es más fuerte que el ácido fólico dietético más Suplementos de ácido fólico (RR = 0,95; IC del 95%: 0,81-1,11).

En las personas con antecedentes de adenoma, el Reino Unido *Colorectal Adenoma Prevention* no reveló que la administración de suplementos de ácido fólico (0,5 mg / día) enmienda el riesgo de adenoma recurrente (RR = 1,07; IC del 95%: 0,85-1,34) ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

De forma similar, en el ECA de Prevención de Pólipos de Aspirina / Folato, la administración de suplementos de ácido fólico (1 mg / día) no redujo el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (RR = 1,04; IC del 95%: 0,90-1,20) y un aumento en este. El riesgo fue incluso detectado en relación con las lesiones preneoplásicas después de un seguimiento de tres a cinco años. ⁽⁶⁸⁾

10. **Antioxidantes:** Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada, que incluyó 26 ECA y 211.818 participantes, muestran que la administración de antioxidantes, en comparación con placebos, no modifica la incidencia de CRC (RR = 0,91; IC del 95%: 0,80-1,03). Se obtuvieron resultados similares para diferentes antioxidantes, administrados por separado o combinados, después de un período de seguimiento de 2-12 años: beta-carotenos (RR = 1,09; IC del 95%: 0,79-1,51), vitamina E (RR = 1,10; IC del 95%: 0,87-1,9), selenio (RR = 0,8; IC del 95%: 0,22-1,05), betacaroteno + vitamina A (RR = 0,97; IC del 95%: 0,76-1,25), betacaroteno + vitamina E Beta-caroteno + vitaminas C y E (RR = 0,84; IC del 95%: 0,65-1,07) y beta-caroteno + vitaminas C y E + selenio (RR = 1,20; IC del 95%: 0,89-1,63) 0,88; IC del 95%: 0,49 - 1,58). ⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾

Los resultados de un reciente metanálisis, que incluyó 11 estudios de cohorte (702.647 participantes con seguimiento de 6-20 años, sobre carotenos, también confirman que los carotenos no modifican el riesgo de CRC (RR = 1,04; IC del 95%: 0,84 -1,00) ⁽⁷⁹⁾.

11. **Otros factores:** Varios factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el desarrollo económico en los países occidentales están asociados con una mayor incidencia de CCR:

11.1. **Edad:** Los adultos más jóvenes pueden sufrir CCR, aunque la probabilidad de desarrollarla aumenta significativamente después de los 50 años. Hay informes de que más de 9 de cada 10 personas diagnosticadas con CCR tienen por lo menos 50 años de edad.

11.2. **Evidencia de quimioprevención:** Se han realizado varios estudios de casos y controles y estudios de cohortes y ECA de fase II / III para evaluar el uso potencial de diversos agentes quimiopreventivos.

Estos incluyen ASA, AINES, cinco aminosalicilatos, 5-AAs, estatinas y ácido ursodesoxicólico, así como vitaminas y micronutrientes (calcio, selenio, ácido fólico, etc.) que han sido revisados en otras secciones.

a. **Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos:** Los resultados de una revisión Cochrane, que incluyó tres ECA, mostraron que el ASA reduce significativamente la recurrencia de adenomas después de un seguimiento de tres años (RR = 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96).⁷⁰ El análisis conjunto de los británicos Los médicos aspirina y el ensayo UK-TIA aspirina indica que tomar ASA en dosis de ≥ 300 mg / día durante al menos cinco años es un método de prevención primaria eficaz contra la CCR con un período de latencia de 10 años.⁽⁷¹⁾ Los mismos autores hicieron una revisión sistemática, que incluyó 19 estudios de casos y controles (20.815 casos) y 11 estudios de cohortes (1.136.110 individuos), y demostró que el uso regular de AAS y AINE está asociado con un riesgo reducido de CCR, especialmente después de 10 años o más. Sin embargo, se observa que esta asociación es consistente sólo para ASA tomada en dosis de ≥ 300 mg / día, y esta asociación disminuye y es más inconsistente con dosis más bajas si no se toma diariamente.⁽¹⁶⁾ Esta asociación también se ha encontrado en un estudio observacional prospectivo reciente, que incluyó a hombres tratados con una dosis de 325 mg / día durante al menos seis años.⁶⁹⁻⁹⁵

Los resultados de dos revisiones sistemáticas de los ECA sobre el papel de los AINE en la prevención de los adenomas colorrectales en pacientes con FAP muestran que, a corto plazo, el tratamiento con sulindac o celecoxib favorece la regresión de los adenomas, pero no su eliminación o prevención.^{16,72} Los ECA subsiguientes confirman que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, celecoxib,⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾ y rofecoxib⁽⁹⁸⁾ ayudan a reducir la recurrencia de los adenomas colorrectales.⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾

b. **Estatinas:** Los resultados de un metaanálisis con seis ECA (RR = 0,95; IC del 95%: 0,80-1,13) y tres estudios de cohortes (RR = 0,96; IC del 95%: 0,84-1,11) revelan que las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo sobre la prevención CRC, aunque se realizaron nueve estudios de casos y controles (RR = 0,91; IC del 95%: 0,87-0,96).⁽¹⁰¹⁾

c. **Tratamiento hormonal en mujeres posmenopáusicas:** Varios estudios observacionales de metanálisis muestran una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas. No obstante, los ECA que han evaluado la incidencia del cáncer como una variable secundaria no confirman un efecto protector. Los resultados preliminares de la Iniciativa de Salud de la Mujer indican esta asociación (RR = 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92), que no es estadísticamente significativa, después del ajuste (RR = 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24).⁽¹⁰²⁾ Un análisis reciente revela que este efecto desaparece tres años después de dejar el tratamiento y que la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR incluso aumentan.⁽⁷⁹⁾ Los resultados del estudio de reemplazo de corazón y estrógeno / progestina muestran un efecto protector no significativo (RR = 0,81; IC del 95%: 0,46-1,45).⁽¹⁰³⁻¹⁰⁹⁾

II. Prevención Secundaria del CCR

El CCR cumple las condiciones necesarias para que sea susceptible de cribado, ya que se conoce su historia natural, se dispone de pruebas de cribado y métodos diagnósticos con eficacia demostrada que son aplicables a la población sana sin generar riesgos excesivos, y su tratamiento en fases precoces mejora el pronóstico de la enfermedad. Además, es una intervención que tiene una buena relación coste-efectividad. Las directrices del Consejo de la Unión Europea, el Plan Integral del Cáncer y diversos Planes de Salud de las comunidades autónomas recomiendan la aplicación de un cribado poblacional de CCR con sangre oculta en heces (SOH) en varones y mujeres de 50 a 74 años.

El objetivo del cribado es la detección de la presencia de lesiones precancerosas (adenomas) o de cáncer en individuos asintomáticos, permitiendo así el tratamiento precoz y el aumento de la supervivencia. El CCR tiene una

lesión precursora, el pólipo adenomatoso, de lento crecimiento y fácilmente identificable, sobre el que se puede actuar mediante polipectomía. El período desde la primera aparición de un pólipo hasta el desarrollo de cáncer oscila, probablemente, entre 5 y 15 años.

En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más influyente para determinar el riesgo de CCR.

Los individuos menores de 50 años, sin factores de riesgo adicionales, presentan un riesgo bajo para CCR, y no se consideran candidatos a cribado para esta patología (grado de recomendación A).

Los pacientes considerados de riesgo medio tienen más de 50 años, están asintomáticos y no presentan antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal ni antecedentes personales o familiares de CCR o pólipos adenomatosos. En estos pacientes, debe recomendarse el cribado anual o bienal mediante la detección de sangre oculta en heces y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años (grado de recomendación A) (figura 2).



Figura 2. Cribado de CCR en población con riesgo medio.

Se consideran de riesgo elevado aquellos individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR (antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos adenomatosos o antecedentes familiares de primer grado de CCR, poliposis adenomatosa familiar o de cáncer de colon hereditario sin poliposis [CCHSP]); son subsidiarios de programas de cribado o vigilancia específicos. Cuando en un individuo coexistan ambos tipos de factores (personales y familiares) la medida de prevención debe ir dirigida a la situación de mayor riesgo. En estos pacientes, la evidencia científica recomienda una búsqueda activa, ofrecerles el cribado con endoscopia, y evaluar la conveniencia de realizar análisis genéticos en unidades especializadas (grado de recomendación A).

Pruebas de cribado

La eficacia del cribado en la población de riesgo medio está avalada científicamente (grado de recomendación A). No obstante, existe controversia sobre la estrategia de cribado más efectiva y con mejor relación coste-efectividad.

a. **Las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH)** se llevan a cabo mediante el examen de dos muestras de cada una de las deposiciones de 3 días consecutivos. Se fundamentan en la emisión de sangre a la luz intestinal de algunos adenomas y del CCR, debido a la posible ulceración y friabilidad de éstos. Las pruebas de SOH con mejor evaluación y nivel de evidencia sobre su eficacia en la detección de neoplasias colorrectales con las que utilizan

como reactivo el guayaco (grado de recomendación A). La principal limitación de su aplicación como prueba de cribado es el alto porcentaje de resultados falsos positivos (de un 2 a un 10%) que obliga a la realización posterior de una prueba más invasiva, como es la colonoscopia, con lo que un porcentaje de pacientes serán sometidos a una colonoscopia innecesaria. La especificidad de esta prueba para la detección de cualquier neoplasia colorrectal y para el CCR se aproxima al 80%. La sensibilidad es inferior para los adenomas ya que sangran con menor frecuencia. Otro inconveniente de esta prueba es que las restricciones dietéticas que precisa la detección de SOH basada en guayaco no reducen la tasa de resultados positivos y cuanto más se restringe la dieta, menor es el cumplimiento del cribado.

Hay registrados 4 ECA con SOH con Hemocult^R que incluyen 356.259 participantes y revelan una reducción de mortalidad cerca del 22% (Estudios de Funen, Goteborg. Minnesota y Nottingham). La reducción del riesgo de muerte por CCR fue del 15% (RR = 0,85; IC del 95%: 0,78-0,92).⁽⁸⁶⁾ La reducción de la mortalidad estimada 25% (RR = 0,75; IC del 95%: 0,66-0,84).

Se observó una reducción significativa después de un seguimiento de 18 años (RR = 0,79; IC del 95%: 0,62 - 0,97).⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾

El RCT de Minnesota utilizó la prueba FOB con rehidratación fecal y muestra una reducción del 33% en la mortalidad (RR = 0,67; IC del 95%: 0,50-0,87).

Los resultados de ECA de Minnesota también indican una reducción en la incidencia de CCR del 20% con el cribado anual (RR = 0,80; IC del 95%: 0,70-0,90) y de un 17% con dos años (RR = 0,83; IC del 95%: 0,73-0,94).⁽¹¹⁴⁾

Una de las desventajas de los test SOH-G es su inespecificidad para la detección de hemoglobina humana y el aumento de falsos positivos con la toma de ciertos alimentos que contengan catalasas y peroxidadas, carnes rojas y blancas, pescados, vegetales crudos y frutas; además su sensibilidad y especificidad se puede ver afectada por factores como la edad y el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C. La rehidratación de las muestras de los TSOHG aumenta la sensibilidad del test pero disminuye la especificidad. La sensibilidad de las pruebas FOB para detectar cualquier Neoplasia (nueve estudios de cohortes) fue del 6-46% (con especificidad 80-89%) para Hemocult II® y 43% (con especificidad Al 91%) para Hemocult Sensa®⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

b. Con el objetivo de mejorar la validez de la prueba y el cumplimiento de las restricciones dietéticas, se han desarrollado **métodos inmunológicos cualitativos y cuantitativos** que detectan específicamente la hemoglobina humana, por lo que no precisan restricciones dietéticas durante la recogida de la muestra. Estos métodos inmunológicos mejoran la especificidad de la detección de CCR, pero pueden dar lugar a resultados falsos negativos en los sangrados procedentes del tracto gastrointestinal superior por el proceso de degradación de la hemoglobina en su recorrido por el tubo digestivo. Los test de SOH-I, basados en una reacción antígeno-anticuerpo que detecta específicamente Hb humana, han experimentado un gran desarrollo en los últimos años y se ofrecen actualmente como una alternativa a los test químicos. Sus principales ventajas son las siguientes: a) detectan específicamente Hb humana en las heces y en concentraciones menores (40 a 300 µg de Hb/g de heces) que los test químicos; b) el análisis automatizado evita la subjetividad de la lectura de los test cualitativos y permite el estudio de grandes grupos de población en poco tiempo, lo que los hace ideales para el cribado de base poblacional; c) seleccionan con bastante precisión a los individuos para la realización de la colonoscopia, de tal manera que aproximadamente la mitad de los pacientes con un test de SOH-I presentan una neoplasia colorrectal significativa (adenoma avanzado o CCR invasivo); d) al modificar el punto de corte para la detección de Hb fecal pueden adecuarse a la disponibilidad de recursos endoscópicos; e) cuando se utilizan puntos de corte para la Hb fecal entre 50 y 150 µg de Hb/g de heces detectan más del doble de CCR y adenomas avanzados que los test de SOH-Q, con una tasa de falsos positivos razonable, y f) la población los acepta mejor por su simplicidad y fácil uso, lo que aumenta la participación en el programa de cribado. En el momento actual hay diversos tests comercializados para la detección de SOHi, los más extendidos son OC-Sensor® (Eiken, Japón) y FOB-Gold®

(Sentinel, Italy). A pesar de que su base metodológica es similar, hay cierta controversia en relación con la comparabilidad de los resultados obtenidos con ambos tests⁽¹²⁰⁻¹²⁵⁾. Este aspecto se ha evaluado en términos de utilización, tasa de participación y rendimiento diagnóstico en la cuarta ronda de una cohorte holandesa de base poblacional⁽¹²⁾. En este estudio, 9.964 sujetos (edad media, 62,0 ± 6,6 años; 48% varones) fueron invitados de forma aleatoria al cribado mediante OC-Sensor® (n = 4.997) o FOBGold® (n = 4.967), y la prueba de SOHi se consideró Hb/g de heces. Se observó un uso no apropiado del test en 71 (2,3%) invitados a OC-Sensor® y en 108 (3,5%) invitados a FOB-Gold®. La tasa de positividad fue superior en el grupo de OC-Sensor® que en el de FOB-Gold® (8,7%; IC del 95%, 7,8-9,8, frente a 6,5%; IC del 95%, 5,7-7,4, respectivamente), mientras que el valor predictivo positivo (VPP) para 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado fue inferior (26,1%; IC del 95%, 19,4-34,4, frente a 29,9%; IC del 95%, 21,6-39,9, respectivamente). Sobre la base de estos resultados se calculó la tasa de detección esperada (correspondiente al producto de la tasa de positividad por el VPP) y esta fue similar en ambos grupos (el 2,3 frente al 1,9%). Estos resultados sugieren que ambos tests son equivalentes en cuanto a eficacia, aunque la utilización de FOB-Gold® se asocia a un mayor número de repeticiones por un uso indebido y la de OC-Sensor® a un mayor número de colonoscopias dada su mayor tasa de positividad⁽¹²⁾. Por otro lado, persiste la controversia en relación con la conveniencia de evaluar 2 muestras de heces para la realización de la prueba de detección de SOHi en lugar de una sola, como acostumbra a ser habitual en la mayoría de programas de cribado. Este hecho se ha evaluado en 2 estudios empleando aproximaciones diferentes pero, a su vez, complementarias. En el primero de ellos⁽¹³⁾, mediante un diseño prospectivo, controlado y aleatorizado en una población de 40.164 sujetos de riesgo medio (varones y mujeres de 50 a 69 años de edad), se utilizó el test OC-Sensor® (punto de 2 (grupo II, n = 20.032) muestras de heces (en este segundo grupo se consideró que la prueba era positiva cuando cualquiera de las 2 muestras lo era). El análisis de los resultados se efectuó por intención de cribado y por protocolo. Los 2 grupos fueron similares en cuanto a la edad (58,8 frente a 58,6 años) y sexo (varones, 42,4 frente a 43,8%). La tasa de positividad fue inferior en el grupo I que en el II (el 5,6 frente al 8,0%; p < 0,001) y no hubo diferencias entre ambos grupos por lo que respecta a la tasa de participación (el 96,8 frente al 94,7%, respectivamente; p < 0,001). Tras la realización de las colonoscopias se detectaron 354 neoplasias avanzadas (grupo I, 166; grupo II, 188), incluyendo 71 cánceres (grupo I, 29; grupo II, 42). En el análisis por intención de cribado, no hubo diferencias en la tasa de detección de neoplasia avanzada (el 1,0 frente al 1,1%; p = 0,09), CCR (el 0,2 frente al 0,3%; p = 0,07) o adenoma avanzado (el 0,9 frente al 1,1%; p = 0,07) entre ambos grupos. Sin embargo, en el análisis por protocolo, la tasa de detección de neoplasia avanzada (el 1,0 frente al 1,2%; p = 0,03), CCR (el 0,2 frente al 0,3%; p = 0,04) o adenoma avanzado (el 0,9 frente al 1,2%; p = 0,01) sí fue superior en el grupo II. Por todo esto, actualmente se recomienda que los nuevos test cuantitativos de SOH-I reemplacen a los test de SOH-Q cuando se plantee la estrategia del cribado poblacional mediante detección anual o bienal de SOH⁽¹²⁶⁻¹³²⁾.

c. La combinación de un método inmunológico tras la detección de un guayaco positivo, lo cual disminuye los resultados falsos positivos. La positividad de ambos métodos alcanza una sensibilidad para el CCR del 95,9% (IC 95%, 84,8-99,3%), y para las neoplasias colorrectales avanzadas del 87,8% (IC 95%, 80,1-92,9%)⁽¹³⁰⁻¹³¹⁾.

d. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva recomiendan seleccionar los métodos basados en el guayaco cuando la adherencia de la población a la restricción dietética sea buena y se disponga de suficientes recursos endoscópicos para el seguimiento de pacientes con resultados positivos. En caso contrario, los métodos inmunológicos evitan los inconvenientes creados por las restricciones dietéticas y los fármacos, y suponen una mejora en la calidad del proceso⁽¹³²⁾.

e. **La sigmoidoscopia y la colonoscopia** son pruebas más sensibles, pero también más invasivas y costosas. La sigmoidoscopia permite visualizar hasta 60 cm, con lo que se alcanza el recto, el sigma y la porción distal del colon descendente, donde se localizan el 60% de los CCR y la mayoría de los pólipos. La colonoscopia permite visualizar todo el colon, sobre todo cuando se efectúa bajo sedación. Ambas técnicas permiten realizar polipeptomías. La ventaja atribuida a la colonoscopia se basa en que una proporción importante de las neoplasias avanzadas proximales presentan lesiones sincrónicas distales y, por tanto, no serían detectables mediante sigmoidoscopia.⁽¹³³⁻¹³⁴⁾

f. La combinación de **SOH con guayaco y sigmoidoscopia** no supera la eficacia de cada una de estas pruebas por separado, con cifras similares en la detección de neoplasias colorrectales avanzadas⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁻¹³²⁻¹³⁴⁾.

g. La colonoscopia es la única técnica que permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto, y es la prueba más sensible y específica de todas las estrategias de cribado. Por ello, diversos autores apoyan su utilización en el cribado del CCR en población de riesgo medio y alto. En este sentido, aunque aún no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su eficacia en términos de reducción de la mortalidad, diversos estudios sugieren que la colonoscopia no solo favorece la detección del CCR en fases iniciales de su desarrollo, sino que permite reducir su incidencia a partir de la identificación y resección de lesiones premalignas⁽²⁰⁾. Además, hay algunos estudios que sugieren que el efecto protector de la colonoscopia puede extenderse hasta 10 años tras su realización, por lo que este acostumbra a ser el intervalo recomendado cuando se emplea esta estrategia. Para profundizar en este aspecto se realizó un estudio de cohortes de base poblacional, en el que se evaluó la incidencia de CCR tras una colonoscopia negativa en 111.770 sujetos y se comparó esta con la incidencia poblacional en el mismo estado (Utah)⁽²¹⁾. Los resultados confirmaron el efecto protector de la colonoscopia; la tasa de incidencia estandarizada para CCR fue del 0,17 (IC del 95%, 0,09-0,25) al año, del 0,27 (IC del 95%, 0,20-0,34) entre los 2 y 4 años, del 0,37 (IC del 95%, 0,25-0,48) entre los 5 y 6 años y del 0,57 (IC del 95%, 0,38-0,76) entre los 7 y 10 años⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾

h. El **enema opaco**, actualmente no hay datos científicos que avalen su eficacia como prueba en el cribado poblacional, además es un procedimiento que puede estar en desuso por su riesgo.

i. Recientemente se están evaluando otras pruebas de cribado poblacional como la colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada (TC). Se trata de un examen radiológico que emplea la TC para obtener una visión interna del colon. Sus principales indicaciones son la detección de pólipos en el colon; el estudio de pacientes cuyas condiciones clínicas pueden suponer un aumento del riesgo de complicaciones en la colonoscopia convencional, como tratamientos anticoagulantes o dificultades respiratorias; y otra indicación sería completar el estudio en colonoscopias incompletas cuando no se puede completar el estudio mediante la realización de una colonoscopia convencional, porque el intestino se ha estrechado o está obstruido por cualquier causa, como por ejemplo un tumor, y también cuando la colonoscopia convencional no puede alcanzar la longitud total del colon, lo que ocurre hasta en el 10% de las ocasiones. Carece de los riesgos de la colonoscopia óptica, y los pacientes no requieren sedación, pero se ha desaconsejado por tratarse sólo de un procedimiento diagnóstico ya que no permite la resección simultánea de los pólipos, ni la visualización de los de tamaño inferior a 6 mm. Además, si el resultado es patológico, habría que realizar una colonoscopia convencional, idealmente el mismo día o al siguiente, para evitar una nueva preparación intestinal⁽¹³⁷⁻¹⁴³⁾.

j. Otra nueva prueba que se está evaluando es la detección de mutaciones del ADN en heces, que permite detectar carcinomas no sangrantes, mejorando así teóricamente la sensibilidad de las pruebas de SOH.

k. Se recomienda el cribado de CCR en las personas de riesgo medio a partir de los 50 años, con alguna de las siguientes pruebas: SOH con periodicidad anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años. Los programas poblacionales deberían cubrir a la población de 50 a 74 años utilizando como método de cribado una prueba de SOH con técnicas inmunológicas cuantitativas, aplicada con intervalo bienal. Si el cribado es oportunista, la prueba de primera elección es también la de SOH inmunológica, aunque también son válidas la de SOH con guayaco, la sigmoidoscopia o la colonoscopia, dependiendo de su disponibilidad y aceptabilidad ^(50, 112-116).

l. La limitación más importante en la realización de un cribado poblacional se encuentra en la participación de la población, especialmente cuando se compara con otros programas. Esta baja participación puede explicarse por diferentes motivos: las características de las distintas pruebas de cribado, así como la preparación previa que muchas de ellas requieren, el insuficiente conocimiento tanto del cribado como de la enfermedad que la población tiene, y la baja percepción social de sus beneficios ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾.

El Consejo de la Unión Europea recomienda a sus miembros la puesta en marcha de programas de cribado poblacional en el CCR basado en el Código Europeo Contra el Cáncer. La prueba que recomiendan estos últimos es el test de detección de sangre oculta en heces (SOH) en hombres y mujeres de 50 a 74 años, con carácter bienal.

El proyecto de Propuesta de Estrategia del Cáncer del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad (2006) en relación al CCR establece como objetivos: a) fomentar la realización de estudios piloto de cribado poblacional, utilizando sangre oculta en heces que permitan concluir, en el plazo más breve posible, la mejor estrategia de implantación de un programa de carácter poblacional, b) garantizar el seguimiento correcto de las personas que presenten pólipos adenomatosos considerados de riesgo o enfermedad inflamatoria del intestino, c) favorecer el acceso a las unidades especializadas de carácter multidisciplinario en las que se evalúe el riesgo individual y familiar, e incluir la recomendación de la realización de estudio genético a las personas con riesgo de cáncer hereditario ⁽¹⁴⁷⁾.

Siguiendo las recomendaciones de la Unión Europea y de las estrategias en cáncer del SNS, en nuestro país algunas Comunidades Autónomas han iniciado programas poblacionales de detección precoz de cáncer colorrectal y se han establecido programas y pautas de actuación preventivas para grupos de alto riesgo, aunque existe un diferente grado de desarrollo.

Actualmente, existen programas de cribado para CCR con detección de SOH en diferentes fases de desarrollo en Cataluña desde el año 2000, Valencia desde el año 2005, Murcia y Castilla la Mancha de inicio más reciente pese a todo el CCR sigue creciendo tanto en incidencia como en morbimortalidad ⁽¹⁴⁸⁻¹⁴⁹⁾.

Conclusiones

- El cáncer colorrectal es uno de los tumores en los que hay evidencia del beneficio de realizar estrategias de detección precoz. Las recomienda el Consejo Europeo, está incluido en la estrategia en cáncer del SNS y en la mayoría de planes oncológicos de los países occidentales.

- El cribado poblacional de cáncer de colon y recto es una actividad que se está iniciando en los países occidentales.

- Los programas que están iniciados tienen características similares y sistemas de información que permiten comparar los indicadores de proceso y resultados:

. Población diana: hombres y mujeres entre 50 y 69 años y una vez cubierta la población de este grupo plantearse la ampliación al grupo de 70-74 años.

Test: SOH. Se propone analizar la posibilidad de utilizar el test inmunológico frente al guayaco, con el fin de mejorar la sensibilidad de la prueba.

- Repetir la prueba de cribado (sangre oculta en heces) cada 2 años.

- La participación obtenida en los programas piloto desarrollados en España está por debajo de lo deseable, la información a la población sobre la importancia de este problema de salud y sobre las posibilidades de prevención y diagnóstico precoz es clave para mejorar la efectividad de estas acciones.

- En este momento todavía no existe consenso sobre cuál debería ser el test de cribado a utilizar en los programas de cribado de cáncer de colorrectal, por ello deberá revisarse con periodicidad la evidencia científica en esta materia y adaptar los programas según los avances que se produzcan.

- La información a la población tiene como objetivo conseguir la participación informada, para lo que deben describirse los beneficios, riesgos e incertidumbres del proceso de cribado y sus consecuencias, explicado de manera objetiva, clara y entendible.

- La coordinación es un elemento clave, tanto entre niveles de atención como de gestión sanitaria. Se debe tener en cuenta las necesidades de coordinación entre la atención primaria, la atención especializada y Salud Pública. La atención primaria tiene un papel esencial en la aplicación con éxito de estas estrategias.

- Se debe garantizar la continuidad del proceso de cribado, toda persona que se realice la prueba de cribado debe tener asegurados la confirmación diagnóstica y el tratamiento.

- Garantizar la continuidad de los proyectos. Previamente a la puesta en marcha es necesario garantizar la viabilidad económica y los recursos materiales y humanos para asegurar su permanencia según los avances en el conocimiento.

- Es necesario disponer de un sistema de información que posibilite la gestión de la población diana, permita la monitorización del proceso y la evaluación de los resultados, facilite la conexión con las unidades que participan en el cribado y con la historia clínica.

- Es conveniente consensuar un conjunto mínimo de datos y de indicadores, que permitan a los programas que ya están en funcionamiento y a los que se vayan implantando, evaluar su actividad y resultados, poderlos comparar, y, si se considera conveniente, agregar los datos.

- Se debe disponer de un programa de control de calidad para todo el proceso de cribado, con criterios específicos, que incluya estándares de calidad. Este consenso es una buena base de partida para el desarrollo de los programas que ya están en funcionamiento y para aquellos que están en fase de diseño. Sería conveniente mantener un grado de coordinación que garantice el desarrollo de este tipo de experiencias con alto grado de calidad y posibilidades de comparación.

Los médicos de Atención Primaria debemos informar a nuestros pacientes de la necesidad de participar en los programas de cribado cuando se decida realizarlos en nuestra zona.

Referencias

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212–236.
2. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transition according to the human development index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13:790–801.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures, 2013.* Atlanta, GA: American Cancer Society; 2013.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimated for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–1403.

5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
6. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1688–1694.
7. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:366–378.
8. Boffetta P, Hazeltin WD, Chen Y, et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinkings and risk of cancer of the small intestine—a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol.* 2012;23:1894–1898.
9. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116:544–573.
10. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:613–623.
11. Su LJ, Arab L. Alcohol consumption and risk of colon cancer: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up study. *Nutr Cancer.* 2004;50: 111–119.
12. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, Negri E, Morrison H, Mery L. Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:491–500.
13. Schernhamer ES, Ogino S, Fuch CS. Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 expression. *Gastroenterology.* 2008;135:770–780.
14. Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson WL, Fraser G, Sabate J. Foods and food groups associated with the incidence of colorectal polyps: the Adventist Health Study. *Nutr Cancer.* 2011;63:565–572.
15. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer.* 2009;61:47–69.
16. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology.* 2008;134:21–28.
17. Ferrari P, Jenab M, Novat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancer in the European prospective investigations into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121:2065–2072.
18. Boyle P, Levin B, eds. *World Cancer Report 2008.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
19. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328:1365–1371.
20. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case–control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med.* 1995;123:904–910.
21. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1624–1633.
22. Weitz J, Koch M, Debus J, Hôhler T, Gall PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005;365:153–165.
23. Winawer SJ, Zauber AG, Verdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Work group. *N Engl J Med.* 1996;334:82–87.
24. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2992–3003.
25. Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:96–102.

26. Wingo PA, Jamison PM, Hiatt RA, et al. Building the infrastructure for nationwide cancer surveillance and control—a comparison between the National Program of Cancer Registries (NPGR) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:175–193.
27. Feig B, Berger D, Furnham G. *Oncología Quirúrgica*. Madrid: Editorial Marbán Libros SL; 2005:212.
28. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 39-45.
29. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-60.
30. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-8.
31. Percesepe A, Borghi F, Menigatti M, Losi L, Foroni M, Di Gregorio C, et al. Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A prospective, population-based study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3944-50.
32. Pares D, Pera M, González S, Pascual Cruz M, Blanco I. Poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 625-35.
33. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-32.
34. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: Management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 4-11.
35. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51: V6-V9.
36. Martinez ME. Primary prevention of colorectal cancer: Lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 177-211.
37. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.
38. Van den Brandt PA, Goldbohm RA. Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 589-603.
39. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
40. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: Epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 145-56.
41. McTiernan A. Obesity and cancer: The risks, science, and potential management strategies. *Oncology* 2005; 19: 871-81.
42. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 546-53.
43. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, Van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294: 2849-57.
44. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, Van Leeuwen JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1156-62.
45. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-16.

46. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 439-46.
47. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium and colorectal cancer: A pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1015-22.
48. Baron JA, Beach M, Mandel JS, Van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.
49. Solera Albero J, Tárraga López PJ, López Cara MA, Celada Rodríguez A, Cerdán Oliver M, Ocaña López JM. Influencia de la dieta y los estilos de vida en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 190-200.
50. Pedro J Tárraga López, Juan Solera Albero, and José Antonio Rodríguez-Montes. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014; 7: 33–46.
51. Franco A, Sikalidis AK, Solís Herruzo JA. Colorectal cancer: influence of diet and lifestyle factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 432-48.
52. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:439–446.
53. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose–response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002;98:241–256.
54. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Publ*. 2002;156:223–225.
55. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119:2657–2664.
56. Le Marchand L. Meat intake, metabolic genes and colorectal cancer. *IARC Sci Publ*. 2002;156:481–485.
57. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60:131–144.
58. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:559S–569S.
59. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005;294:2849–2857.
60. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1353–1360.
61. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1471–1483.
62. Asano TK, McLeod RS. *Fibra dietética para la prevención de carcinomas y adenomas colorrectales*. Oxford: Update Software Ltd; 2008.
63. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:343–349.
64. Millen AE, Subar AF, Graubard BI, et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1754–1764.
65. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer: a review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1–17.
66. Rodrigo L, Riestra S. Diet and colon cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(4):183–189.
67. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1015–1022.

68. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113:825–828.
69. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008; 134:29–38.
70. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007;297:2351–2359.
71. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354: 684–696.
72. Larriba MJ, Valle N, Pálmer HG, et al. The inhibition of Wnt/beta-catenin signalling by 1 α , 25-dihydroxivitamin D3 is abrogated by Snail in human colon cancer cells. (Artículo) *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14:1–12.
73. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of women's health initiative randomized trial. *Int J Cancer*. 2008;122: 1690–1694.
74. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD003548.
75. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:179–194.
76. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007; 32:210–216.
77. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004183.
78. Mannisto S, Yaun SS, Hunter DJ, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2007;165: 246–255.
79. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:281–291.
80. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *IARC Sci Publ*. 2002.
81. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7:204–213.
82. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:2533–2547.
83. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:556–565.
84. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–578.
85. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:920–931.
86. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114:63–70.
87. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140:603–613.

88. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose–response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007;120: 664–671.
89. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:725–731.
90. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252:206–224.
91. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134: 388–395.
92. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the women’s health initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1729–1735.
93. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol*. 2008;18:28–35.
94. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD004079.
95. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369:1603–1613.
96. Wang YP, Wang Q , Gan T, Pan T, Yang JL. Non-steroidal anti-inflammatory agents for chemoprevention of colorectal polyps: a meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43:10–12.
97. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006;355:885–895.
98. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006;355:873–884.
99. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2006;131:1674–1682.
100. Rostom A, Dube C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:376–389.
101. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:3462–3468.
102. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:653–659.
103. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1999;93: 880–888.
104. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat*. 1999;4:191–210.
105. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999;106: 574–582.
106. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–333.
107. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036–1045.

108. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:58–66.
109. Norrelund N, Norrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract*. 1996;13: 160–165.
110. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:434–437.
111. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603–1607.
112. Weller D, Coleman D, Robertson R, et al. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br J Cancer*. 2007;97:1601–1605.
113. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1029–1036.
114. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen*. 2007;14:132–115.
115. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:135–144.
116. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1462–1470.
117. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135:82–90.
118. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*. 2006;107:2152–2159.
119. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol*. 2006;7:127–131.
120. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut*. 2007;56:1415–1418.
121. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134:1570–1595.
122. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638–58.
123. Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, López-Urrutia A, et al. Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol*. 2014;4:175.
124. Grobbee EJ, Van der Vlugt M, Van Vuuren A, Stroobants AK, Didden P, Mundt MW, et al. Comparison of OC-Sensor and FOBGold in population-based colorectal cancer screening based on FIT. *Gastroenterology*. 2015;148:S-160.
125. Chiu HM, Lee YC, Chou C, Wu MS. Comparison of one-day and-plasm by fecal immunochemical test. Preliminary results from a population-based randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148:S-742.

126. Schreuders EH, Van Roon AH, Nieuwenburg SA, Grobbee EJ, Kapidzic A, Van Vuuren A, et al. Third round of two-sample immunochemical fecal occult blood test screening in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2015;148:S-759.
127. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernández C, Andreu M, Grau according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014;147:628-36.
128. Wieten E, Grobbee EJ, Hansen BE, Bruno MJ, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Positive predictive value increases with age in a FIT-based colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2015;148:S-760.
129. Grobbee EJ, Stoop EM, De Wijkerslooth TR, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Dekker E, et al. FIT-based colorectal cancer screening: do we need to tailor screening for men and women? *Gastroenterology*. 2015;148:S-757-8.
130. Van der Meulen MP, Kapidzic A, Van Leerdam ME, Van der Steen A, Kuipers EJ, Spaander MC, et al. Do men and women need to be screened differently with faecal immunochemical testing? A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-758.
131. Bessa X, Álvarez-Urturi C, Hernández C, Auge JM, Grau J, Buron A, et al. Lower risk of high-risk adenoma and colorectal cancer among patients with a previous negative result from a fecal immunochemical test for colorectal cancer. Data on second round screening. *Gastroenterology*. 2015;148:S-748.
132. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-96.
133. Samadder NJ, Curtin K, Pappas L, Boucher KM, Mineau GP, Smith K, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy: a population-based study in Utah. *Gastroenterology*. 2015;148:S-138.
134. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795-803.
135. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370:1298-306.
136. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A risk score to facilitate informed decision-making about colonoscopy screening. *Gastroenterology*. 2015;144:S-603.
137. Kaminski MF, Rupinski M, Wieszcy P, Wojciechowska U, Didkowska J, Kraszewska E, et al. Effect of adenoma detection rate improvement on the risk of colorectal cancer and death. *Gastroenterology*. 2015;148:S-189.
138. IJspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, Dekker E. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:401-9.
139. Shelby ES, Cirri H, Tuck M, Brenner DE, Baron JA, Crockett SD. Advanced serrated polyps are variably detected and are associated with a high rate of synchronous neoplasia: results from a large multi-center cross-sectional study. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:AB258.
140. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351:2704-2714.
141. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of DNA Stool Testing to Screen for Colorectal Cancer. AHRQ Technology Assessment Program. Agency for Health Research and Quality; 2007.
142. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med*. 2002;346:311-320.
143. Traverso G, Shuber A, Olsson L, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*. 2002;359:403-404.

144. Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:858–865.
145. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:111–117.
146. Haug U, Brenner H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness. *Int J Cancer.* 2005;117:169–176.
147. Propuesta de estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
148. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2007-2010. Valencia: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2007.
149. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AATRM Núm.2006/01.