

Revista Argentina de  
**COLOPROCTOLOGÍA**

Publicación oficial de la  
Sociedad Argentina de Coloproctología

**Relato Anual 2016**  
Pesquisa del Cáncer Colorrectal



Con la garantía de la línea colónica  
más completa.



LÍNEA **BAREX**  
POLIETILENGLICOL 3350

LÍNEA **FOSFO DOM**  
FOSFATO DISÓDICO  
FOSFATO MONOSÓDICO



**NITRODOM**  
TRINITRATO DE GLICERILO 0,2%



LÍNEA **5-ASA**  
MESALAZINA



Línea ENDOSCOPIA

[www.labdominguez.com.ar](http://www.labdominguez.com.ar)

Avda. La Plata 2552 - (C1437DHQ) C.A.B.A. - Buenos Aires - Argentina

**LD**

**LABORATORIO  
DOMINGUEZ S.A.**

*Desde 1904 Junto al Cuerpo Médico Argentino*

SACP

>> VISITE NUESTRA WEB <<  
**WWW.SACP.ORG.AR**

Contacto

Teléfono: +54 11 4322-9695

Mail: [info@sacp.org.ar](mailto:info@sacp.org.ar)

# Coloplast® Activa

# 0800 777 7008

Comuníquese con nosotros para que nuestro equipo de profesionales le brinde **asesoramiento gratuito** a sus pacientes



## **SenSura®**

Adhesivo doble capa

Brinda la **protección y seguridad** que sus pacientes necesitan.

## **Brava®**

Nueva línea de accesorios

Brava® Pasta sin alcohol  
Brava® Anillos Moldeables  
Brava® Adhesivo Elástico  
Brava® Protector de Piel  
Brava® Removedor de Adhesivo



---

# REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

## REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

---

La Revista Argentina de Coloproctología, órgano oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología se publica cuatrimestralmente en un volumen anual. Se considerarán para su publicación trabajos clínicos, experimentales, o de revisión, que estén relacionados con el campo de la Coloproctología y que a juicio del Comité de Redacción tengan interés para la Revista. Su reproducción total o parcial, una vez publicado, sólo será posible previa autorización del Comité de Redacción. Las opiniones vertidas en los mismos son de entera responsabilidad de los autores. La reproducción de cualquier artículo, tabla o figura debe contar con la autorización escrita de la publicación o el autor que posee el copyright.

Tipos de artículos:

#### Artículos de Revisión

Serán una actualización del conocimiento en temas controvertidos. Si son revisiones sistemáticas se organizarán en introducción, material y método, resultados, discusión y conclusión. Si no lo son, la organización quedará a criterio del autor.

#### Artículos originales

Se comunicarán los resultados de estudios clínico-quirúrgicos y diagnósticos. Se organizarán en introducción, material y método, resultados, discusión y conclusión.

#### Notas técnicas

Subdividir las en: Introducción (indicaciones), método (descripción detallada del procedimiento), comparación con otros métodos, ventajas y desventajas, dificultades y complicaciones. No es imprescindible acompañarlas con un reporte de casos. Sólo citar las referencias bibliográficas pertinentes.

#### Reporte de casos

Una breve introducción debería presentar el tema y el propósito del trabajo. En general no es necesario usar secciones separadas en resultados, discusión, conclusiones, o resumen. No debería exceder de 250 palabras, con 2 ilustraciones y hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Casos en Imágenes

Comunicación de un caso clínico mediante imágenes relevantes (macroscopía, microscopía, estudios por imágenes). Luego hacer un breve relato del caso clínico (datos de relevancia) y unas breves conclusiones al respecto del caso (Caso clínico, Conclusiones). No debería exceder de 250 palabras y hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Cartas al Editor

Serán referidas a los artículos publicados en la Revista y no deben exceder de una página, con hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Investigación en Seres Humanos

Enviar la aprobación del Comité institucional de Ética actuante junto con el consentimiento informado. En investigación con animales también deberán ser controlados por el Comité Institucional de Ética.

**Para consultar el reglamento completo:**  
**[www.sacp.org.ar/revista](http://www.sacp.org.ar/revista)**

Recuerde que los trabajos deben ser enviados **únicamente en forma on-line** a través del formulario en nuestro sitio web.

Editores Responsables SACP  
Sociedad Argentina de Coloproctología  
Av. Córdoba 937 - Piso 3° - Of. 3 y 4, Buenos Aires | Argentina

---

# REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

*Publicación Oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología*  
*Revista Indizada en la base de datos LILACS, Brasil*  
*Revista Indizada en Latindex*

---



## COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

|                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Presidente</b>              | Jorge Alberto Latif            |
| <b>Vicepresidente</b>          | Carlos Miguel Lumi             |
| <b>Secretario General</b>      | Luis Zanoni                    |
| <b>Tesorero</b>                | Marcelo Javier Colinas         |
| <b>Secretario de Actas</b>     | Liliana Rita Pastore           |
| <b>Vocal titular 1°</b>        | Gustavo Leandro Rossi          |
| <b>Vocal titular 2°</b>        | Karina Andrea Collia Ávila     |
| <b>Vocal titular 3°</b>        | Mauricio Abel Fantozzi         |
| <b>Vocal suplente 1°</b>       | Adrian Ezequiel Mattacheo      |
| <b>Vocal suplente 2°</b>       | Romina Bianchi                 |
| <b>Vocal suplente 3°</b>       | Alejandro Gabriel Canelas      |
| <b>Órgano de Fiscalización</b> | Mario César Salomón (Titular)  |
|                                | Fabio Oscar Leiro (Titular)    |
|                                | Alejandro Gutiérrez (Suplente) |

---

La Revista Argentina de Coloproctología es publicada por la Sociedad Argentina de Coloproctología, Asociación Civil, Av. Córdoba 937 Piso 3°, oficinas 3 y 4, (C1054AAI) C.A.B.A., Argentina, +54 11 4322 9695. La suscripción para los miembros de la Sociedad Argentina de Coloproctología está incluida en la cuota societaria. Los trabajos científicos a presentar deben estar adaptados al Reglamento de Publicaciones. Las opiniones expresadas por los autores y anunciantes son a título personal y no representan necesariamente las de la Sociedad Argentina de Coloproctología o la de su revista. Registro de propiedad intelectual N° 64317.

Para más información dirigirse a [www.sacp.org.ar](http://www.sacp.org.ar)

# REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

*Publicación Oficial de la Sociedad Argentina de Coloproctología*

*Revista Indizada en la base de datos LILACS, Brasil*

*Revista Indizada en Latindex, UNAM, México*

## EDITOR

Guillermo Rosato

*Hospital Universitario Austral, Buenos Aires*

## EDITORES ASOCIADOS

Luis Díaz

*Hospital Provincial, Neuquen*

Cristian Rodríguez

*Hospital Churruca-Visca, Buenos Aires*

Alfredo Graziano

*Buenos Aires*

Oscar Tavella

*Rosario, Santa Fé*

Ubaldo Gualdrini

*Hospital B. Udaondo, Buenos Aires*

Carlos Vaccaro

*Hospital Italiano, Buenos Aires*

Rita Pastore

*Hospital Juan Fernández, Buenos Aires*

## DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Alejandro Canelas

*H.I.G.A.R. Carillo, Buenos Aires*

## CONSEJO ASESOR

Hugo R. Amarillo

*Academia de Ciencias de la Salud, Tucumán*

Jorge Hequera

*Sanatorio Dupuytren, Buenos Aires*

Emilio Pollastri

*Fac. Medicina, Univ. Nac. de Rosario, Santa Fé*

Jorge Rodriguez Martin

*Clínica Modelo de Lanús, Buenos Aires*

## COMITÉ CIENTÍFICO

José Devesa Mugica (España)

Alessio Pigazzi (EE.UU.)

Rodrigo Oliva Pérez (Brasil)

Steven Wexner (EE.UU.)

Andrew Zbar (Israel)

El objetivo de la Revista de la Sociedad Argentina de Coloproctología es facilitar un ámbito de discusión académica, opinión, intercambio y comunicación entre sus miembros y otras sociedades científicas nacionales e internacionales, priorizando la divulgación científica y publicación de datos e información de la patología colorrectal.



Diseño y diagramación: Visión Producciones: Sergio Epelbaum, Laura Mizzau, Nehuén Hidalgo y Cynthia Pacheco  
www.visionproducciones.com.ar - info@visionproducciones.com.ar

Relato Anual 2016

# Pesquisa del cáncer colorrectal

**41° Congreso Argentino de Coloproctología 2016**  
**Buenos Aires – Argentina**  
**Noviembre 2016**

Relator: Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini

Cirujano especialista en coloproctología y gastroenterología  
Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”  
Centro Privado de Cirugía y Coloproctología  
Buenos Aires – Argentina

Coordinador del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal - Instituto Nacional del Cáncer  
Ministerio de Salud de la Nación

**SUTURAS MECANICAS**  
**CIRCULAR/LINEAL/PPH/**  
**LINEAL CORTANTE**  
**CURVA/ENDOSCOPICA**

**HUMAN**  
**BALANCE**  
 CIRUGIA

**ZHY**



**QHD**

60/80/100

**IIROWS**



21/24/25/26/29/31  
 32/34/36

**HQY-30**



**HQY-45**

**NUEVO MODELO**  
**ENDOSCOPICA**  
**CORTANTE**  
**RETICULABLE**



**ECS**



**ECZ**  
 45/60

WASTON 华森

lesmaher  
 TECNOLOGIA ORTOPEDICA



[www.humanbalance.com.ar](http://www.humanbalance.com.ar)

Lesmaher SA

Av. Jose Melian 3608 CP 1430 CABA 4543-8517  
 ventas@humanbalance.com.ar

**Hollister**  
**Ostomía**

Ofrecemos una amplia variedad de opciones que se adaptan a las necesidades de la persona ostomizada.

Trabajamos para mejorar la calidad de vida de las personas que usan nuestros productos.



Llame gratis al **0800-222-4655**

**Hollister**

Hollister Ostomía. **Los detalles importan.**

Colaboradores:

### **Epidemiología del cáncer colorrectal. Situación en Argentina**

- Licenciada Luciana Iummatto (Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal - Instituto Nacional del Cáncer)
- Dra. María Graciela Abriata (Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte (SIVER) - Instituto Nacional del Cáncer)
- Dr. Guillermo Macías (Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte (SIVER) - Instituto Nacional del Cáncer)

### **Vigilancia colonoscópica post-poliplectomía**

- Dr. Lisandro Pereyra (Hospital Alemán de Buenos Aires)
- Dra. Mariela Roel (Hospital Alemán de Buenos Aires)

### **Vigilancia de pacientes operados por cáncer colorrectal con intención curativa**

- Dra. Claudia Bestani (Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal- Instituto Nacional del Cáncer)
- Dr. Enrique Roca (Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” - Buenos Aires)

### **Cáncer colorrectal heredofamiliar. Síndrome de Lynch**

- Dra. Lina Núñez (Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) - Instituto Nacional del Cáncer)
- Dra. Marina Antelo (Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” - Buenos Aires)

### **Poliposis adenomatosa familiar y otra poliposis colónicas**

- Dr. Alejandro Gutiérrez (Registro de Poliposis Adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas. Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” - Buenos Aires)
- Dra. Karina Collia Ávila (Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal- Instituto Nacional del Cáncer)
- Dra. Mariana Coraglio (Registro de Poliposis Adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas. Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” - Buenos Aires)

---

## **Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal**

- Dr. Aníbal Gil (Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”- Buenos Aires)
- Dra. Alicia Sambuelli (Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”- Buenos Aires)
- Dra. Patricia Fuente (Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”- Buenos Aires)

## **Costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina**

- Natalia Espínola (Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES) – Universidad Nacional de La Plata.
- Daniel Maceira (CONICET- Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES) - Universidad de Buenos Aires)
- Alfredo Palacios (Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES) – Universidad de Buenos Aires)

## **Comunicación en cáncer colorrectal**

- Licenciada María Laura Bidart (Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal- Instituto Nacional del Cáncer)

Corrección de estilo: Juan Ignacio Calcagno Quijano

---

# Agradecimientos

---

En primer lugar quiero agradecer a la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Coloproctología por haberme honrado con la designación como Relator Oficial del 41° Congreso Argentino de Coloproctología 2016 en el tema “Pesquisa del Cáncer colorrectal”. Como muchos de ustedes saben, esta temática, que aparece, a priori, alejada de la actividad quirúrgica habitual, despertó en mí, hace muchos años, una gran curiosidad. El mayor conocimiento adquirido mediante la consulta de la cuantiosa evidencia científica publicada transformó la curiosidad en un interés creciente. Las instancias de aprendizaje, destinadas a capacitarme para la organización de programas de control del cáncer, los proyectos de investigación y las iniciativas de gestión la convirtieron en una actividad verdaderamente apasionante y a partir del 2011 cuando fui nombrado como Coordinador del Programa Nacional de cáncer colorrectal del Instituto Nacional del Cáncer se ha transformado en una enorme responsabilidad.

A veces me pregunto: ¿Cómo llegué hasta acá?

Esta historia, que tiene sus comienzos hace más de 16 años, tiene algunos momentos relevantes que me brindaron el conocimiento y la capacitación profesional necesaria e indispensable para poder involucrarme cada día más en una actividad que hoy considero el desafío profesional más trascendente de mi vida.

Corría el año 2000 y en ese entonces fui designado para coordinar la primera “Guía de Consenso Intersocietaria de recomendaciones para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal” en Argentina en un trabajo en conjunto con representantes de la Sociedad Argentina de Gastroenterología, la Sociedad Argentina de Coloproctología, la Federación Argentina de Gastroenterología, la Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva y la Asociación Argentina de Oncología Clínica. El resultado del consenso alcanzado se presentó en el “Congreso de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva-Argentina 2000”. La guía fue refrendada por las respectivas comisiones directivas de las sociedades intervinientes.

En el año 2003, en el Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” mediante el apoyo financiero de una beca de investigación “Ramón Carrillo-Arturo Oñativia” del Ministerio de Salud de la Nación, junto a mi esposa la Dra. Silvia Pedreira, médica gastroenteróloga del hospital en ese entonces, llevamos adelante el “Estudio piloto de pesquisa del cáncer colorrectal” empleando el tamizaje poblacional con el test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal, seguido de colonoscopia complementaria en los casos positivo. Allí comenzamos a vislumbrar las posibilidades y dificultades de este tipo de pesquisa en nuestro contexto de salud.

Al año siguiente, 2004, nuevamente obtuvimos una Beca “Ramon Carrillo-Arturo Oñativia” para desarrollar el “Estudio piloto II de pesquisa del cáncer colorrectal”. En esta investigación llevamos adelante una estrategia combinada utilizando el mismo test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal junto a una sigmoideoscopia flexible. Esta investigación también nos permitió recoger datos de importancia para la implementación de una pesquisa del CCR.

En 2004, participé en la elaboración de la “Guía de Recomendaciones para la Prevención del Cáncer Colorrectal” que surgió del consenso intersocietario convocado por la Academia Nacional de Medicina y cuyas sociedades participantes fueron la Academia Argentina de Cirugía, Asociación Argentina de Cirugía, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires, Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva, Federación Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Coloproctología y Sociedad Argentina de Gastroenterología.

En septiembre de 2010, fui convocado para la actualización del Consenso del 2004 que se denominó “Guía de recomendaciones para la prevención y detección precoz del cáncer colorrectal” en la cual participaron las mismas Sociedades Científicas intervinientes en el Consenso 2004 incorporándose ese año la Sociedad Argentina de Patología y la Sociedad Argentina de Radiología.

Sin embargo, el hito más importante relacionado a mi formación y capacitación profesional sobre programas de pesquisa, fue la obtención en 2007 de una beca del “Programa de apoyo integral para la detección temprana del cáncer en Latinoamérica” de la Sociedad Americana del Cáncer, con el proyecto “Prevención y detección temprana del cáncer colorrectal” presentado con la Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer

(LALCEC), que incluyó un programa de capacitación profesional que se extendió entre 2007 y 2010.

La Sociedad Americana del Cáncer tenía como objetivos fomentar y desarrollar las capacidades para la organización de programas de control del cáncer en Latinoamérica.

En el año de finalización de la beca de la Sociedad Americana del Cáncer se crea el Instituto Nacional del Cáncer en Argentina. Me parece oportuno agradecer a las Autoridades Nacionales de entonces, a la Sra. Ex Presidente de la Nación, Dra. Cristina Fernández de Kirchner y al Sr. Ex Ministro de Salud, Dr. Juan Manzur por la creación del Instituto Nacional del Cáncer (INC) en septiembre de 2010, lo que representa, a mi entender, una bisagra en el abordaje de políticas públicas de salud destinadas al control del cáncer en Argentina.

Al Instituto Nacional del Cáncer fui convocado a mediados del 2011 y, entre junio y diciembre de ese año, elaboramos un diagnóstico de situación del cáncer colorrectal en Argentina con el objetivo de conocer en profundidad la situación de la organización, cobertura y acciones de prevención y control de la enfermedad en el país. Sus resultados se divulgaron en diciembre de 2011 en la publicación "Cáncer colorrectal en Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control", donde, además, se presenta una propuesta de Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en Argentina y se consideran las acciones necesarias para su implementación progresiva, adaptada a la disponibilidad de recursos.

En diciembre de 2013, dando curso a nuestra propuesta, se crea oficialmente el Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en Argentina mediante la resolución 2.173 del Ministerio de Salud de la Nación. Agradezco al Dr. Juan Manzur por el reconocimiento e impulso que le dio esta medida a nuestra gestión.

Agradezco a las Autoridades del Instituto Nacional del Cáncer, especialmente a su Director, el Dr. Roberto Pradier, a la ex Directora Dra. Graciela Jacob, a la Dra. María Viniegra, ex Coordinadora Técnica del INC, a la Dra. Silvina Arrosi, Coordinadora del programa de cáncer cervicouterino del INC y al Dr. Javier Osatnik, ex integrante del Consejo Ejecutivo del INC, por permitirme trabajar con libertad, por enriquecer la labor de nuestro equipo con el aporte de la experiencia, por el aliento y apoyo a nuestra gestión, el consejo y las observaciones pertinentes para permitirnos sortear los caminos difíciles y cambiantes de la gestión pública.

Agradezco además a todos los integrantes del Instituto Nacional del Cáncer que con su compromiso apoyo y trabajo nos permiten desarrollar nuestra tarea y nos ayudan a mejorar nuestra misión, y en especial a mi equipo del programa nacional: Licenciada Luciana Iumatto, Licenciada María Laura Bidart, Dra. Karina Collia Ávila, Licenciada Celeste Viedma, Dra. Claudia Bestani y nuestra asistente administrativa Srta. Florencia Franco por la capacidad, compromiso y el trabajo de calidad que desarrollan para hacer mucho más fácil mi tarea de coordinación.

Al Consejo Asesor del Programa y todos los referentes provinciales.

A los colaboradores y revisores del presente relato, profesionales de reconocida capacidad y experiencia que le dieron jerarquía y excelencia a cada capítulo del mismo.

A mis colegas y amigos de la sección Coloproctología del Hospital de Gastroenterología y del Centro Privado de Cirugía y Coloproctología por el apoyo y colaboración permanente.

A mi familia, mis queridos viejos María y Federico por el ejemplo que fueron para mí como personas de bien y por haberme dado las herramientas necesarias para mi desarrollo personal y profesional. A Silvia, mi incondicional compañera de ruta y a mis hijos Federico, Mauro y Franco le doy las gracias por comprender mi compromiso con esta profesión.

---

# REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

## ÍNDICE

---

### RELATO ANUAL 2016: **Pesquisa del cáncer colorrectal**

Relator: **Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini**

**1 INTRODUCCIÓN**

**4 CAPÍTULO 1**

Breve historia de la pesquisa del cáncer colorrectal

**9 CAPÍTULO 2**

Epidemiología del cáncer colorrectal. Situación en Argentina

**19 CAPÍTULO 3**

Historia natural y factores de riesgo del cáncer colorrectal

**30 CAPÍTULO 4**

Pesquisa del cáncer colorrectal en población general de riesgo promedio: métodos de tamizaje. Guías de práctica clínica

**81 CAPÍTULO 5**

Pesquisa del cáncer colorrectal en grupos de riesgo aumentado:

- Vigilancia colonoscópica post polipectomía
- Cáncer colorrectal heredo-familiar
- Síndrome de Lynch
- Poliposis Adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas
- Vigilancia post cirugía del cáncer colorrectal con intención curativa
- Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal

**127 CAPÍTULO 6**

Costo efectividad en la pesquisa del cáncer colorrectal en Argentina

**137 CAPÍTULO 7**

Planificación, organización e implementación de programas de pesquisa del cáncer colorrectal. Programas de pesquisa del cáncer colorrectal en el mundo

**158 CAPÍTULO 8**

Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal en Argentina - Instituto Nacional del Cáncer

**173 CAPÍTULO 9**

Acciones desarrolladas por el Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en Argentina (2011-2016).

**178 CAPÍTULO 10**

Comunicación en cáncer colorrectal

**185 CAPÍTULO 11**

Resultados de las encuestas

### ANEXOS

Guías de garantías de calidad para procedimientos de diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal en Argentina y Sistema de registro del Programa Nacional:

- Garantías de calidad en colonoscopia. Link: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000303cnt-34-guia-endoscopia-CCR.pdf>
- Garantías de calidad en cirugía del cáncer colorrectal y grupos de riesgo elevado. Link: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000572cnt-43-guia-cirujia-web.pdf>
- Garantías de calidad en anatomía patológica del cáncer colorrectal y lesiones premalignas. Link: <http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/37-guia-anatomia-patologiaweb.pdf>

- 
- Garantías de calidad en estudios de diagnóstico por imágenes para el diagnóstico, estadificación y seguimiento del cáncer colorrectal. Link: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000706cnt-58-guiaCCR2015.pdf>
  - Asesoramiento genético en cáncer colorrectal hereditario. Link: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000677cnt-50-guiaCcrProcafaWeb.pdf>
  - Sistema de registro de tamizaje del cáncer colorrectal del Instituto Nacional del Cáncer (SITAM colon, versión 1.2). Link: [http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/Manual\\_Sitam\\_Web.pdf](http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/Manual_Sitam_Web.pdf)

# Introducción a la pesquisa del cáncer colorrectal (CCR)

El cáncer colorrectal es un serio problema de salud mundial, y la Argentina no se encuentra ajena a esta situación.

Según los datos de Globocan 2012, última actualización de las estimaciones de incidencia y mortalidad de cáncer en todo el mundo, publicada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud, en el mundo se diagnostican anualmente más de 1.300.000 casos nuevos de cáncer colorrectal, siendo el tercer tipo de cáncer más frecuente y el segundo más común en el mundo en personas que viven con esta enfermedad cinco años después del diagnóstico: 3.544.000 individuos.<sup>1,2</sup>

La distribución de los casos nuevos de CCR muestra que más del 65% se origina en países con alto y muy alto desarrollo humano, y casi el 50% se circunscribe a los continentes europeo y americano.<sup>3</sup> En el mismo sentido, el número de fallecidos anuales por CCR en el mundo asciende a 694.000 personas, de las cuales el 52% se produce en países con menor desarrollo.<sup>3</sup>

En general, la magnitud de la carga del CCR, medida en términos de incidencia y mortalidad, es baja en los países con menor índice de desarrollo humano, aumenta en aquellos en que el desarrollo avanza y se estabiliza o aun declina en países con muy alto desarrollo humano.<sup>2,3</sup>

La capacidad para introducir la pesquisa y ofrecer acceso a un tratamiento de alta calidad para el CCR se relaciona estrechamente con la disponibilidad de recursos, habitualmente asociados con el nivel de desarrollo humano de cada país.<sup>2</sup>

Se espera, a nivel mundial, un incremento de la incidencia de CCR del 80% para las próximas dos décadas, llegando a más de dos millones de casos nuevos anuales, en caso de no llevarse a cabo estrategias extendidas para el control de la enfermedad.<sup>1</sup>

A tono con los números a nivel mundial, los datos de la Argentina muestran una realidad también alarmante. En nuestro país, tomando ambos sexos, se producen alrededor de 13.500 casos nuevos de CCR por año, con una tasa ajustada de incidencia según población mundial de 23,8/100.000 habitantes, situándose en el segundo lugar luego del cáncer de mama. Presenta diferencias entre ambos sexos, ya que la tasa ajustada de incidencia en hombres es de 29,9/100.000, mientras que en mujeres es de 19/100.000.<sup>1</sup>

El número de fallecidos por CCR en nuestro país, tomando ambos sexos, llega a 7.300 muertes anuales,

con una tasa de mortalidad ajustada según población mundial de 13/100.000 habitantes. También aquí se observan diferencias entre sexos: mientras en los hombres la tasa es de 15/100.000, en las mujeres se ubica en 8,9/100.000.

El CCR es responsable del 12% de las causas de muerte por enfermedades neoplásicas en Argentina, ocupando el segundo lugar, luego del cáncer de pulmón.

La situación se encamina a un escenario más complicado en las próximas décadas, debido a la transición demográfica que se está produciendo en Argentina, que está llevando a un progresivo envejecimiento de la población, debido a la disminución del índice de natalidad y el incremento de la expectativa de vida.<sup>5</sup>

Este contexto de envejecimiento poblacional lleva a una transición epidemiológica, desplazando la mayor prevalencia de enfermedades transmisibles hacia las no transmisibles y trasladando la morbimortalidad de los grupos de personas jóvenes hacia las personas de edad avanzada, con una mayor carga relativa de la morbilidad, con sus secuelas e invalideces.

Se estima que, en el mundo, 6 de cada 10 muertes y el 70% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad se deben a las enfermedades crónicas no transmisibles, y para el año 2030 se proyecta que tres de cada cuatro muertes serán por esta causa, lo que representará el 66% de la carga de enfermedades a nivel mundial.<sup>6</sup>

La mayor prevalencia de las enfermedades no transmisibles, ente ellas el cáncer, demandará estrategias definidas de políticas de salud para atender esta circunstancia en el futuro cercano.

Tomando en cuenta que el cáncer colorrectal se presenta en más del 90% de los casos en personas mayores de 50 años, y que los programas de prevención y detección temprana en todo el mundo incluyen como población objetivo a mujeres y hombres entre 50 y 75 años, vemos que, de acuerdo a los datos del censo de 2010 y las proyecciones para las próximas dos décadas, la población objetivo crecerá de manera significativa. En nuestro país se estima que la población entre 50 y 75 años pasará de 8.000.000 de personas en 2010 a 11.200.000 en 2030, lo que representa un incremento del 40%.<sup>5</sup>

En la estructura poblacional Argentina, se observa en el año 2010 un 14,3% de personas mayores de 60 años, con una proyección del 25% para el año 2050 y con un porcentaje de personas menores de 15 años por deba-

jo del 20%. Esta situación, en la actualidad, es la que presentan países como Alemania, Italia, Japón, Reino Unido y Suecia.<sup>5</sup>

Según las proyecciones de Globocan 2012, para el año 2030, en la Argentina, de no mediar políticas expresas de control de esta enfermedad, se observará un incremento del 46% en el número de casos nuevos de CCR anuales y un aumento de la mortalidad del 57%.<sup>1</sup>

A la mayor proporción de personas mayores de 60 años, se suma un incremento de los factores de riesgo poblacionales independientes de la edad, para CCR, publicados en la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles en 2013.<sup>6</sup>

Esta encuesta muestra un incremento del sobrepeso y la obesidad, un consumo insuficiente de vegetales y frutas y una menor actividad física, con mayor tendencia al sedentarismo, todos ellos factores asociados a mayor riesgo de CCR. El 95,1% de la población consume un promedio diario de 1,9 porciones de frutas o verduras, ubicándose muy por debajo de la cantidad recomendada por la OMS (5 porciones diarias), que cumple solo el 5% de la población de Argentina. Los promedios más elevados de ingesta de frutas y verdura se presentaron en mayores de 65 años (2,4%) y en personas con mayor nivel educativo y de ingresos.<sup>6</sup>

En nuestro país, el exceso de peso (sumando sobrepeso y obesidad) se encuentra en aumento, observándose en el 57,9 % de la población en 2013. Este incremento fue estadísticamente significativo con respecto a 2009 (53,4%) y los mayores índices se observaron en varones, en las personas entre 50 y 64 años y en aquellas con menor nivel de instrucción.<sup>6</sup>

La prevalencia de la obesidad fue del 20,8%, mayor en los varones (22,9%), en personas entre 50 y 64 años y en los niveles de instrucción más bajos.

El 54,7% de la población desarrolla una actividad física baja, y esto es más frecuente entre las mujeres, donde la prevalencia fue de 57,4%, en personas mayores de 65 años (67,6%) y en personas con niveles de ingresos más bajos.<sup>6</sup>

La prevalencia de ingesta de bebidas alcohólicas se mantiene estable y el consumo de tabaco continúa descendiendo persistentemente.

La prevalencia de diabetes en la población total fue de 9,8%, con el porcentaje más bajo en el grupo de personas entre 18 y 24 años (2,9%) y el mayor (20,3%) en el segmento de mayores de 65 años y en personas con menor nivel educativo.

Estos datos demuestran que se requiere un trabajo sostenido en la educación de la población general

para la prevención primaria de la enfermedad, propiciando prácticas de alimentación y estilos de vida saludables, que permitan contribuir significativamente en la reducción del riesgo del CCR y otras enfermedades crónicas no transmisibles.

La carga del CCR es elevada, está aumentando en todo el mundo y su perspectiva negativa para las próximas décadas en el contexto demográfico y social contrasta con su beneficiosa historia natural. La presencia de una lesión precursora detectable y tratable endoscópicamente (el adenoma) y un excelente pronóstico cuando el diagnóstico del cáncer colorrectal se hace en etapas tempranas, exhibe al CCR como una enfermedad altamente prevenible y curable.

Actualmente, cuando el diagnóstico se produce como consecuencia de una consulta por enfermedad sintomática, el diagnóstico temprano del CCR se logra en menos del 30% de los casos y esto determina que la sobrevida global a 5 años no supere el 60%. En cambio, en los pacientes diagnosticados en estadios tempranos, generalmente asintomáticos, la sobrevida supera el 90%. Estos datos apoyan fuertemente la necesidad de desarrollar programas de detección precoz.

Si bien la pérdida de vidas por muerte prematura y discapacidad por CCR es la principal carga social, el costo del tratamiento y control de la enfermedad avanzada se está incrementando de manera significativa en los últimos años, principalmente por los costos crecientes de los tratamientos oncológicos de última generación.

La proyección de un mayor número de personas a riesgo para las próximas décadas, el incremento de los factores de riesgo en la población, el escaso diagnóstico temprano y los costos crecientes del tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, avalan la necesidad de instituir una política pública con incremento de los recursos del sistema de salud para el control del CCR, especialmente dirigidos a la prevención y detección temprana.

El tamizaje del CCR, que ha demostrado ser eficaz para detectar lesiones precursoras y el cáncer colorrectal en etapas tempranas, es considerado no solo una estrategia costo efectiva, sino que algunas investigaciones muestran que, en un escenario a largo plazo, permite ahorrar recursos.<sup>7</sup> El tamizaje del CCR no es solo un test de pesquisa: es un proceso secuencial que se inicia en la captación de la población objetivo, buscando su concientización y aceptación de la pesquisa. Continúa con el reto de gestionar un programa organizado de calidad, tanto en las intervenciones diagnósticas como en los procesos, basado en la evidencia científica, accesible a toda la población, con

los recursos e infraestructura necesarios para asegurar los beneficios del tamizaje y minimizar los daños a los participantes. Finalmente, asegurar el diagnóstico y tratamiento de las lesiones halladas en el tamizaje y exámenes posteriores, ofreciendo el seguimiento y vigilancia recomendados.

Implementar programas de tamizaje poblacional de calidad con acciones progresivas, involucrando a todas las jurisdicciones y los subsistemas de salud, asegurando la mayor cobertura poblacional (previa evaluación de recursos), propugnar por un abordaje multidisciplinario y protocolizado del tratamiento del cáncer colorrectal, fortalecer los servicios de diagnóstico y tratamiento, poner en marcha estrategias de capacitación de los recursos humanos, establecer un registro de las acciones desarrolladas con evaluaciones y monitoreo constante e invertir en investigación y tecnología son los motores que pueden conducir al control del cáncer colorrectal.

Estoy convencido que el desafío de la pesquisa del

cáncer colorrectal es únicamente posible con un trabajo interdisciplinario y en ese escenario no hay actores de reparto, todos y cada uno de los integrantes del sistema de salud, desde la atención primaria, los servicios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y las áreas de conducción cumplen un rol insustituible, que con el indispensable apoyo político y la concientización de la población nos permitirán recorrer este largo y difícil camino, lleno de dificultades y barreras pero reconocidamente inexorable para disminuir la enorme carga de esta enfermedad para nuestra sociedad.

*Debemos pensar en grande, actuar en pequeño, atrevernos a fallar, dejar de hablar y... ¡empezar a actuar ahora!* (Lucien Engelen).\*

\* Lucien Engelen es director del Radboud REshape & Innovation Centre de la Radboud University Nijmegen, en los Países Bajos. Su trabajo se focaliza en proponer la inclusión de las nuevas tecnologías digitales y redes sociales para cambiar los modelos de atención al paciente en el contexto de la creciente demanda de asistencia sanitaria, la escasez de personal calificado y presupuestos restrictivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S. et al. (2013): "GLOBOCAN 2012 V1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide". IARC Cancerbase, N° 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible online en: <<http://globocan.iarc.fr>>.
2. Rabeneck, L.; Horton, S.; Zauber, A.G. y Earle, C. (2015): "Colorectal Cancer". En: Gelband, H. et al. (eds.), Source Cancer: Disease Control Priorities, Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
3. Bosman F.T.; Hamilton, S.R. y Lambert, R. (2014): "Colorectal cancer". En: World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible online en: <<http://www.iarc.fr>>.
4. Ministerio de Salud de la Nación (2015): Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2014. Serie 5, N° 58. Buenos Aires: Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Diciembre. Disponible online en: <<http://deis.msal.gov.ar>>.
5. CELADE - CEPAL (2015): "Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo 1950-2100". Revisión 2015. Disponible online en: <<http://www.cepal.org>>.
6. Ministerio de Salud de la Nación (2015): "Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Argentina 2013". Buenos Aires: INDEC-Ministerio de Salud de la Nación. Disponible online en: <<http://www.msal.gov.ar>>.
7. Lansdorp-Vogelaar, I. et al. (2009): "Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening". En: J Natl Cancer Inst., 101 (20): 1412-1422.

# CAPÍTULO 1

## Breve historia de la pesquisa del cáncer colorrectal

La evidencia científica originada en las últimas décadas sitúa a la pesquisa del cáncer colorrectal como un tema de enorme vigencia e importancia, ya que esta enfermedad es un serio problema de salud mundial y los avances en el tratamiento oncológico no alcanzaron a mejorar sustancialmente las tasas de curación.

El mayor conocimiento de la historia natural, su posibilidad de prevención y detección temprana, el progreso en los métodos de diagnóstico y los favorables análisis de costo efectividad de la pesquisa del CCR impulsaron la recomendación y puesta en marcha de programas para la detección temprana en la población general, con el propósito de controlar la enfermedad, especialmente en aquellos lugares donde la carga es mayor.

Al tener en cuenta esta actualidad, es valioso recordar a quienes a comienzos del siglo XX, con escasos elementos diagnósticos y basándose en la observación clínica con una indudable visión superadora, se anticiparon a los conceptos que muchas décadas después fueron confirmados por la evidencia científica.

En la sesión del 10 de noviembre de 1926 de la Sub Sección de Proctología de la Royal Society of Medicine, en Reino Unido, su presidente en ese entonces, el Dr. John Percy Lockhart-Mummery, reconocido cirujano del Hospital St. Marks de Londres, brinda una conferencia denominada "Innocent Tumours of the Rectum and Colon", que se divulga en 1927 en la publicación *Proceedings of the Royal Society of Medicine, nombre que entre 1908 y 1977 tenía el Journal of the Royal Society of Medicine*.<sup>1</sup>

En dicha sesión, dentro de su exposición, al hacer referencia a los adenomas, señala en tres párrafos textuales:

Nosotros hemos encontrado adenomas asociados al cáncer colorrectal en casi todos los casos. Parece muy probable que todos los cánceres de recto y colon surgen en primera instancia de un simple adenoma, pero esto es difícil de probar.

Estoy convencido de que cualquier adenoma del recto, por pequeño que sea, debe ser considerado como una condición precancerosa, y que un paciente que presenta tales adenomas

debe ser lo más cuidadosamente observado. Los pacientes deben mantenerse bajo supervisión por lo menos tres años después, así ante cualquier signo de recurrencia pueden ser tratados inmediatamente. Parece que la formación de adenomas es una etapa temprana en el desarrollo del cáncer.

¿Por qué algunos adenomas se vuelven cancerosos en una etapa temprana, mientras que otros se convierten en enormes tumores antes de convertirse en cáncer? Nosotros no tenemos forma de averiguar esto en la actualidad.

Como se puede ver, este autor introduce, ya en el año 1926, conceptos avanzados para la época, como la convicción de una secuencia adenoma-carcinoma y la necesidad de una vigilancia post polipectomía, conceptos que luego fueron validados por la investigación científica.

En el mismo artículo, hace referencia además a la presentación de múltiples adenomas colorrectales, a los que denomina adenomatosis o colitis poliposa (actualmente poliposis adenomatosa familiar), sosteniendo su carácter familiar, la mayor predisposición al cáncer que los adenomas simples y con consecuencias fatales a edades tempranas (menos de 50 años) cuando no se efectúa la colectomía total.<sup>1</sup>

En esa época, muchos pacientes con poliposis adenomatosa familiar fallecían por CCR, pero este riesgo fue gradualmente disminuyendo a partir de la creación del Primer Registro de Poliposis, en el Hospital St. Marks de Londres, en 1924, por iniciativa de John Percy Lockhart-Mummery junto al anatomopatólogo Dr. Cuthbert Duques. Esta iniciativa se replicó posteriormente con la creación de numerosos registros en el mundo que cambiaron de manera significativa el pronóstico de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar a través del diagnóstico temprano y la colectomía profiláctica.

En 1927, los mismos John Percy Lockhart-Mummery y Cuthbert Dukes publicaron en el número de mayo de la revista científica *Surgery, Gynecology and Obstetrics* su trabajo: "Los cambios precancerosos en el recto y el colon". Allí describen y muestran que los cánceres colorrectales que diagnosticaron estaban

acompañados de tejido adenomatoso residual.

De este modo, se inicia el concepto de que el cáncer colorrectal no se inicia de novo, sino que presenta una lesión preexistente: el adenoma.<sup>2,3</sup>

En una publicación posterior, en 1932, Dukes presenta el primer sistema de estadificación del cáncer colorrectal. Este permaneció vigente, si bien con modificaciones, durante muchas décadas, hasta que fue reemplazado por la clasificación TNM, utilizada en la actualidad.<sup>4</sup>

En esta estadificación inicial, se describe una mayor sobrevida en los pacientes cuando el diagnóstico y la cirugía se efectuaron en etapas tempranas de la enfermedad, incorporando así el concepto de la importancia del diagnóstico precoz en la curación de los pacientes con cáncer colorrectal.

Las alteraciones genéticas en los pacientes con cáncer fueron sugeridas por el estadounidense Thomas Hunt Morgan en 1922,<sup>5</sup> galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1933 por la demostración de que los cromosomas son los portadores de los genes. En 1928 se publicó una teoría concreta de la mutación en la formación de tumores presentada por el alemán Karl Heinrich Bauer.<sup>6</sup> Incluso el mismo Lockhart-Mummery en su libro *The Origin of Cancer*,<sup>7</sup> publicado en 1934, busca enfocar el problema del cáncer en una mutación somática, es decir, una alteración en los genes de las células somáticas, y desde entonces ese concepto ha sido objeto de reconsideraciones, discusiones y controversias. Muchos años después, Vogelstein y sus colegas<sup>8</sup> demostraron las mutaciones somáticas que acompañan a la secuencia adenoma-carcinoma.

El Dr. Basil Morson, también anatomopatólogo del Hospital St. Marks, fue el autor que acuñó el término "pólipo-cáncer" para la secuencia adenoma-carcinoma del CCR,<sup>9</sup> progresión cuestionada por muchos años hasta que finalmente fue demostrada con el estudio nacional de pólipos en Estados Unidos.<sup>10,11</sup>

Si bien los conceptos de detección temprana y prevención del CCR ya aparecieron hace más 90 años, los métodos para demostrarlos distaban mucho del ideal. Los estudios endoscópicos colorrectales tuvieron su inicio con el primer rectoscopio, construido en 1895 y utilizado en la práctica en 1903 por el ginecólogo y cirujano estadounidense Howard Atwood Kelly, profesor de ginecología y obstetricia en la Universidad Johns Hopkins. Aunque, anteriormente, un cirujano francés, Antoine Jean Desormeaux, en 1865, presentó en la Academia Francesa de Ciencias, en París, un endoscopio para urología que también fue utilizado para examinar la parte final del colon.<sup>12</sup> La

aparición de estos instrumentos marca el inicio del período del diagnóstico y tratamiento endoscópico de las enfermedades colorrectales.

El rectoscopio rígido no era una alternativa muy popular en esos tiempos, ya que en manos inexpertas era muy poco comfortable para los pacientes. Sin embargo, con esa disponibilidad técnica, dos cirujanos colorrectales estadounidenses, Víctor A. Gilbertsen y Janet M. Nelms, de la Universidad de Minnesota, iniciaron en 1948 un estudio utilizando la rectosigmoideoscopia rígida para la prevención y diagnóstico temprano del cáncer de recto en personas asintomáticas. Se trata de la primera aplicación clínica efectiva del concepto de tamizaje del CCR.<sup>13</sup> El estudio, que involucró 21.500 personas y se extendió desde 1948 hasta 1976, muestra una reducción del 85% en la incidencia esperada de cáncer colorrectal distal (sector alcanzado por la rectosigmoideoscopia rígida: 25 cm) en comparación con la población general. Además, el estudio muestra que más del 80% de los cánceres de recto diagnosticados correspondieron a lesiones tempranas (afectación mucosa y submucosa), con un 64% de supervivencia a 5 años, cifra que duplicaba la sobrevida de los pacientes diagnosticados en esa época.<sup>13</sup> Los resultados fueron sorprendentes, y si bien el estudio presenta defectos metodológicos, no dejó de ser una experiencia interesante e inspiradora para estudios posteriores.

Hertz y colaboradores, en Nueva York, replicaron los resultados de Gilbertsen y Nelms y en 1960 reportaron la factibilidad del tamizaje con sigmoideoscopia en un ensayo sobre 26.000 personas asintomáticas. En su estudio observaron un 90% de sobrevida en 58 pacientes detectados con CCR en un seguimiento durante 15 años.<sup>14</sup>

Sin embargo, el tamizaje con rectosigmoideoscopia rígida generó problemas adicionales. Ante el hallazgo de pólipos en el examen rectosigmoideo se solicitó una radiología de colon por enema, donde se hallaron pólipos adicionales en el 50% de los casos, obligando a realizar una laparotomía y múltiples colotomías para detectar y resear dichas lesiones. Incluso se complementaba con una endoscopia rígida intraoperatoria, asociándose una mayor morbilidad y mortalidad.<sup>15</sup>

La primera aplicación clínica significativa de un examen de sangre oculta en heces la llevó a cabo, en 1967, el Dr. David Greeger, profesor Asistente Clínico de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Estado de Ohio y médico asistencial en el Hospital Mt. Carmel y Hospital Universitario de Columbus, Ohio. Greeger utilizó en su consulto-

rio de atención primaria un test con tarjetas embebidas en guayaco, tomando tres muestras de materia fecal en personas asintomáticas.<sup>16</sup> En caso de que el resultado fuera positivo, complementaba el examen con una radiología de colon por enema, y a las personas con test negativo les repitió el test al año siguiente. Este estudio señala la factibilidad de un diagnóstico del CCR en etapa pre-sintomática con una alta adherencia y buen seguimiento de sus pacientes durante muchos años.

En un estudio posterior, Greeger replica la experiencia, esta vez a mayor escala, en forma conjunta entre 103 médicos clínicos. Se utilizó la misma estrategia, y concluyeron que, con las limitaciones en los datos obtenidos, la detección del cáncer de colon en etapa temprana pre-sintomática es factible con este método, generando mayores expectativas de un pronóstico favorable.<sup>17</sup>

Finalmente, en las conclusiones del estudio, Greeger se permite hipotetizar, sin la evidencia científica aún disponible, lo siguiente: “Si la prueba de guayaco, junto al tacto rectal y la sigmoideoscopia se incluyeran en todos los exámenes físicos anuales, muchos más casos de cáncer colorrectal podrían ser detectados en una etapa susceptible de curación”.<sup>17</sup>

La efectividad de la pesquisa con sangre oculta en materia fecal fue cuestionada por el déficit metodológico de los estudios iniciales. La única manera de evitar estos cuestionamientos fue llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados (ECA) para determinar si el tamizaje del CCR reducía la mortalidad por esta causa en una cohorte determinada. Hubo, sin embargo, varios problemas en el ajuste de tales ensayos, ya que se requerían grandes cohortes, y el cribado tenía que efectuarse periódicamente, en lugar de una única vez, para captar el sangrado intermitente de los cánceres. Esto demandaría una alta adherencia de los pacientes.<sup>15</sup>

Indudablemente, un catalizador para los ECA fue la introducción de la colonoscopia en la práctica clínica a principios de los años 70. A los pioneros de la colonoscopia, como Overholt, en Estados Unidos, con su experiencia mediante el fibrosigmoideoscopia en 1968<sup>18</sup> y Niwa, en Japón, en 1966,<sup>19</sup> se suma la experiencia de Wolff y Shinya en 1973, mostrando la factibilidad de extirpar los pólipos a través de la colonoscopia y añadiendo así un factor preventivo nuevo y potencialmente formidable en el tamizaje del CCR.<sup>20</sup> Además, por primera vez, los pacientes con test de sangre oculta en heces positivo podían contar con un examen diagnóstico complementario preciso. Por lo tanto, la combinación del test de sangre ocul-

ta con guayaco como tamizaje junto con el diagnóstico y potencial terapéutico del colonoscopia proporcionó la base para el lanzamiento de los primeros estudios controlados aleatorizados en el cribado del CCR. Tres estudios controlados aleatorizados, utilizando test de sangre oculta en heces anual con guayaco y colonoscopia complementaria en pacientes positivos, se iniciaron en la década del 70, uno en EE.UU. y dos en Europa.<sup>21-23</sup> Los tres estudios demostraron que el tamizaje con el test de guayaco reduce la mortalidad por CCR, y una pequeña reducción de la incidencia se reportó solo en el estudio de Mandel y colaboradores en Minnesota, donde además hubo una mayor reducción de la mortalidad (33%) con una variante metodológica que aporta mayor sensibilidad con menor especificidad (rehidratación de las muestras) y una periodicidad anual. Los ensayos europeos, que utilizaron test de menor sensibilidad y una periodicidad bienal, mostraron una menor reducción de la mortalidad (13-15%).<sup>22,23</sup>

Estos estudios con metodología y resultados consistentes permitieron llegar a un consenso en la literatura mundial para proponer al tamizaje del CCR a todas las personas de 50 años o más, con riesgo promedio. A partir de allí, comienzan a aparecer las guías o directrices que incorporan diferentes opciones de tamizaje con variable evidencia científica y basadas en estudios con modelos matemáticos.<sup>15,24,25</sup>

Las directrices enumeran las opciones de exámenes para las personas con riesgo promedio y recomiendan los controles para aquellos con mayor riesgo. En este grupo se incluyen personas con antecedentes familiares de CCR o adenomas, especialmente un adenoma avanzado, los que tienen antecedentes de síndromes hereditarios (Síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar) o antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal, CCR o adenomas.

En 1997, un panel multidisciplinario de expertos incluye la colonoscopia dentro del menú de opciones de tamizaje del CCR, generando recomendaciones para la población de riesgo promedio y de vigilancia en personas con riesgo incrementado. Posteriormente, el Comité de cáncer colorrectal de la Sociedad Americana del Cáncer y otras organizaciones también incluyen a la colonoscopia como una opción de tamizaje.<sup>26,27</sup>

La inclusión de la colonoscopia en la guía de 1997 se basó principalmente en dos estudios: el estudio de Selby,<sup>28</sup> en 1992, que mostró una reducción de la mortalidad por CCR después de la sigmoideoscopia rígida, presumiblemente debido a la eliminación de los adenomas en el recto y colon sigmoideo; y el es-

tudio nacional de pólipos, que reportó en 1993 una reducción de la incidencia de CCR como consecuencia de la polipectomía endoscópica.<sup>29</sup>

Varios estudios controlados aleatorizados de tamizaje mediante colonoscopia se hallan actualmente en curso. En algunos años, permitirán una medición más precisa de la magnitud del efecto de la colonoscopia en la reducción de la mortalidad por CCR en la población general en comparación con otras pruebas, como por ejemplo el test inmunológico de sangre oculta en materia fecal.<sup>30</sup>

La situación actual se halla matizada por la aparición de avances en algunos test (test inmunológico de sangre oculta en materia fecal), nuevos test de tamizaje (Colonografía por TC –colonoscopia virtual– o test de ADN en materia fecal) con diferentes niveles de evidencia y costo efectividad, que servirán para definir su rol en la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.

El “Santo Grial del tamizaje del cáncer colorrectal” es un término creado para denominar a una prueba en sangre que pueda identificar a las personas con un mayor riesgo de adenomas avanzados o CCR y así indicar una colonoscopia diagnóstica e incluso terapéutica.<sup>15</sup>

Hay muchos estudios abocados a investigar diferentes biomarcadores individuales o en paneles, evaluando la sensibilidad, especificidad y costo-efectividad necesarios para su utilización en la población general, asumiendo que la aceptación de la población de una determinación en sangre debería ser masiva. Pero, hasta el momento, no tenemos el “Santo Grial”. Existen, por ahora, opciones de tamizaje y no se puede aún señalar cuál es la mejor. Como afirma Winawer: “Cualquier prueba es mejor que nada, y la mejor prueba es la que se consigue hacer y se hace bien”.<sup>15</sup>

Actualmente los programas, oportunistas o poblacionales para el cribado, en la mayoría de los países en el mundo, se basan en la prueba en heces, mientras que en los EE. UU. la colonoscopia es la prueba preferida. El desafío más importante es la búsqueda de una mayor adherencia de la población al tamizaje.

Si bien los resultados de los estudios en marcha o de nuevos estudios pueden cambiar la perspectiva en un futuro cercano, hoy debe plantearse la pesquisa del cáncer colorrectal basada en evidencia científica rigurosa, previa evaluación de la carga de la enfermedad en cada región y de los recursos disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lockhart-Mummary, J.P. (1927): “Innocent Tumours of the Rectum and Colon”. En: *Proc R Soc Med.*, 20(3): 250-255.
- Lockhart-Mummary, J.P. y Dukes, C. (1927): “The precancerous changes in the rectum and colon”. En: *Surg Gynecol Obstet*, 36: 591-596.
- Muto, T.; Bussey, H.J. y Morson, B.C. (1975): “The evolution of cancer of the colon and rectum”. En: *Cancer*, 36: 2251-2270.
- Dukes, C.E. (1932): “The classification of cancer of the rectum”. En: *Journal of Pathological Bacteriology*, 35: 323-332.
- Morgan, T. H. (1922): “Croonian Lecture: On the mechanism of heredity”. En: *Proceedings of the Royal Society*, 94: 162-197.
- Bauer, K.H. (1928): *Mutationstheorie der geschwulst-Entstehung*. Berlín: Springer.
- Lockhart-Mummary, J.P. (1934): *The origin of cancer*. Londres: Churchill.
- Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R. et al. (1988): “Genetic alterations during colorectal-tumor development”. En: *N Engl J Med.*, 319: 525-532.
- Morson, B. (1974): “The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel”. En: *Proc R Soc Med.*, 67(6 Pt 1): 451-457.
- Castleman, B. y Krickstein, H.I. (1962): “Do adenomatous polyps of the colon become malignant?”. En: *N Engl J Med.*, 267: 469-475.
- Winawer, S.J.; Zaubler, A.G.; Ho, M.N. et al. (1993): “Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup”. En: *N Engl J Med.*, 329: 1977-1981.
- Maksimović, J. y Maksimović, M. (2013): “From history of proctology”. En: *Arch Oncol*, 21(1): 28-33.
- Gilbertsen, V.A. y Nelms, J.M. (1978): “The prevention of invasive cancer of the rectum”. En: *Cancer*, 41: 1137-1139.
- Hertz, R.E.; Deddish, M.R. y Day, E. (1960): “Value of periodic examinations in detecting cancer of the rectum and colon”. En: *Postgrad Med.*, 27: 290-294.
- Winawer, S.J. (2015): “The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective”. En: *Dig Dis Sci*, 60: 596-608.
- Gregor, D.H. (1967): “Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient”. En: *J.A.M.A.*, 201: 943-945.
- Gregor, D.H. (1972): “Detection of colorectal cancer using guaiac slides”. En: *A Cancer Journal for Clinicians*, 22(6): 360-363.
- Overholt, B.F. (1968): “Clinical experience with the fibersigmoidoscope”. En: *Gastrointest Endosc*, 15: 27-30.
- Niwa, H.; Utsumi, Y.; Nakamura, T. et al. (1966): “Endoscopy of the colon”. En: *Proceedings of the First Congress International Society of Endoscopy*. Tokio, pp. 425-431.
- Wolff, W.I. y Shinya, H. (1973): “Polypectomy via the fiberoptic colonoscope. Removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope”. En: *N Engl J Med.*, 288: 329-332.
- Mandel, J.S.; Bond, J.H.; Church, T.R. et al. (1993): “Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood”. En: *N Engl J Med.*, 328: 1365-1371.
- Hardcastle, J.D.; Thomas, W.M.; Chamberlain, J. et al. (1989): “Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects”. En: *Lancet*, 1: 1160-1164.
- Kronborg, O.; Fenger, C.; Worm, J. et al. (1992): “Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test”. En: *Scand J Gastroenterol.*, 27: 47-52.
- Winawer, S.J.; Fletcher, R.H.; Miller, L. et al. (1997): “Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale”. En: *Gastroenterology*, 112: 594-642.
- Screening for colorectal cancer (2008): “U.S. Preventive Services Task

- Force recommendation statement". En: *Ann Intern Med*, 149: 627-637
26. Winawer, S.J.; Fletcher, R.H.; Miller, L. et al. (1997): "Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale". En: *Gastroenterology*, 112: 594-642.
  27. Byers, T.; Levin, B.; Rothenberger, D. et al. (1997): "American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997". American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA, Cancer J Clin*. 47: 154-160.
  28. Selby, J.V.; Friedman, G.D.; Quesenberry, C.P. Jr.; Weiss, N.S. (1992): "A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer". En: *N Engl J Med*, 326: 653-657.
  29. Winawer, S.J.; Zauber, A.G.; Ho, M.N. et al. (1993): "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup". En: *N Engl J Med*, 329: 1977-1981.
  30. Quintero, E.; Castells, A.; Bujanda, L. et al. (2012): "Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening". En: *N Engl J Med*, 366: 697-706.

# CAPÍTULO 2

## Epidemiológica del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, con más de 1.300.000 nuevos casos por año (10% del total de tumores malignos) y más de 690.000 muertes anuales (8,5% del total) tomando ambos sexos.<sup>1</sup>

Según datos de Globocan 2012, el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia detrás del cáncer de pulmón y el de mama, y el cuarto lugar en mortalidad luego del cáncer de pulmón, hígado y estómago.<sup>1</sup>

Las tasas de incidencia ajustadas de CCR en el mundo son mayores en hombres que en mujeres (20,6/100.000 en hombres y 14,3/100.000 en mujeres) y lo mismo ocurre con las tasas de mortalidad (10/100.000 en hombres vs. 6,9/100.000 en mujeres).

Cabe destacar que, en la población femenina mundial, el CCR es la segunda neoplasia más frecuente luego del cáncer de mama (con 614.304 casos, el 9,2% del total) y es la tercera causa de muerte por tumores malignos después del cáncer de mama y de pulmón (320.294 defunciones, 9% del total) (gráfico 1).

Es el tercer tipo de cáncer más común en el mundo en los hombres (746.298 casos, 10% del total), después del de pulmón y de próstata, y la cuarta causa más común de muerte por tumores malignos (373.639 muertes, el 8% del número total de muertes por cáncer) luego del cáncer de pulmón, de hígado y de estómago<sup>1</sup> (gráfico 2).

La distribución del CCR es heterogénea entre las diferentes regiones del mundo. Su desarrollo se ha asociado a factores vinculados a un estilo de vida propio de regiones industrializadas y con mayores niveles de población urbana. En términos epidemiológicos, puede observarse que los países y regiones desarrolladas\* tienen elevados índices de incidencia de la enfermedad, presumiblemente debido a que sus poblaciones alcanzan una mayor esperanza de vida y a que sus habitantes presentan hábitos de alimentación y de actividad física que se han asociado con mayor riesgo para el CCR. Paralelamente, los países y regiones en vías de desarrollo presentan niveles de incidencia de CCR mucho menores.<sup>2</sup>

Así, una gran parte de los países de Europa presentan tasas de incidencia que superan los 30 y hasta los 40 casos cada 100.000 habitantes, superando ampliamente el promedio mundial para ambos sexos (17,2 x 100.000). Otros países con altos niveles de incidencia son Japón (32 x 100.000), Corea (45 x 100.000), Canadá (35,2 x 100.000), Estados Unidos (25 x 100.000) Australia (38,4 x 100.000) y Nueva Zelanda (37,3 x 100.000).

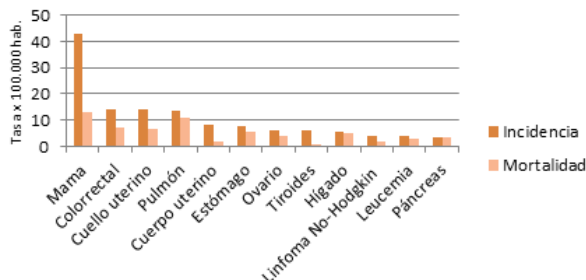


Gráfico 1: Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad para las principales localizaciones del cáncer en mujeres x 100.000 habitantes. Población mundial. Año 2012

Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

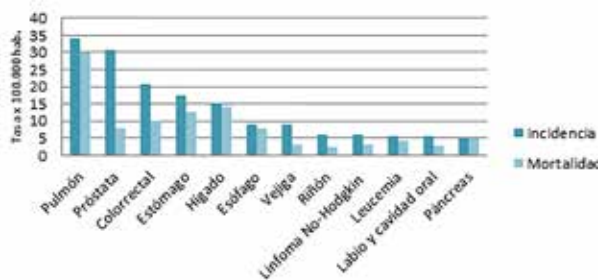


Gráfico 2: Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad para las principales localizaciones del cáncer en varones x 100.000 habitantes. Población mundial. Año 2012

Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

En Latinoamérica y el Caribe, Uruguay presenta los niveles más elevados (29,5 x 100.000). Lo siguen Barbados (28,4 x 100.000), Puerto Rico (24,6 x 100.000) y Argentina (23,8 x 100.000). Paralelamente, los países con menores niveles de incidencia se encuentran en el continente Africano, como puede observarse en el gráfico 3.<sup>1</sup>

Con respecto a la mortalidad, también los países de Europa presentan las tasas más elevadas: entre 10 y 15 x 100.000 habitantes (la tasa ajustada de mortalidad promedio mundial es de 8,3 x 100.000). Rusia tiene una tasa de 15,2 x 100.000 y Nueva Zelanda de 15 x 100.000. Se destacan también Corea y Japón, con tasas cercanas a 12 x 100.000, Canadá (10,8/100.000) y EE. UU. (9,2/100.000). Asimismo, países de Asia Occidental que no presentan altas tasas de incidencia, con respecto a la mortalidad, superan el promedio mundial con números superiores a 10 x 100.000 (Israel, Jordania, Armenia, Siria, Kazajistán). En Latinoamérica y el Caribe los países con mayor mortalidad son Uruguay

\* La IARC establece como regiones "desarrolladas" a todos los países de Europa (incluye Rusia), América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Japón. Por regiones "menos desarrolladas", refiere a todos los países de África, Asia (excepto Japón), Latinoamérica y el Caribe, Melanesia, Micronesia y Polinesia.

(15,7/100.000), Barbados (14,1/100.000), Trinidad y Tobago (13,1/100.000), Argentina (13/100.000) y Cuba (11,6/100.000)<sup>1</sup> (gráfico 4).

La relación o cociente (razón) entre la mortalidad y la incidencia es un indicador que contribuye a describir la capacidad de los sistemas de salud en relación con el abordaje del cáncer colorrectal y la reducción de muertes evitables (capacidad para realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo), por lo que resulta relevante considerar esta información a la hora de analizar las asimetrías regionales.

El 45% de los nuevos casos de CCR en el mundo, en el año 2012, se produjeron en las regiones menos desarrolladas. Sin embargo, las muertes en estas regiones alcanzaron el 52% del total. En este sentido, la razón de mortalidad/incidencia ilustra las diferencias entre las regiones más desarrolladas y las menos desarrolladas del mundo: mientras en las primeras se producen 45 muertes cada 100 casos incidentes, en las segundas este valor aumenta a 57 cada 100.

Las tasas de incidencia y de mortalidad de Europa, América del Norte y Oceanía se ubican por encima de la media mundial, mientras que Asia, África, Latinoamérica y el Caribe tienen una tasa por debajo del promedio mundial. Sin embargo, si se analiza la razón mortalidad/incidencia, este orden se invierte: en las regiones menos desarrolladas la proporción de muertes respecto de los casos incidentes es superior a la media mundial (se destaca África, con la mayor proporción de muertes) y en las más desarrolladas\* es inferior (Oceanía muestra la menor proporción de muertes) (gráficos 6 y 7).

El CCR es un tumor que afecta en su mayoría a la población mayor de 50 años de edad (su pico de incidencia está entre los 65 y los 75 años). Debido al envejecimiento demográfico de la población, de no mediar políticas de salud orientadas al control de esta enfermedad, el problema se incrementará de manera considerable en los próximos años.

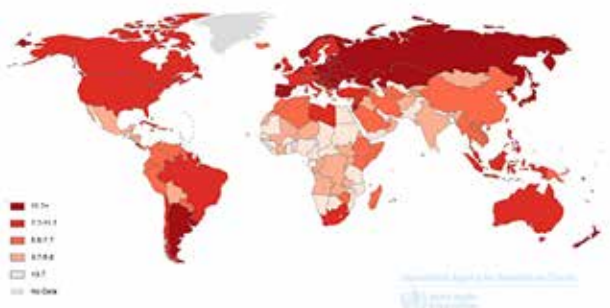
Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esperanza de vida promedio en el mundo ha aumentado entre 1990 y 2012 en 6 años, alcanzando los 72,7 años en mujeres y 68,<sup>1</sup> años en los varones. Este incremento ha sido más pronunciado en países de bajos ingresos (de hasta 9 años).<sup>3</sup> De acuerdo a estas tendencias, las proyecciones de Globocan indican que los nuevos casos de CCR aumentarán para el año 2030 en un 60% respecto de 2012 y las muertes anuales aumentarán un 63% (gráfico 8). En Latinoamérica, esta tenden-

\* A fin de simplificar la descripción del dato, en este análisis se han asimilado a las regiones más desarrolladas los continentes de Europa, Oceanía y América del Norte y a las menos desarrolladas los continentes de Asia, África y Latinoamérica y el Caribe.



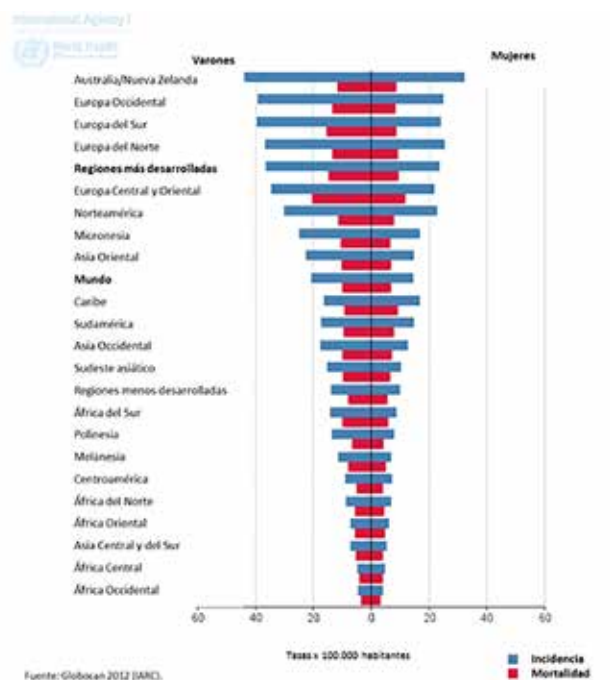
Fuente: Globocan 2012 (IARC)

Gráfico 3: Tasas estandarizadas de incidencia de cáncer colorrectal agrupadas en quintiles, en las diferentes regiones del mundo tomando ambos sexos. Año 2012.



Fuente: Globocan 2012 (IARC)

Gráfico 4: Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer colorrectal agrupadas en quintiles, en las diferentes regiones del mundo tomando ambos sexos. Año 2012.



Fuente: Globocan 2012 (IARC).

Gráfico 5: Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal x 100.000 habitantes, en diferentes regiones del mundo. Año 2012.

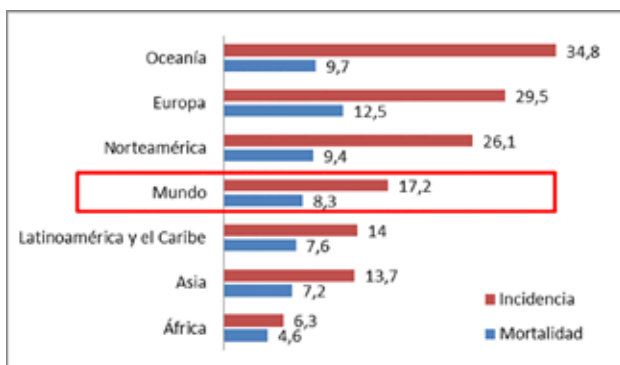


Gráfico 6: Tasas ajustadas de incidencia y mortalidad por 100.000 habitantes de cáncer colorrectal en las diferentes regiones del mundo. Ambos sexos. Año 2012.

Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

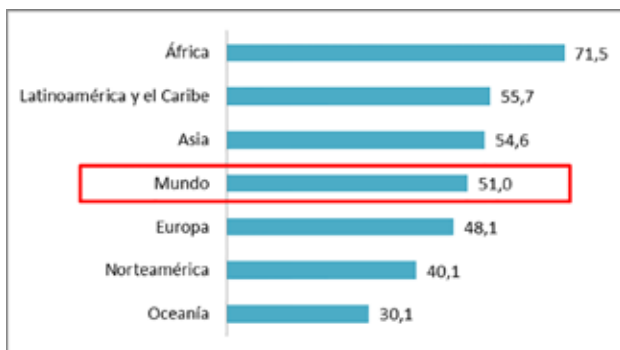


Gráfico 7: Razón de mortalidad/incidencia por cáncer colorrectal en las diferentes regiones del mundo. Ambos sexos. Año 2012.

Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

cia se observa de forma más acentuada: las proyecciones indican que la incidencia del CCR aumentará un 76%, mientras que la mortalidad lo hará en un 81% en el mismo período (gráfico 9).<sup>1</sup>

Las proyecciones para América Latina deben ser formalmente consideradas, en especial si se tiene en cuenta que muchos de los países de la región tienen bajos recursos y sistemas sanitarios fragmentados, lo que dificulta el acceso de las poblaciones a un diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado. Es por ello que la implementación de programas poblacionales y organizados de control de la enfermedad (utilizando métodos de tamizaje costo-efectivos para las realidades locales) es una estrategia necesaria, tanto para mejorar los indicadores sanitarios de la población, como para reducir los altos costos producidos por el diagnóstico tardío.

Con respecto a las tendencias de incidencia y mortalidad por CCR en las últimas décadas, Globocan presenta información de varios países de diferentes continentes. La evolución de los niveles de incidencia de CCR según sexo muestra tendencias ascendentes en los hombres en Singapur, China, Filipinas, Eslovaquia y España (estos dos últimos países con el crecimiento más acelerado). Colombia, Costa Rica y Tailandia, a pesar de estar

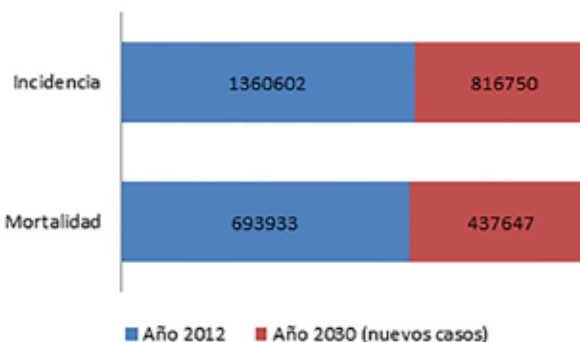


Gráfico 8: Proyecciones de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal para ambos sexos. Población mundial, 2012-2030.

Fuente: Globocan 2012 (IARC).

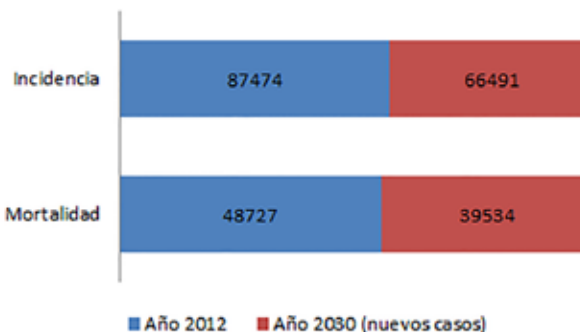


Gráfico 9: Proyecciones de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal para ambos sexos. Latinoamérica, 2012-2030.

Fuente: Globocan 2012 (IARC).

entre los países que poseen menores niveles de incidencia, también presentan tendencias en aumento. Estados Unidos, Nueva Zelanda y Francia han logrado curvas decrecientes y Dinamarca, Inglaterra, India, Australia y Canadá presentan tendencias más o menos estables. En Japón, luego de un aumento muy pronunciado de la incidencia, comienza lentamente a descender a partir del año 1995 (gráfico 10).

En las mujeres, las tendencias de la incidencia de CCR siguen evoluciones similares. Los países con tendencias crecientes en hombres también tienen tendencias crecientes en las mujeres y viceversa. Sin embargo, las variaciones temporales son menos acentuadas en este grupo (gráfico 11).

En las mujeres, las tendencias de la incidencia de CCR siguen evoluciones similares. Los países con tendencias crecientes en hombres también tienen tendencias crecientes en las mujeres y viceversa. Sin embargo, las variaciones temporales son menos acentuadas en este grupo (gráfico 11).

Con respecto a la evolución de la mortalidad por CCR, Dinamarca, Reino Unido, Francia, Estados Unidos, Australia, Canadá y Nueva Zelanda presentan tendencias decrecientes tanto en hombres como en mujeres.

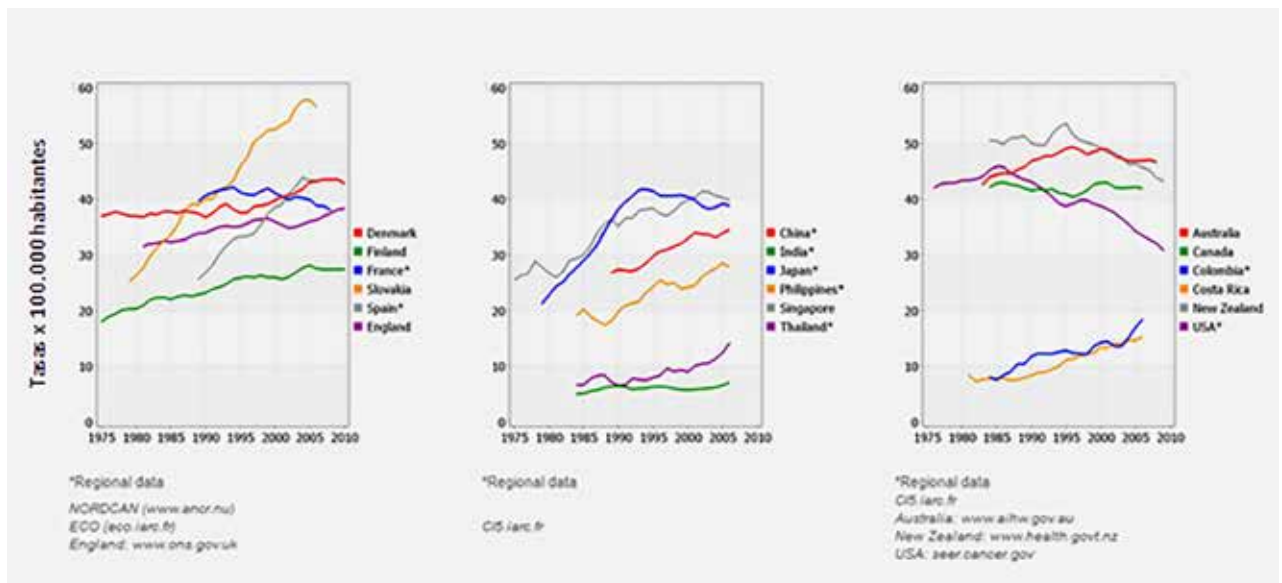


Gráfico 10: Tendencias en la incidencia del cáncer colorrectal en hombres en países seleccionados. Tasas estandarizadas x 100.000 habitantes Fuente: Globocan 2012 (IARC).

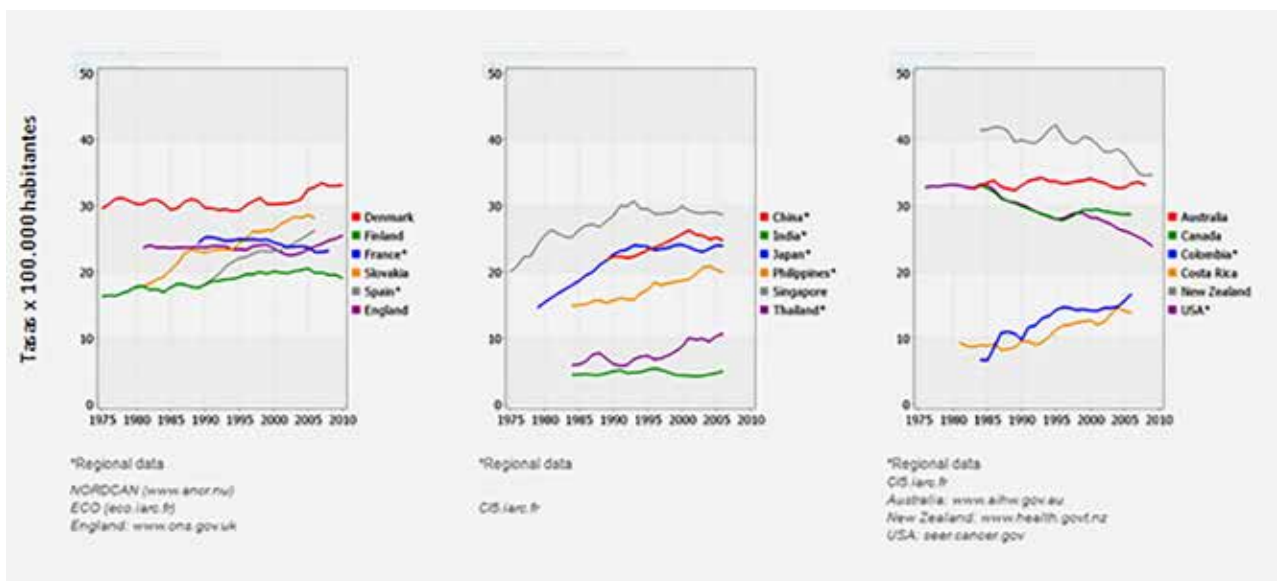


Gráfico 11: Tendencias en la incidencia del cáncer colorrectal en mujeres en países seleccionados. Tasas estandarizadas x 100.000 habitantes Fuente: Globocan 2012 (IARC).

En Eslovaquia, Israel, Singapur y Japón (menos pronunciada en las mujeres), luego de presentar un aumento, la mortalidad comienza a descender a partir de los años 1995 o 2000, según el país. En España, la mortalidad fue en aumento para los hombres pero no para las mujeres. En Corea, luego de ir sostenidamente en aumento, la mortalidad se estabilizó luego del año 2000. Finalmente, en Colombia y Costa Rica, a pesar de ser los países seleccionados con menores niveles de mortalidad, se observan tendencias ligeramente ascendentes (gráficos 12 y 13).

**Epidemiología del cáncer colorrectal en Argentina**

Argentina es uno de los países de Latinoamérica y el

Caribe con mayor incidencia de CCR. Ocupa el quinto lugar con mayor incidencia y el cuarto en mortalidad, y tanto su tasa de incidencia como la de mortalidad son 1.7 veces mayores que las tasas promedio de la región (gráfico 14).

Según las estimaciones de Globocan, en Argentina en 2012 se produjeron 13.558 nuevos casos de CCR, el 53% en varones y el 47% en mujeres. La tasa de incidencia ajustada por edad según población mundial fue de 23,8 x 100.000 habitantes. Considerando ambos sexos, es el segundo cáncer más frecuente en Argentina (12% de todos los tumores malignos), luego del cáncer de mama<sup>1</sup> (gráfico 15).

Para los varones, el CCR es el tercer cáncer más fre-

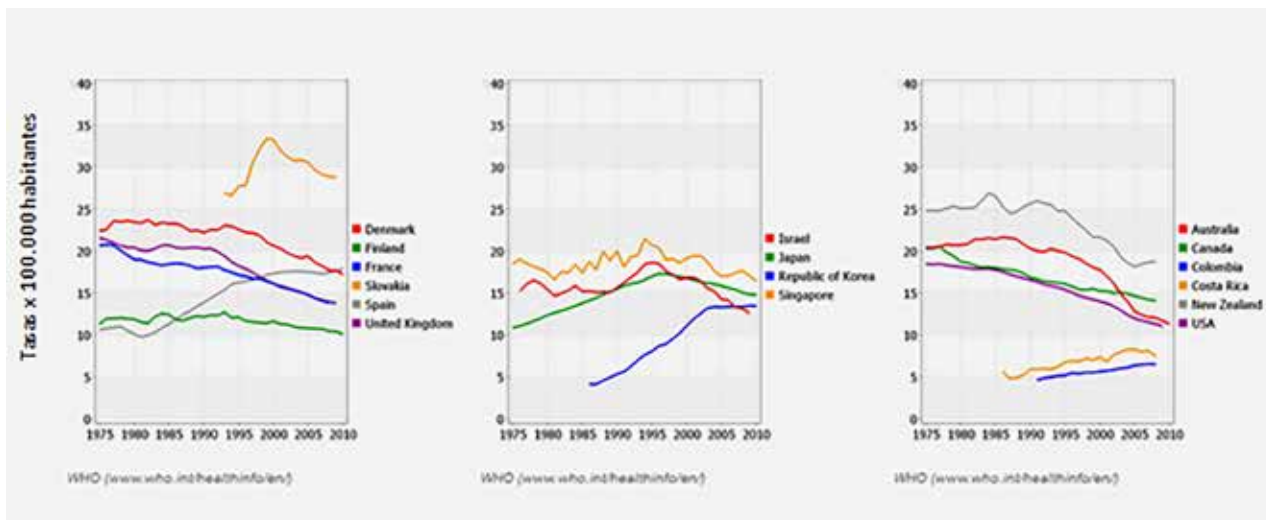


Gráfico 12: Tendencias en la mortalidad del cáncer colorrectal en hombres en países seleccionados. Tasas estandarizadas x 100.000 habitantes Fuente: Globocan 2012 (IARC).

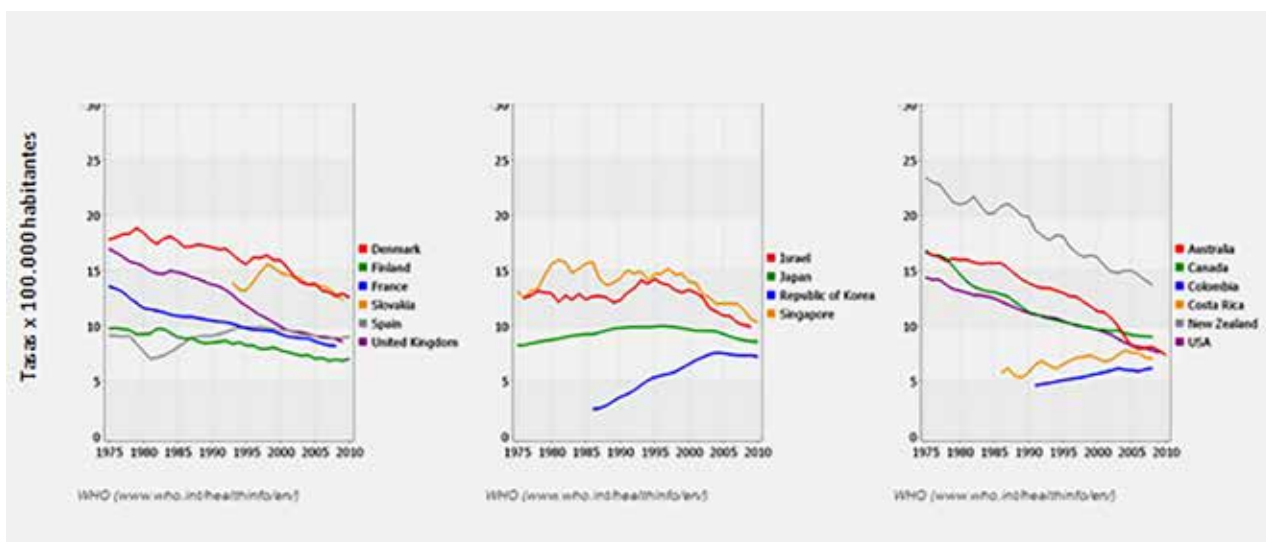


Gráfico 13: Tendencias en la mortalidad del cáncer colorrectal en mujeres en países seleccionados. Tasas estandarizadas x 100.000 habitantes. Fuente: Globocan 2012 (IARC).

cuenta, alcanzando el 13% de los tumores malignos, con una tasa de incidencia de 29,9 x 100.000. En las mujeres, es el segundo en incidencia, representando el 11% del total de casos, pero el tercero si se consideran las tasas ajustadas de incidencia: el CCR tiene una tasa de 19,1 x 100.000, luego del cáncer de mama (71,2/100.000) y del cáncer cérvico uterino (20,1/100.000)<sup>1</sup> (gráficos 16 y 17). En 2012, Globocan presentó datos estimados de prevalencia a 5 años: en Argentina se registran 33.234 casos (ambos sexos) de CCR, ubicándose en segundo lugar luego del cáncer de mama (68.534 casos) y antes del cáncer de próstata (32.973). Si bien esta patología podría tener altos índices de curación (90%), debido al diagnóstico tardío en gran parte de los casos tiene una elevada mortalidad en Argentina.

Si se analiza la relación entre la mortalidad y la incidencia, se observa que se producen 58 muertes por cada 100 casos incidentes de CCR. Este valor está por encima de la media mundial (51 muertes cada 100 casos nuevos) y del promedio de la región de Latinoamérica y el Caribe (56 muertes cada 100 casos nuevos).<sup>1</sup>

La distribución de la incidencia de CCR en las distintas jurisdicciones del país se obtiene de la información generada por los registros poblacionales de incidencia, aunque no todas las provincias cuentan aún con este tipo de registros. Las ciudades de Córdoba y Bahía Blanca y las provincias de Mendoza y Tierra del Fuego ya cuentan con los criterios de calidad requeridos por la IARC y han enviado sus datos para la publicación de la Agencia Internacional

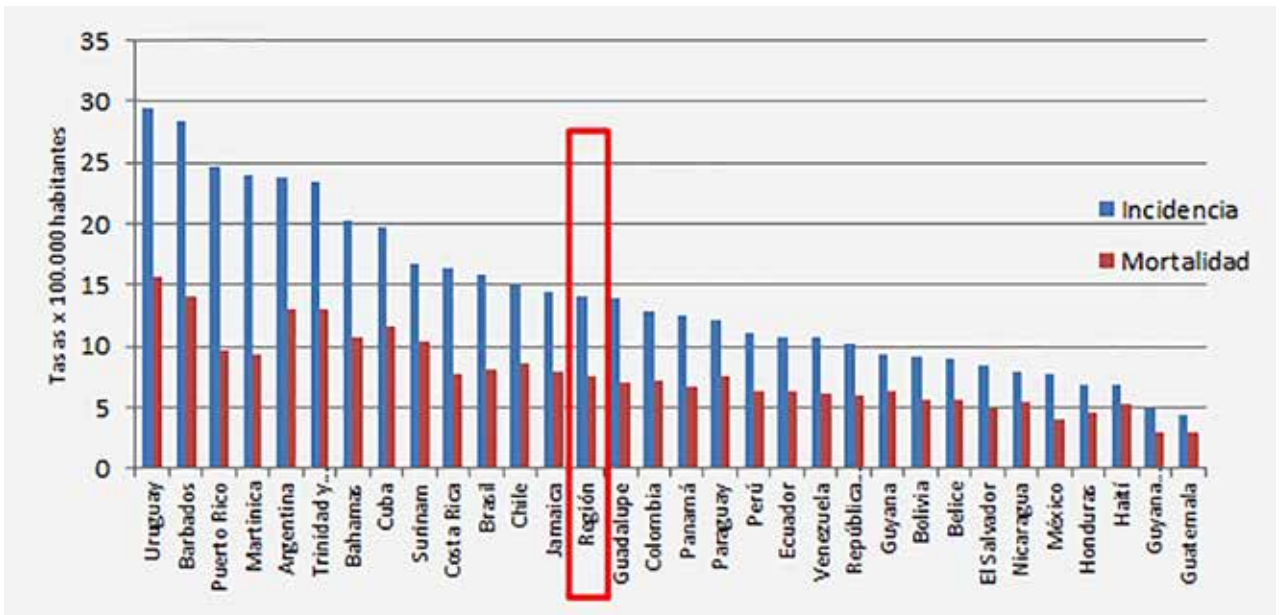


Gráfico 14: Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad x 100.000 habitantes por cáncer colorrectal tomando ambos sexos en países de Latinoamérica y el Caribe. Año 2012 Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

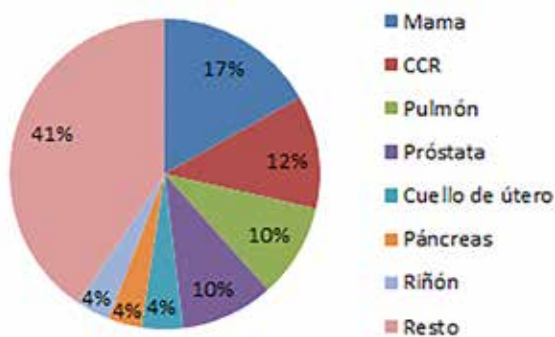


Gráfico 15: Distribución porcentual de casos incidentes de cáncer según localización topográfica tomando ambos sexos. Argentina. Año 2012 Fuente: Elaboración propia en base a datos Globocan 2012 (IARC).

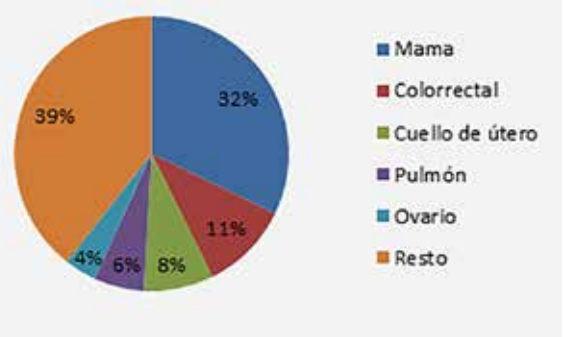


Gráfico 17: Distribución porcentual de casos incidentes de cáncer según localización topográfica en mujeres. Año 2012 Fuente: Elaboración propia en base a datos Globocan 2012 (IARC).

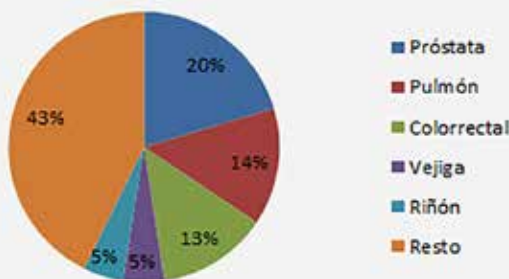


Gráfico 16: Distribución porcentual de casos incidentes de cáncer según localización topográfica en varones. Año 2012 Fuente: elaboración propia en base a datos de Globocan 2012 (IARC).

valiosa para analizar las particularidades regionales de la Argentina. De esta forma, puede observarse que hay provincias que superan ampliamente la incidencia promedio del país, como es el caso de Santa Fe, La Pampa, Entre Ríos o Chubut. Estas tendencias se repiten de forma similar en la distribución de la mortalidad: las regiones del país más afectadas corresponden a la Patagonia y Centro del país<sup>5,6</sup> (gráfico 18).

En cuanto a la mortalidad, Argentina cuenta con estadísticas vitales de calidad, elaboradas por la Dirección de Estadística e Información Sanitaria (DEIS) perteneciente al Ministerio de Salud de la Nación, que proveen información anual acerca de las muertes según tipo de causa, entre otros datos. En 2014 se produjeron 7.327 muertes por CCR, el 54% en varones y el 46% en mujeres. Considerando ambos sexos, el CCR es el segundo cáncer con mayor cantidad de

de Investigación en Cáncer: Cancer incidence in five continents, Volume X, del año 2014.<sup>5,6</sup>

Las demás provincias, a pesar de no haber alcanzado estos estándares de calidad, generan información

muerres, luego del de pulmón, con 9.340 defunciones en 20147 (gráfico 19).

Asimismo, si se analiza la distribución de las muertes por cáncer según sexo, se observa que tanto en varones como en mujeres el CCR es la segunda causa de defunción con el 12% del total de muertes por cáncer (gráficos 20 y 21). La tasa ajustada de mortalidad del quinquenio 2007-2011 alcanzó para los varones el 15 x 100.000 habitantes y para las mujeres el 8,9 x 100.000.<sup>8</sup>

Las muertes por CCR se distribuyen de manera muy heterogénea en las diferentes regiones del país. Posiblemente, esto se deba a una desigual distribución de los factores de riesgo. Por ejemplo la dieta, que es muy variable según la provincia. También es diferente la estructura por edades de las poblaciones, y como el CCR tiene su pico de incidencia entre los 65 y los 75 años, habrá mayor proporción de casos en las poblaciones envejecidas.

Finalmente, en Argentina el sistema de salud está fragmentado en tres subsectores y la gestión de los establecimientos de salud del sector público ha sido descentralizada en la década del 90. Esta situación provoca que las prestaciones provistas sean desiguales y hasta asimétricas según los recursos de las jurisdicciones y de los prestadores.<sup>9</sup>

El desarrollo de un programa nacional organizado de control del CCR aparece en este contexto como una estrategia fundamental para reducir las desigualdades existentes en el acceso a la prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento de calidad del CCR.

Como puede observarse en los gráficos a continuación, las provincias con mayores niveles de mortalidad son las del centro y sur del país, tanto en hom-

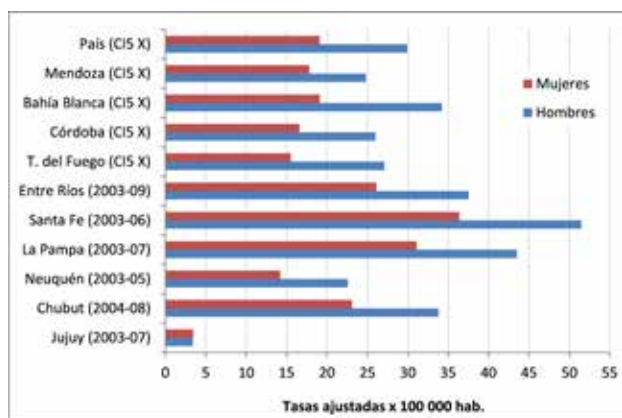


Gráfico 18: Incidencia de cáncer colorrectal en Argentina. Tasas ajustadas por edad según población mundial en hombres y mujeres por 100.000 habitantes Fuente: Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) en sala de situación del cáncer colorrectal en Argentina 2014. SIVER/INC. (IARC).

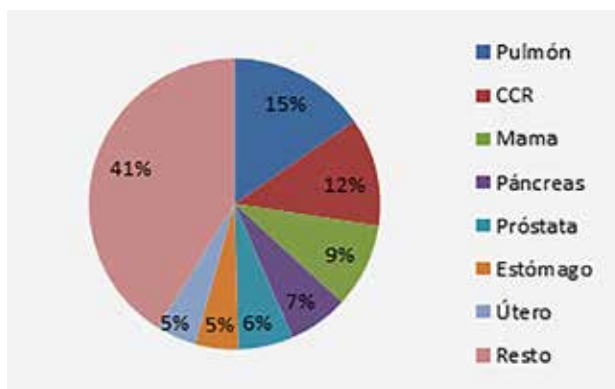


Gráfico 19: Distribución porcentual de muertes por cáncer según localización, en Argentina tomando ambos sexos. Año 2014 Fuente: elaboración propia en base a datos de la DEIS.

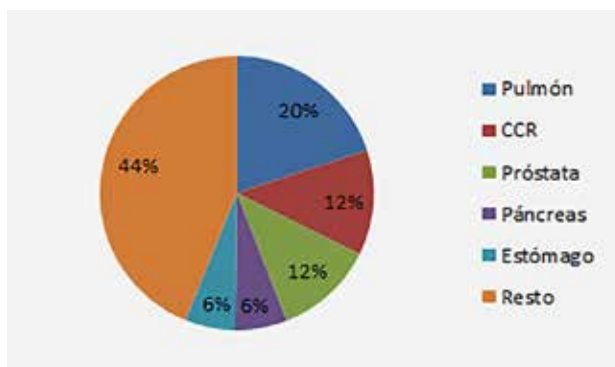


Gráfico 20: Distribución porcentual de muertes por cáncer según localización, en varones. Argentina. Año 2014 Fuente: elaboración propia en base a datos de la DEIS.

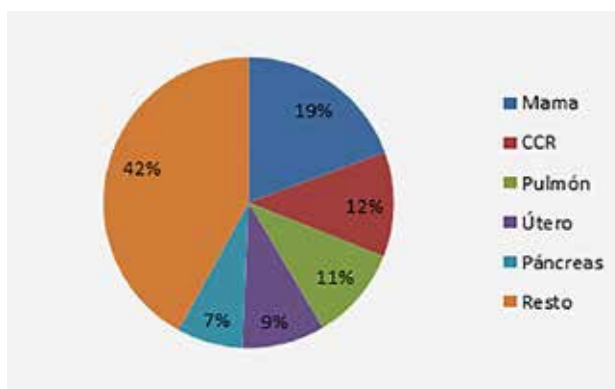


Gráfico 21: Distribución porcentual de muertes por cáncer según localización, en mujeres. Argentina. Año 2014 Fuente: elaboración propia en base a datos de la DEIS.

bres como en mujeres. Paralelamente, en el noroeste argentino se encuentran las provincias con menor cantidad de defunciones por CCR.

Entre las tasas de mortalidad por CCR en varones se destacan las provincias de Santa Cruz (27,96 x 100.000), Tierra del Fuego (21,9 x 100.000), Chubut (20,3 x 100.000), Santa Fe (17,3 x 100.000) y Entre Ríos (17,6 x 100.000). Y en las mujeres, las provincias más afectadas son: Santa Cruz (12,0 x 100.000), Tierra del Fuego (12,4 x 100.000), Neuquén (10,65

x 100.000), Santa Fe (10,24 x 100.000) y Entre Ríos (10,27 x 100.000).<sup>8</sup>

Otro indicador importante para graficar la situación de las provincias en relación a la carga del CCR es el de años potenciales de vida perdidos (APVP), que representan la cantidad de años que pierde una población producto de muertes prematuras, es decir, muertes ocurridas antes de que las personas alcancen la esperanza de vida promedio de dicha población.

Se observa que las provincias más afectadas son Santa Cruz, Tierra del Fuego, Entre Ríos y Chubut en los varones (21 a 33 años potenciales de vida perdidos), y Santa Cruz, Santa Fe, Entre Ríos y Corrientes en las mujeres (13 a 18 APVP) (gráfico 23).<sup>10</sup>

Para finalizar este capítulo, es importante conocer las tendencias de la mortalidad por CCR en los últimos años, a fin obtener datos que permitan prever la situación que pueda esperarse para los años subsiguientes.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER) del Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación ha sistematizado información sobre mortalidad del cáncer a lo largo de los últimos años. En el gráfico 24 se presentan datos que abarcan desde el año 2000 hasta 2014, analizando el comportamiento de las muertes por CCR en la población argentina.

Como se observa en el gráfico, la mortalidad por CCR en los varones ha sido sistemáticamente superior a la de las mujeres (de forma similar a lo observado en la mayor parte de los países del mundo). Sin embargo, en los últimos años puede observarse que en los varones los niveles comienzan a estabilizarse mientras que en las mujeres aumentan visiblemente.

La tendencia registrada en la mortalidad por CCR es ascendente en los hombres, con un aumento constante, en forma estadísticamente significativa, con un Porcentaje Estimado de Cambio Anual (PECA) de

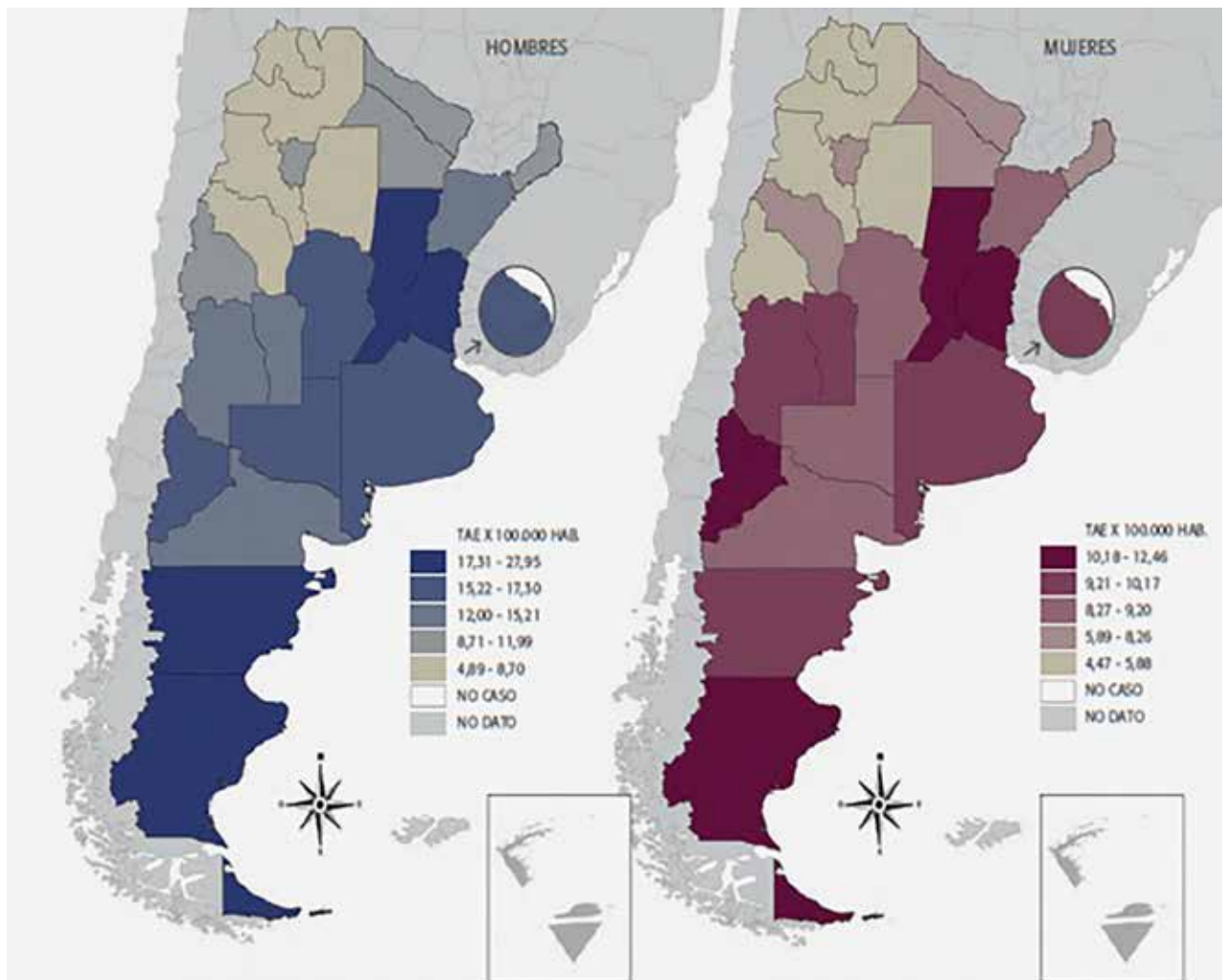


Gráfico 22: Tasas de mortalidad específica por cáncer colorrectal ajustadas por edad según población mundial en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes según jurisdicciones agrupadas por quintiles del indicador. Argentina, 2007-2011 Fuente: Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina 2007-2011. SIVER/INC

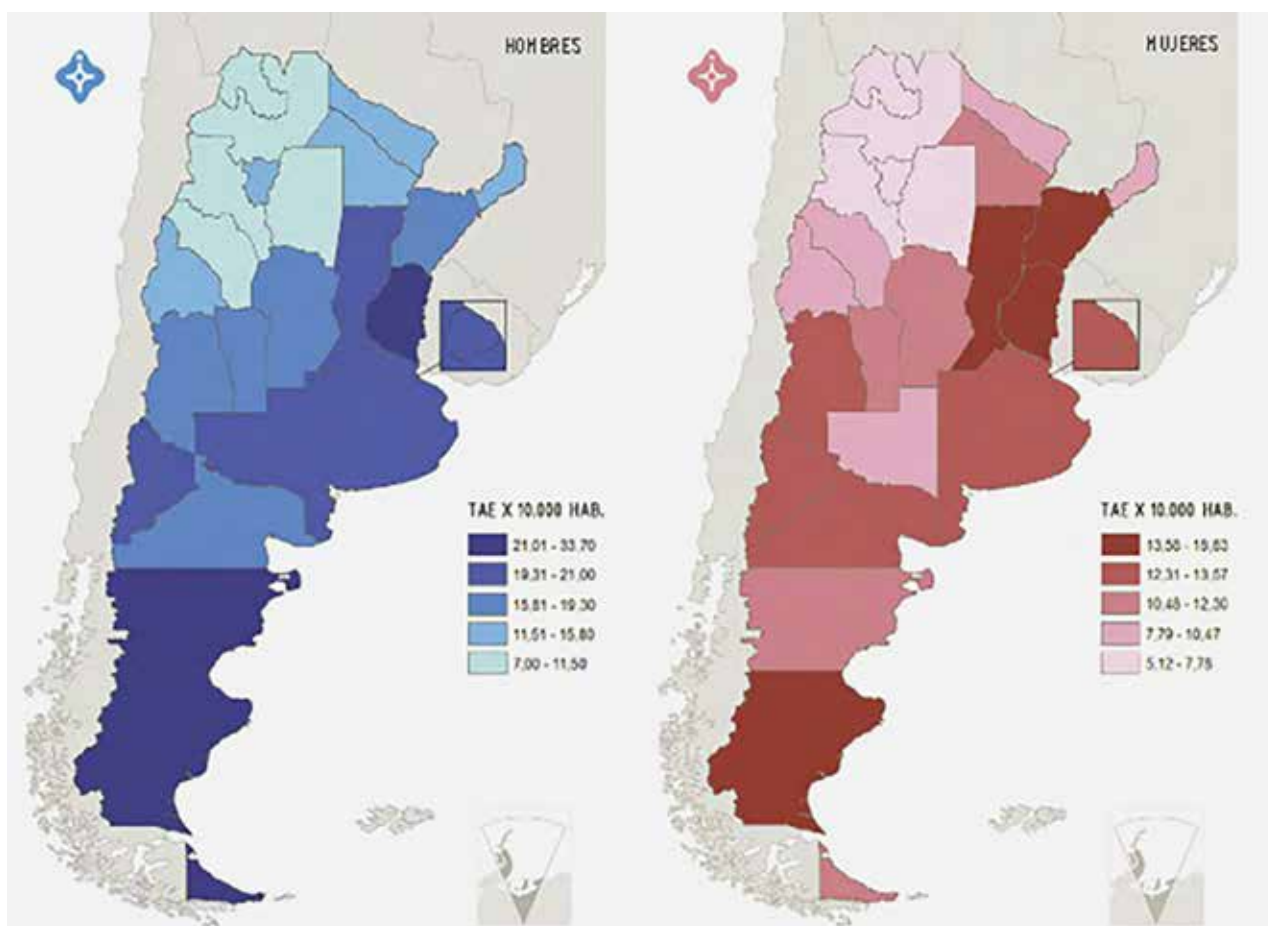


Gráfico 23: Tasas ajustadas por edad según población mundial de Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) por cáncer colorrectal en hombres y mujeres por cada 10.000 habitantes. Argentina, 2007-2011 Fuente: Atlas de mortalidad por cáncer - Suplemento. Argentina 2007-2011. SIVER/INC.

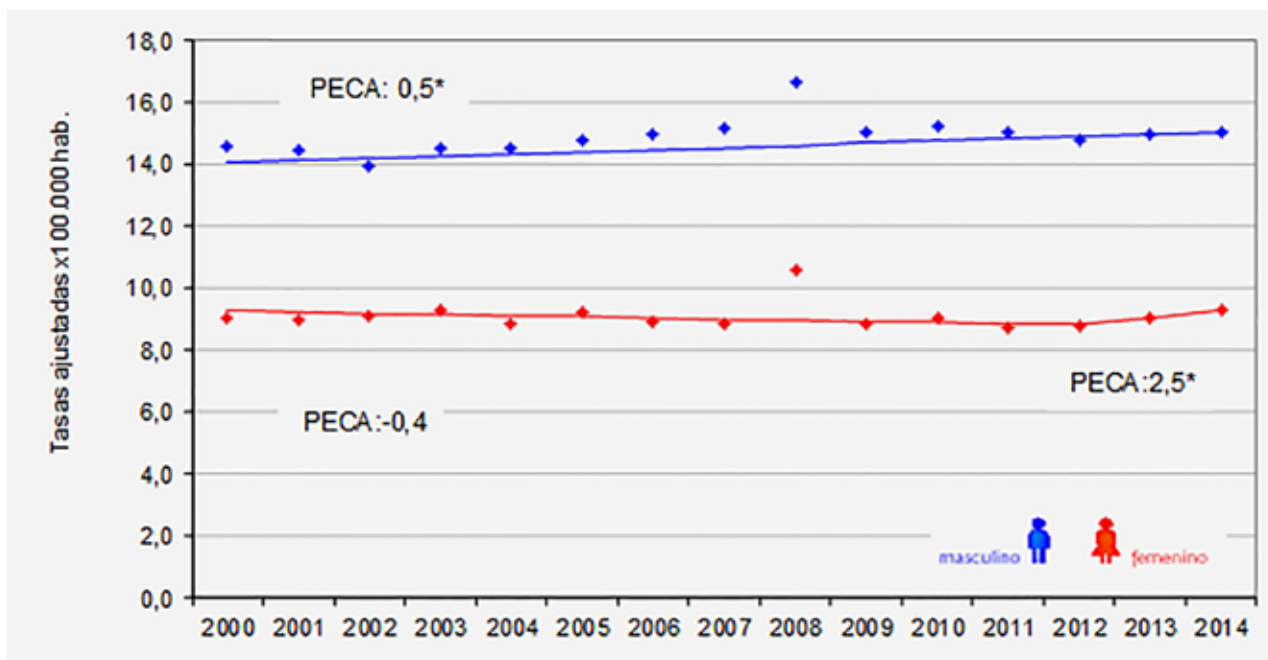


Gráfico 24: Tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal en hombres y mujeres. Tasas estandarizadas según población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 2000-2014 \*PECA (Porcentaje Estimado de Cambio Anual) estadísticamente significativo. Fuente: elaborado por el SIVER/INC en base a datos de la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2016.

aproximadamente del 0,5% en el período detallado (2000-2014).

En las mujeres, por el contrario, la mortalidad por cáncer colorrectal descendió a un ritmo del 0,4% anual hasta el año 2012, para luego aumentar a partir de allí en forma estadísticamente significativa, con un PECA de 2,5%. De mantenerse esta tendencia, se espera que la mortalidad por cáncer colorrectal en las mujeres aumente en la próxima década en Argentina, aproximadamente un 25%.<sup>11</sup>

Si bien el CCR es un tipo de cáncer que afecta tanto a varones como a mujeres, se comporta de manera diferencial según sexo. Esta característica puede orientar diversas acciones tendientes a mejorar el control de la enfermedad. Pueden encararse, por ejemplo, actividades preventivas y estrategias de comunicación diferentes para varones y para mujeres, a fin de abordar más eficientemente cada grupo poblacional. Una reflexión en esta dirección aparece como necesaria para los formuladores de la política sanitaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S. et al. (2013): "GLOBOCAN 2012 V1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide". IARC Cancerbase, N° 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible online en: <<http://globocan.iarc.fr>>.
2. Stewart, B.W. y Wild, C.P. (2014): World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
3. Organización Mundial de la Salud (2014): "Estadísticas sanitarias mundiales 2014". Génova: WHO Document Production Services. Disponible online en: <<http://www.who.int>>.
4. Bray, F.; Ren, J.S.; Masuyer, E. y Ferlay, J. (2012): "Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008". En: *Int J Cancer*, 132(5): 1133-1145.
5. Forman, D.; Bray, F.; Brewster, D.H.; Gombe Mbalawa, C.; Kohler, B.; Piñeros, M.; Steliarova-Foucher, E.; Swaminathan, R. y Ferlay, J. (eds.) (2014): "Cancer incidence in five continents". En: *IARC Scientific Publications*, vol. X, N°164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
6. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer – SIV-ER (2014): "Sala de Situación del Cáncer en la República Argentina, Cáncer Colorrectal". Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible online en: <<http://www.msal.gov.ar>>.
7. Ministerio de Salud de la Nación (2015): Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2014. Serie 5, N° 58. Buenos Aires: Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Diciembre. Disponible online en: <<http://deis.msal.gov.ar>>.
8. Abriata, M.G.; Roques, L.; Macías, G. y Loria, D. (2013): "Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina 2007-2011". Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación.
9. Belmartino, S. (2005): "Una década de reforma de la atención médica en Argentina". En: *Salud colectiva*, 1(2): 155-171, mayo-agosto.
10. Abriata, M.G.; Macías, G. y Limardo, L. (2015): "Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina 2007-2011". Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación.
11. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer – SIV-ER (2016): "Sala de Situación del Cáncer en la República Argentina". Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible online en: <<http://www.msal.gov.ar>>.

# CAPÍTULO 3

## Historia natural y factores de riesgo del cáncer colorrectal

En el desarrollo del cáncer colorrectal coexisten una serie de efectos acumulativos en los que están involucrados factores genéticos y ambientales.

En más del 75% de los casos, el CCR es de tipo esporádico, resultando la transformación de una acumulación sucesiva de alteraciones genéticas (heredadas o adquiridas) y epigenéticas, entre las cuales se cuentan alteraciones en los oncogenes (reguladores positivos del ciclo celular), en los genes supresores tumorales (reguladores negativos del ciclo celular) y en los genes reparadores de daños del ADN.<sup>1-7</sup> Estas alteraciones epigenéticas se refieren a cambios en la expresión o función de los genes sin cambios en la secuencia del ADN de ningún gen en particular. En los humanos generalmente son causados por metilaciones o modificaciones de las histonas.

Solo menos del 5% se produce por mutaciones germinales que darán origen a los síndromes de cáncer colorrectal hereditario.<sup>8-10</sup>

### Secuencia adenoma-carcinoma

La mayoría de los CCR (80-90%) están precedidos por lesiones preneoplásicas: los pólipos adenomatosos o adenomas.<sup>3, 11, 12</sup> Estos pólipos se producen cuando los mecanismos normales que regulan la renovación epitelial se alteran.

Los adenomas representan el 70% de los pólipos colónicos diagnosticados, son algo más frecuentes en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad. Es rara su aparición en personas menores de 40 años, excepto en pacientes con síndromes genéticos. Según su arquitectura histológica, se clasifican en tubular (87%), túbulo-veloso (8%) y veloso (5%), asociándose estos últimos a un potencial de malignización mayor.

La transformación de adenomas a adenocarcinomas lleva entre 10 y 15 años, dándole al equipo de salud una oportunidad única para realizar pesquisa y resección de estas lesiones antes de que sean malignas. Si bien el tiempo de progresión es variable, su estimación es posible según las características de los pólipos, siendo de mayor riesgo para una transformación más rápida aquellos mayores o iguales a 1 cm, la presencia de lesiones múltiples (3 o más), los adenomas vellosos o aquellos con displasia de alto grado. Sin

embargo, se estima que solo el 5% de todos los adenomas llegan a malignizarse.<sup>11-13</sup>

Este modelo de progresión tumoral fue observado comparando las alteraciones genéticas en el epitelio normal del colon, los adenomas y el CCR, estimando que se necesitan entre cinco y siete alteraciones moleculares principales deletéreas para que esta transformación tenga lugar, siendo más importante la acumulación de mutaciones que el orden en que suceden.<sup>13-15</sup>

### CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

Se han identificado diversos patrones de carcinogénesis colorrectal, y se han descrito al menos tres vías principales de eventos bien identificados, los cuales pueden no excluirse entre sí. Estas vías son: la inestabilidad cromosomal (ICR), la inestabilidad de microsatélites (IMS) y el fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP).

Jass y colaboradores, en el año 2007, propusieron una clasificación en 5 subtipos moleculares de los tumores colorrectales de acuerdo a la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites y de fenotipo hipermetilador:<sup>5,13</sup>

- *CIMP alta e IMS alta* (12% de los CCR): originados en adenomas serratos y caracterizados por la presencia de mutaciones en el BRAF y metilación del gen MLH1.
- *CIMP alta e IMS baja o estabilidad de microsatélites* (8%): originados en adenomas serratos y caracterizados por la presencia de mutaciones en el BRAF y metilación de múltiples genes.
- *CIMP baja e IMS baja o estabilidad de microsatélites* (20%): originados en adenomas tubulares, tubulovellosos o adenomas serratos y caracterizados por inestabilidad cromosomal (ICR), mutaciones en el K-ras y metilación de MGMT.
- *CIMP negativa y estabilidad de microsatélites* (57%): originados en adenomas tradicionales, caracterizados por inestabilidad cromosomal (ICR).
- *CIMP negativa e inestabilidad de microsatélites alta* (3%): ausencia de mutaciones en BRAF,

síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

La estabilidad genómica es necesaria para mantener la homeostasis celular, por lo tanto cualquier defecto en los mecanismos involucrados en este fenómeno podrá dar lugar a procesos mutacionales y de selección que llevarán a la expansión de clones de células mutadas, con el consecuente riesgo de progresión al cáncer. Existen dos tipos de inestabilidad genética: la inestabilidad cromosómica, o vía supresora; y la inestabilidad de microsatélites, o vía mutadora.

Vía de inestabilidad cromosómica, tradicional o vía supresora.

Alrededor del 85% de los cánceres colorrectales esporádicos se producen por la vía de la inestabilidad cromosómica, característica de la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Este patrón puede resultar de una activación de oncogenes o de una disminución de la actividad de los genes supresores de tumores o de las vías de apoptosis.

Los tumores asociados a esta vía pueden ser hereditarios –como en la poliposis adenomatosa familiar (PAF)– o esporádicos, y se caracterizan por graves anomalías cromosómicas, incluyendo deleciones, inserciones y la pérdida de heterocigosidad.<sup>16, 17</sup> Esta vía, también denominada tradicional, se asocia no solo a mutaciones en el gen APC o a pérdida del brazo largo del cromosoma 5 (5q), sino también a mutaciones en K ras, pérdida del brazo largo del cromosoma 18 (18q) y finalmente deleciones del brazo corto del cromosoma 17 (17p), que contiene a la proteína p53. Estas mutaciones no siempre están todas presentes; puede suceder que algunas de estas alteraciones sean *bypasadas* por otras anormalidades.

**APC:** el gen APC es un gen supresor tumoral, de vital importancia en la regulación de la homeostasis epitelial. Esta mutación se encuentra en el 60-80% de los adenomas, lo que sugiere que su mutación sería un evento temprano en la carcinogénesis y parecería ser la llave que inicia la secuencia adenoma-carcinoma en la vía tradicional. Se encuentra mutado tanto en los CCR esporádicos como en la PAF.

**K-ras:** entre los oncogenes implicados en el CCR esporádico, el más importante es el RAS, siendo el K-ras el que más frecuentemente muta en humanos con CCR.<sup>18</sup> Se halla en el 35-60% de los cánceres esporádicos y en frecuencia similar en los adenomas avanzados, mientras que su presencia en lesiones pequeñas no es común.<sup>13,14,18,19</sup> Los genes Ras se encuentran involucrados en el control del crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis, la organización

del citoesqueleto, la motilidad celular y la proliferación celular. La presencia de una mutación Ras en CCR tiene además implicancias terapéuticas, ya que se asocia significativamente con la falta de respuesta a los agentes quimioterápicos biológicos que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**Pérdida del alelo del brazo corto del cromosoma 8 (8p):** la pérdida de este alelo se ve en el 50% de los CCR. Se la ha asociado con enfermedad avanzada e incremento del potencial metastásico.

**Genes asociados a la pérdida del brazo largo del cromosoma 18:** los genes SMAD2, SMAD4 (involucrados en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis) y DCC (apoptosis) se ubican en el 18q21.1. Su pérdida se encuentra en alrededor del 60% de los CCR.<sup>19</sup>

Las alteraciones en el gen DCC se observan en alrededor del 73% de los CCR esporádicos y en un 47% de los adenomas grandes con focos de cáncer invasor, pero en menos del 15% de los adenomas avanzados.<sup>14</sup> La pérdida de expresión de este gen puede tener valor pronóstico, sobre todo en los pacientes con estadio temprano CCR. Las tasas de supervivencia parecen ser peores para los pacientes con estadio II sin expresión de DCC en comparación con aquellos que lo expresan.<sup>20</sup>

Las mutaciones en SMAD4 o SMAD2 se han encontrado en un subconjunto de CCR esporádicos y también se han identificado mutaciones germinales en el gen SMAD4 en pacientes con poliposis juvenil asociada a CCR.<sup>19,21-23</sup>

**p53:** la pérdida de la proteína p53 es un evento tardío en la vía tradicional y se asocia a la transición de enfermedad pre invasiva a invasiva. Las anormalidades en este gen se encuentran con mayor frecuencia en las etapas más tardías de la secuencia adenoma-carcinoma. Raramente se halla presente en los adenomas (4-26%), mientras que se halla mutada en el 50 al 75% de los CCR. Es un factor importante en la estabilización del daño del ADN. Cuando existe un daño tan importante para la célula como para que no pueda ser reparado, la proteína p53 induce genes que favorecen la apoptosis.<sup>14,19,24,25</sup> La identificación de mutaciones de p53 en un individuo con CCR es de potencial importancia clínica, pronóstica y terapéutica. En muchos estudios, aunque no en todos, los pacientes cuyo tumor presenta mutaciones de p53 tienen resultados más desfavorables en el tratamiento y

una supervivencia más corta que aquellos en los que el tumor no presenta esas mutaciones.<sup>24</sup>

#### Vía de inestabilidad de microsatélites o vía mutadora

La IMS es otra forma de inestabilidad genómica que se observa en el 15-20% de los tumores esporádicos y en el CCR hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Se produce a través de la mutación de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN (MMR).<sup>17, 26</sup> El sistema de reparación de genes (MMR) corrige errores perdidos por la función de la ADN polimerasa y actúa como un sistema adicional para preservar la integridad genómica. Este sistema de reparación es codificado por los genes MLH1 o MSH2 y, en menor medida, en MSH6 y PMS2, por lo tanto las células con deficiente capacidad de reparación del ADN, debido al silenciamiento de genes MMR, acumulan errores en el ADN.

Existen dispersos a lo largo del genoma pequeños tramos de secuencias de ADN repetidas de 1-6 bases, denominadas microsatélites, involucradas en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis. Estas zonas son propensas a la acumulación de mutaciones, principalmente porque la ADN polimerasas no se puede vincular de manera eficiente a ellas. Si los MMR están mutados, se producirá una acumulación de anomalías, dando lugar a inestabilidad de microsatélites (IMS).<sup>13,16,27</sup>

La IMS alta es característica de los tumores asociados a síndrome de Lynch, pero también se encuentra en el 15-20% de los CCR esporádicos. Estos tumores con IMS alta presentan características patológicas distintivas, tales como incremento de infiltración linfocitaria (reacción Crohn Like), histología mucinosa y pobre diferenciación.

La inactivación del sistema reparador puede ser debida a mecanismos epigenéticos (CCR esporádico) o a mutaciones germinales en los MMR (como sucede en el síndrome de Lynch).

El cáncer esporádico con inestabilidad de microsatélites se produce por un fenómeno epigenético de hipermetilación del MLH1.<sup>17,28</sup>

En pacientes con CCR con IMS alta, las mutaciones en el BRAF son frecuentes en la forma esporádica, pero no en el síndrome de Lynch.

La secuencia adenoma-carcinoma parece para ser más rápida en los tumores con microsatélites inestables en comparación con los tumores con microsatélites estables. Cambios histológicos característicos –como el aumento en la producción de mucina– se puede ver en los tumores que muestran IMS, lo que sugiere que al menos alguno o varios de los eventos

moleculares contribuyen a las características histológicas de los tumores.<sup>17,27,29</sup>

#### Vía serrata o vía metiladora

Una tercera vía descrita está relacionada con alteraciones epigenéticas, como la hipometilación o la hipermetilación del ADN, que puede alterar la expresión de ciertos genes, incluyendo enzimas MMR. Esta vía carcinogénica se denomina vía metiladora.<sup>19,30-32</sup>

El término “epigenética” se utiliza para describir mecanismos capaces de modificar los niveles de expresión de genes seleccionados sin necesariamente alterar la secuencia del ADN. Si bien hay varios mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes de ADN, el más ampliamente estudiado es la metilación del ADN (adición enzimática de un grupo metilo a la posición 5 de citosina por metiltransferasas de ADN para producir la citosina 5-metil predominantemente en los islotes CpG)

En las células cancerosas, el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores por hipermetilación es clave para el desarrollo tumoral.<sup>17,33,34</sup> Los cánceres colorrectales esporádicos con un alto grado de inestabilidad de microsatélites y una alta incidencia de la mutación BRAF son un subgrupo clínicamente distinto, considerando esta vía como el patrón de desarrollo de los pólipos aserrados.<sup>35-37</sup>

Una pequeña proporción de pacientes con múltiples adenomas colorrectales y antecedentes familiares de CCR tiene mutaciones de línea germinal en los genes MYH o MUTYH, cuya función normal es ser una proteína reparadora de daños oxidativos del ADN.<sup>17,38-40</sup> Estas mutaciones predisponen a los pacientes a una variante de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), con herencia autosómica recesiva, denominada Poliposis asociada a MYH/MUTYH (MAP). En la carcinogénesis asociada a MAP parecería estar involucrada una vía que no es la de la inestabilidad cromosómica ni de la inestabilidad de microsatélites

## FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

Como se ha dicho en los párrafos iniciales, el CCR resulta de una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales.

La prevención primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo en la dieta y en el estilo de vida para intentar modificarlos a través de la edu-

cación de la población. Tanto la dieta y el estilo de vida, así como la quimioprevención y los antioxidantes, pueden incidir en las diferentes etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas, durante el crecimiento de estos o en el proceso de transformación a cáncer.

El colon contiene una importante cantidad de flora bacteriana habitual, la cual puede estar alterada tanto por factores de la dieta como ambientales.

### Factores relacionados con la dieta

Se ha demostrado que la dieta cumple un papel importante en el desarrollo del CRC, siendo la transformación maligna de los colonocitos una reacción a la constante o prolongada exposición a sustancias cancerígenas en el colon. Se presume que las grandes variaciones en la incidencia de CCR en las diferentes regiones geográficas se deben justamente al diferente grado de exposición a los distintos factores de riesgo y factores protectores.<sup>41</sup>

La ingesta excesiva de macronutrientes puede contribuir al desarrollo de CCR. No obstante, se desconoce qué tipo de alimento, de manera independiente, contribuye al aumento del riesgo, ya que es difícil aislar los diferentes componentes de la dieta.<sup>42,43</sup>

### Fibras, frutas y verduras

Se ha postulado que fibra dietaria proveniente de las plantas estimula la fermentación bacteriana anaerobia en el intestino delgado, llevando a una producción de ácidos grasos de cadena corta tales como el acetato, el propionato y el butirato. Este último reduce la proliferación celular e induce la apoptosis, lo cual llevaría a una disminución del riesgo de CCR.<sup>44</sup>

Por otro lado, las fibras también tendrían un efecto protector al reducir el contacto entre el contenido intestinal y la mucosa. Sumado a esto, las fibras podrían interferir en la circulación enterohepática de los estrógenos.<sup>45</sup> A pesar de que varios estudios de casos control muestran una relación inversa entre la elevada ingesta de fibras, verduras y posiblemente de frutas y el bajo riesgo de desarrollo de CCR,<sup>43,46</sup> la evidencia acerca de este efecto protector continúa siendo contradictoria.

El resultado de una revisión sistemática que incluye 13 estudios prospectivos, en los cuales participaron más de 700.000 varones y mujeres, muestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de desarrollar CCR en un análisis ajustado por edad, aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos.<sup>43,47</sup>

La comisión de expertos del WCRF/AICR (World

Cancer Research Fund) en el año 2007 reportaba como sugestiva la acción protectora de las fibras, mientras que en el último consenso esta relación inversa entre ingesta de fibras y CCR fue reforzada.<sup>44,48</sup>

### Carnes rojas<sup>48-52</sup>

Se han sugerido varios mecanismos biológicos para explicar la asociación de carnes rojas y procesadas con el cáncer colorrectal. Estas incluyen el potencial efecto mutagénico de aminas heterocíclicas (HCA) contenidos en la carne cocida a alta temperatura (también presentes en las aves de corral). Otro mecanismo implica la formación endógena en el tracto gastrointestinal de los compuestos N-nitroso, muchos de los cuales son carcinógenos. La carne roja muestra una relación dosis-respuesta con la formación endógena de estos compuestos debido a la presencia abundante de hemo en la carne roja, que fácilmente puede convertirse en nitrosilado y actuar como un agente de nitrosación. Los nitritos o nitratos añadidos a la carne para su conservación podrían aumentar la exposición exógena a las nitrosaminas, compuestos N-nitrosos y sus precursores (las carnes curadas con nitrito tienen el mismo efecto que la carne roja fresca).

En un meta-análisis de 42 artículos (28 estudios prospectivos) de Chan y colaboradores (2011) se observó que el riesgo de CCR se incrementaba en forma importante con la ingesta de más de 140 gr/día de carne roja y carnes procesadas.<sup>49</sup> Los porcentajes alcanzaban un 25% en colon y 31% en recto, datos similares a los reportados en el año 2007 por la WCRF/AICR (World Cancer Research Fund)

### Calcio y vitamina D<sup>50,53</sup>

Se ha mencionado al calcio como un factor protector de CCR, ya que intervendría tanto en la apoptosis como en una disminución de la proliferación celular. La vitamina D no solo mejoraría la absorción de calcio, sino que también actuaría regulando la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular e inhibiendo la angiogénesis.

En una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos, se muestra un efecto protector del consumo de calcio en la dieta y del consumo de calcio en la dieta más suplementos.<sup>54</sup> En el estudio prospectivo en el que se incluyeron mujeres del NHS (Nurses' Health Study) y hombres del HPFS (Health Professionals Follow-up Study), se muestra una reducción en el riesgo de CCR distal pero no en el riesgo de CCR derecho.<sup>55</sup>

En cuanto a la vitamina D, en dos meta-análisis de

estudios observacionales se muestra que la vitamina D en dosis altas (1.000-2.000U/día) reduce el riesgo de CCR, pero la ingesta en dosis bajas (200- 400U/día) podría ser insuficiente para apreciar los beneficios, en especial si la exposición solar es baja<sup>56, 57</sup> En el estudio controlado aleatorizado del Women's Health Initiative (WHI), en un primer análisis no se ha mostrado que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento.<sup>58</sup> Una re-evaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que la vitamina D modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administren o no estrógenos de forma concomitante<sup>59</sup>

Tanto para el calcio como para la vitamina D, los estudios de casos control son inconsistentes. Algunos han demostrado beneficios, mientras que en otros no. En los estudios de cohorte y en los meta-análisis, los datos sugieren una mayor evidencia en cuanto a su efecto protector.

### Ácido fólico

El ácido fólico tendría un efecto protector a través de mecanismos moleculares tales como la síntesis de ADN, la reparación y la metilación.

Diversos ensayos clínicos han encontrado que los suplementos de ácido fólico de 1 mg/día no son beneficiosos en pacientes con adenoma cuando la ingesta de folatos son nutricionalmente adecuados. Esto hace suponer que el papel del folato podría variar en función de la presencia de otros factores de riesgo, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta, la actividad física y factores relacionados con las hormonas. El riesgo de CCR asociado con el folato podría ser diferente entre las personas que fuman o beben alcohol en exceso, o incluso entre hombres y mujeres.<sup>60,61</sup>

El análisis de Chuang y colaboradores sugiere una asociación nula entre las concentraciones circulantes de ácido fólico y el riesgo de CCR.<sup>62</sup> Un meta-análisis publicado en 2005, en el que se incluyen 7 estudios de cohorte y 9 estudios de casos y controles, muestra la asociación entre consumo de folato en la dieta y CCR, pero no entre el consumo de suplementos de folato y el riesgo de CCR.<sup>63</sup> Las dietas ricas en folatos se asocian fuertemente a una alta ingesta de fibra dietaria, lo cual también es un factor protector.

### Antioxidantes

Se cree que algunos micronutrientes como el selenio,

los beta-carotenos y las vitaminas A, C y E tienen un efecto anti carcinogénico por sus propiedades antioxidantes o antiinflamatorias, lo cual surge de estudios observacionales.

Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada (que incluye 20 ECA y 211.818 participantes) muestra que la administración de antioxidantes, en comparación con placebos, no modifica la incidencia de CCR.<sup>64</sup> Los resultados son similares para los diferentes antioxidantes, administrados por separado o en combinación, tras un período de seguimiento de 2-12 años: beta-carotenos, vitamina E, selenio, vitamina A y vitamina C. Los resultados referentes a los carotenos también se confirman en un meta-análisis reciente –en el que se incluyen 11 estudios de cohortes con seguimiento de 6-20 años–, donde se demuestra que los carotenos no modifican el riesgo de CCR.<sup>65</sup> Los resultados de un meta-análisis muestran que los antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales y CCR.<sup>66</sup>

Otros estudios randomizados tampoco han encontrado que la ingesta de estos micronutrientes se asocie a una reducción del riesgo del CCR.<sup>45</sup>

### Ingesta de alcohol

Los mecanismos que llevan a una relación directa entre consumo de alcohol y carcinogénesis continua siendo poco conocida, aunque se han propuesto varias acciones, tales como reducción de folatos, promover la anormal metilación del ADN, alterar la composición de las sales biliares o inducir la citocromo p450 a activar carcinógenos.

En un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes se muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR.<sup>66</sup> Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 30-45 g/día muestra un riesgo de 1,16 (IC 95%: 0,99-1,36), y una ingesta >45g/día, de 1,41 (IC 95%: 1,16-1,72). Un análisis de 4600 casos de CCR en 47500 individuos seguidos entre 6 y 16 años mostró un incremento del 41% del riesgo de CCR en aquellos paciente con alta ingesta de alcohol.<sup>48</sup> Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confundidores (dieta, sexo). En un meta-análisis más reciente, con datos de 16 estudios de cohortes, se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon como con el de recto.<sup>68</sup>

### Consumo de tabaco

El fumar aumenta el riesgo de cáncer colorrectal. El seguimiento de algunos estudios a largo plazo (30 y 40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR. Los resultados de un meta-análisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales dan cuenta de una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR = 2,14; IC 95%: 1,86-2,46), los ex fumadores (RR = 1,47; IC 95%: 1,29-1,67) y los fumadores ocasionales (RR = 1,82; IC 95%: 1,55- 2,01).<sup>69</sup> En estudios recientes se llega a la conclusión de que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto (RR = 1,95; IC 95%: 1,10-3,47), pero no de colon.<sup>70,71</sup> En un meta-análisis publicado en 2009 se muestran resultados estadísticamente significativos en relación al riesgo de CCR en aquellos consumidores de un mayor número de paquetes anuales y una mayor duración, en años, del consumo de tabaco.<sup>72</sup> En estudios realizados en poblaciones de Estados Unidos se indica que aproximadamente entre un 15 y un 20% del CCR se atribuye al tabaco (en mayor proporción al cáncer de recto que al resto del colon).<sup>67</sup> El dejar de fumar a edades tardías en la vida no elimina el mayor riesgo para el CCR; para prevenir este riesgo aumentado es necesario dejar de fumar en la adolescencia o en la juventud.<sup>73</sup> Debemos destacar que se debería intensificar la pesquisa de CCR en aquellos individuos fumadores, ya que se duplica el riesgo de presentar adenomas de colon y aumenta la mortalidad por CCR.<sup>73,74</sup>

### Actividad física y obesidad

Reciente evidencia indica que la obesidad, y sus alteraciones metabólicas relacionadas, especialmente la diabetes mellitus, se asocian con el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Renehan y colaboradores revelaron en un meta-análisis que la magnitud del riesgo de CCR es mayor en los hombres obesos que en los hombres no obesos.<sup>75</sup>

Varios mecanismos fisiopatológicos relacionan la obesidad con la carcinogénesis colorrectal: insulina resistencia, alteraciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1, inflamación crónica e inducción de estrés oxidativo. Estos resultados también sugieren que la orientación trastornos fisiopatológicos asociados a la obesidad mediante intervenciones nutricionales o farmacéuticas es una estrategia prometedora para la supresión de la carcinogénesis colorrectal relacionada con la obesidad.<sup>76</sup>

Resultados de un meta-análisis (en el que se incluyen 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) dan cuenta de que la obesidad presenta una asociación directa, e independiente de otros factores, con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía. El riesgo es más elevado en varones que en mujeres.<sup>77</sup> El estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition indica que el índice cintura cadera y el perímetro de cintura –como indicadores de obesidad abdominal– se asocian con el riesgo de CCR en ambos sexos.<sup>78</sup> Esta asociación se confirma en un meta-análisis de 2008.<sup>79</sup> Los diferentes estudios respecto a la dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física relacionados al riesgo de CCR apoyan la hipótesis de que los niveles elevados de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un meta-análisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia. Individuos con diabetes presentan un riesgo incrementado de CCR.<sup>80</sup>

Existe abundante evidencia epidemiológica de estudios prospectivos que muestran un menor riesgo de cáncer colorrectal con altos niveles generales de actividad física, así como con una mayor frecuencia e intensidad. Una actividad física moderada y sostenida aumenta la tasa metabólica y el consumo máximo de oxígeno. A largo plazo, se aumenta la eficiencia metabólica, reduciendo la presión arterial y resistencia a la insulina.

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles, se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR en un 40%, independientemente del índice de masa corporal.<sup>81</sup> El nivel de actividad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, estarían asociados con una mayor reducción del riesgo. En una revisión sistemática se muestra una reducción significativa del riesgo en varones, tanto en relación con la actividad ocupacional como recreativa, y en mujeres solo en relación con las actividades recreativas.<sup>82</sup> En los estudios de cohortes y de casos y controles se indica una asociación entre el nivel de grasa corporal y el riesgo de CCR.<sup>81</sup>

### Quimioprevención

Se trata del uso de fármacos o de otros agentes, tales como vitaminas u otros suplementos dietéticos, para reducir la incidencia o la aparición de la enfermedad. La quimioprevención se propone como una forma de

prevenir el cáncer.

### Aspirinas y antiinflamatorios

Los agentes que inhiben la COX, especialmente la COX-2, enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas, han demostrado reducir los adenomas colorrectales. A pesar de ello, su uso se desalienta debido a los efectos adversos de estas medicaciones. La ingesta de aspirina (inhibidor no selectivo de la COX) se ha asociado con un riesgo reducido de CRA en ensayos clínicos prospectivos y CRC en los estudios de población.<sup>83,84</sup>

Los resultados de una revisión de Cochrane, en la que se incluyen 3 estudios clínicos aleatorizados muestran que el AAS, reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas luego de 3 años de seguimiento.<sup>85</sup> El análisis conjunto de los estudios clínicos aleatorizados British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial indica que el uso de AAS en dosis  $\geq 300$  mg/día durante 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años.<sup>86</sup> Estos mismos autores, en una revisión sistemática que incluye 19 estudios de casos y controles y 11 estudios de cohortes, indican que el uso regular de AAS y AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo, esta reducción es válida con el uso de AAS en dosis  $\geq 300$  mg/día, mientras que es menor con dosis inferiores o si no se utiliza diariamente.<sup>89</sup> Los estudios clínicos aleatorizados confirman que los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2, celecoxib<sup>87</sup> y rofecoxib<sup>88</sup> reducen la recurrencia de adenomas colorrectales.

La administración de AINEs se asocia con efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales.<sup>90</sup> Por lo tanto, en la actualidad, su uso rutinario no se recomienda para la prevención de CCR en la población general debido a la posible toxicidad asociada. Sin embargo, existen poblaciones específicas en las que el beneficio potencial asociado a su uso puede ser superior a los riesgos, como en el caso de grupos de riesgo mayor.

### Estatinas

Las estatinas son uno de los fármacos más ampliamente prescritos en todo el mundo, como resultado de su eficacia probada en la prevención primaria y secundaria de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.<sup>91</sup>

Diversos estudios epidemiológicos han examinado el efecto de las estatinas sobre el riesgo de cáncer co-

lorrectal, con resultados inconsistentes que van desde muy protectora (reducción del riesgo del 47%)<sup>92</sup> a moderadamente perjudiciales<sup>93</sup> (aumento del riesgo 7%) o nulos.<sup>94</sup> En 2007, se realizó un meta-análisis de estudios publicados que informan sobre el uso de estatinas y el riesgo de cáncer colorrectal que incluyó 18 estudios. Allí se demostró que en 6 estudios controlados aleatorizados y en 3 estudios de cohortes las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR, aunque en 9 estudios de casos y controles sí se indica su efecto protector.<sup>91,95</sup>

### Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas

Las diferencias en las hormonas sexuales podrían explicar el hecho de que la proporción de mujeres premenopáusicas con CCR es menor respecto a los hombres con CCR. Esta observación llevó a investigar si la terapia hormonal posmenopáusica reduce el riesgo de CCR. Se ha propuesto que los estrógenos, al alterar la composición de ácidos biliares, modulan el tránsito colónico y disminuyen la producción de factor de crecimiento mitogénico en epitelio colorrectal.<sup>45</sup>

La mayoría de estudios prospectivos muestran una asociación inversa entre el uso de hormonas posmenopáusicas y el riesgo de cáncer colorrectal, al igual que con el desarrollo de adenomas.<sup>96,97</sup>

Sin embargo, los estudios controlados aleatorizados que evalúan las variables secundarias en la incidencia de CCR no confirman ningún efecto protector. Los primeros resultados del Women's Health Initiative dan cuenta de esta asociación, sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste.<sup>98</sup> En un análisis más reciente se muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento e, incluso, incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR.<sup>99</sup> Los resultados del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study muestran un efecto protector no significativo.<sup>100</sup> Esto coincide con la mayoría de los estudios observacionales que han demostrado una asociación inversa entre el CCR y el tratamiento hormonal de reemplazo con la combinación de estrógeno más progesterona, pero no para la terapia con estrógenos solos.<sup>101-103</sup> Sin embargo, cabe destacar que en un estudio reciente se observó que la terapia con estrógenos solos por tiempo prolongado se asocia con un menor riesgo de CCR, pero este efecto no se demostró con la combinación de estrógenos más progesterona.<sup>104</sup>

Aunque la terapia hormonal posmenopáusica pare-

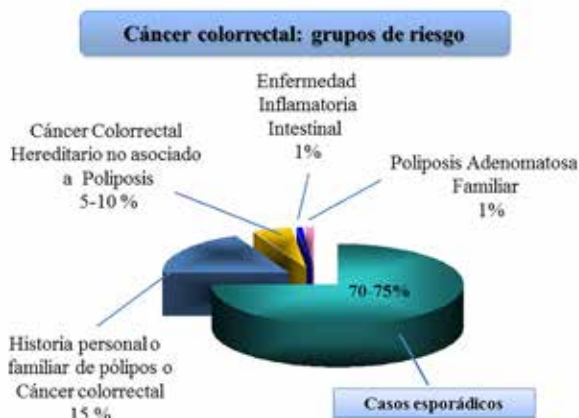


Gráfico 25: Grupos de riesgo del cáncer colorrectal Fuente: elaboración propia.

ce estar asociada a un menor riesgo de CCR debido a que su uso se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama y los eventos cardiovasculares, su uso no es recomendado.

## GRUPOS DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Como se señaló anteriormente, alrededor del 75% de los cánceres colorrectales son esporádicos, es decir que se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y donde la edad es el principal factor de riesgo.

El resto de los cánceres colorrectales (alrededor del 25%) se desarrollan en personas con riesgo adicional o aumentado debido a las siguientes situaciones (gráfico 25):

1. Antecedente personal de adenoma o cáncer colorrectal.
2. Antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
3. Antecedente familiar de adenoma o cáncer colorrectal.
4. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar u otra poliposis colónica.
5. Antecedente familiar de cáncer hereditario colónico no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

Todas las personas con riesgo aumentado de CCR deben ser vigiladas con exámenes individualizados y el control de estos grupos debe ser obligatorio en un programa de pesquisa poblacional del CCR, junto al tamizaje de las personas con riesgo promedio.

De acuerdo al riesgo relativo que representan los diferentes antecedentes señalados, clásicamente se divide a la población en:

### A. Grupo de riesgo bajo o promedio (70-80% del total):

1. Toda la población de 50 o más años de edad sin factores de riesgo.
2. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 2° o 3° grado.
3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 1° grado mayor de 60 años o en dos familiares de 2° grado.

### B. Grupo de riesgo moderado (20-30% del total):

1. Antecedente personal de adenomas.
2. Antecedente personal de cáncer colorrectal resecado con intención curativa.
3. Antecedente de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1° grado menor de 60 años o en dos familiares de 1° grado independientemente de la edad.

### C. Grupo de riesgo alto (5-10% del total):

1. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar (PAF) u otras poliposis
2. Antecedente de cáncer colorrectal hereditario familiar no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).
3. Antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

En los capítulos próximos, se desarrollarán las recomendaciones de pesquisa del CCR en la población general de riesgo promedio y en los diferentes grupos de riesgo aumentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelstein, B.; Kinzler, K.W. (1993): "The multistep nature of cancer". En: Trends Genet, 9 (4): 138-141.
2. Fearon, E.R. y Vogelstein, B.A. (1990): "Genetic model for colorectal tumorigenesis". En: Cell, 61(5): 759-767.
3. Catalán, V.; Honorato, B.; García, F. et al. (2003): "Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica". En: Rev Med Univ Navarra, 47(1): 15-19.
4. Colussi, D.; Brandi, G.; Bazzoli, F. et al. (2013): "Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention". En: Int. J. Mol. Sci., 14, 16365-16385.
5. Arends, Mj, ChB (Hons) (2013): "PAth FRC: PAthways of colorectal carcinogenesis". En: Appl Immunohistochem Mo Morph, 21(2): 97-102.
6. Roper, J. y Hung, K.E. (s/f): "Molecular Mechanisms of Colorectal

- Carcinogenesis". En: K.M. Haigis (ed.), *Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer*, 25 DOI 10.1007/978-1-4614-8412-7\_2.
7. Fredericks, E.; Dealtry, G. y Roux, S. (2015): "Molecular aspects of Colorectal Carcinogenesis: A Review". En: *J Cancer Biol Res*, 3(1): 1057.
  8. Chan, T.L.; Yuen, S.T.; Kong, C.K. et al. (2006): "Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer". En: *Nat Genet*, 38: 1178.
  9. Locker, G.Y. y Lynch, H.T. (2004): "Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews". En: *Fam Cancer*, 3: 215.
  10. Kempers, M.J.; Kuiper, R.P.; Ockeloen, C.W. et al. (2011): "Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study". En: *Lancet Oncol*, 12: 49.
  11. Sack, J. y Rothman, J. (2000): "Colorectal Cancer: Natural History and Management". En: *Hospital Physician*, pp. 64-73.
  12. Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I. y Arenas-Mirave, J.I. (2010): "Malignant colorectal polyps". En: *World J Gastroenterol*, 16(25): 3103-3111.
  13. Al-Sohaily, Biankin, A.; Leong, R. et al. (2012): "Molecular pathways in colorectal cancer". En: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 1423-1431.
  14. Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R. et al. (1988): "Genetic alterations during colorectal-tumor development". En: *N Engl J Med*, 319: 525.
  15. Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Kern, S.E. et al. (1989): "Allelotype of colorectal carcinomas". En: *Science*, 244: 207.
  16. Lengauer, C.; Kinzler, K.W. y Vogelstein, B. (1998): "Genetic instabilities in human cancers". En: *Nature*, 396 (6712): 643-649.
  17. Kim, E.R. y Kim, Y.H. (2014): "Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer". En: *Intest Res*, 12(3): 184-193.
  18. Takayama, T.; Ohi, M.; Hayashi, T. et al. (2001): "Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis". En: *Gastroenterology*, 121: 599.
  19. Worthley, D.L.; Whitehall, V.L. y Spring, K.J. (2007): "Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer". En: *World J Gastroenterol*, 13(28): 3784-3789.
  20. Popat, S. y Houlston, R.S. (2005): "A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis". En: *Eur J Cancer*, 41: 2060.
  21. Eppert, K.; Scherer, S.W.; Ozcelik, H. et al. (1996): "MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma". En: *Cell*, 86: 543.
  22. MacGrogan, D.; Pegram, M.; Slamon, D. y Bookstein, R. (1997): "Comparative mutational analysis of DPC441(Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas". En: *Oncogene*, 15: 1111.
  23. Xie, W.; Rimm, D.L.; Lin, Y. et al. (2003): "Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis". En: *Cancer J*, 9: 302.
  24. Russo, A.; Bazan, V.; Iacopetta, B. et al. (2005): "The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment". En: *J Clin Oncol*, 23: 7518.
  25. Kirsch, D.G. y Kastan, M.B. (1998): "Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis". En: *J Clin Oncol*, 16: 3158.
  26. Lindblom, A. (2001): "Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers". En: *Curr Opin Oncol*, 13(1): 63-69.
  27. Balmaña, J.; Castells, A. y Cervantes, A. (2010): "Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines". En: *Annals of Oncology*, 21 (Supplement 5): v78-v81, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq169.
  28. Weisenberger, D.J.; Siegmund, K.D.; Campan, M. et al. (2006): "CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer". En: *Nat Genet*, 38(7): 787-793.
  29. Desai, T.K. y Barkel, D. (2008): "Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 47-72.
  30. Das, P. M.; Singal, R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4632.
  31. Shen L.; Kondo, Y.; Rosner, G.L. et al. (2005): "MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer". En: *J Natl Cancer Inst*, 97: 1330.
  32. Van Engeland, M.; Derks, S.; Smits, K.M. et al. "Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity". En: *J Clin Oncol*, 29: 1382.
  33. Leggett, B. y Whitehall, V. (2010): "Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis". En: *Gastroenterology*, 138(6): 2088-2100.
  34. East, J.; Saunders, B. y Jass, J. (2008): "Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 25-46.
  35. Spring, K.J.; Zhao, Z.Z.; Karamatic, R. et al. (2006): "High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy". En: *Gastroenterology*, 131: 1400.
  36. Chan, T.L.; Zhao, W.; Leung, S.Y. et al. (2003): "BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas". En: *Cancer Res*, 63: 4878.
  37. Samowitz, W.S.; Albertsen, H.; Sweeney, C. et al. (2006): "Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer". En: *J Natl Cancer Inst*, 98: 1731.
  38. Sampson, J.R.; Dolwani, S.; Jones, S. et al. (2003): "Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH". En: *Lancet*, 362: 39.
  39. Sieber, O.M.; Lipton, L.; Crabtree, M. et al. (2003): "Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH". En: *N Engl J Med*, 348: 791.
  40. Wang, L.; Baudhuin, L.M.; Boardman, L.A. et al. (2004). "MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps". En: *Gastroenterology*, 127: 9.
  41. Bejar, L.M.; Gili, M.; Infantes, B. et al. (2011): "Effects of changes in dietary habits on colorectal cancer incidence in twenty countries from four continents during the period 1971-2002". *Rev Esp Enferm Dig*; 103(10):519-29.
  42. Giovannucci, E. (2002): "Modifiable risk factors for colon cancer". En: *Gastroenterol Clin North Am.*, 31: 925-943.
  43. Castells, A., Marzo-Castillejo, M., Mascort, J., Amador, F., Andreu, M., Bellas, B. et al. Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 717. e711-717.e758.)
  44. Norat, T.; Scoccianti, C.; Boutron Ruault, M.C. et al. (2015): "European Code against cancer 4th edition diet and cancer". En: *Cancer epidemiology*, 39: 56-66.
  45. Chan, A.T. y Giovannucci, E.L. (2010): "Primary prevention of colorectal cancer". En: *Gastroenterology*, 138: 433.
  46. Levi, F.; Pasche, C.; Lucchini, F. y La Vecchia, C. (2001): "Dietary fiber and the risk of colorectal cancer". En: *Eur J Cancer*, 37: 2091-2096.
  47. Park, Y.; Hunter, D.J.; Spiegelman, D. et al. (2005): "Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies". En: *JAMA*, 294: 2849-2857.
  48. Raskov, H.; Pommergaard, H.C.; Burcharth, J. et al. (2014): "Colorec-

- tal carcinogenesis update and perspectives". En: *World J Gastroenterol*, 20(48): 18151-18164.
49. Chan, D.S.M.; Lau, R.; Aune, D. et al. (2011): "Read and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies". Disponible online en: <www.ploone.org>.
  50. Azeen, S.; Guillani, S.W.; Saddiqui, A. et al. (2015): "Diet and colorectal cancer risk in Asia a systematic review". En: *Asian Pacific J of Cancer Prev*, 16: 5389-5394.
  51. Bernstein, A.M.; Song, M. y Zhang, X. (2015): "Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time". En: *PLoS ONE*, 10(8): e0135959.
  52. Zandonai, A.P.; Sonobe, H.M. y Sawada, N.O. (2012): "The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption". En: *Rev Esc Enferm*, 46(1): 225-230.
  53. Periculous, M.; Mandair, D. y Cplin, M.E. (2013): "Diet and supplement and their impact on colorectal cancer". En: *J Gatointest Oncol*, 4(4): 409-423.
  54. Cho, E.; Smith-Warner, S.A.; Spiegelman, D. et al. (2004): "Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies". En: *J Natl Cancer Inst*, 96: 1015-1022.
  55. Wu, K.; Willett, W.C.; Fuchs, C.S.; Colditz, G.A. y Giovannucci, E.L. (2002): "Calcium intake and risk of colon cancer in women and men". En: *J Natl Cancer Inst*, 94: 437-446.
  56. Gorham, E.D.; Garland, C.F.; Garland, F.C. et al. (2005): "Vitamin D and prevention of colorectal cancer". En: *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97: 179-194.
  57. Gorham, E.D.; Garland, C.F.; et al. (2007): "Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis". En: *Am J Prev Med*, 32: 210-216.
  58. Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J.M.; Anderson, G.L. et al. (2006): "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer". En: *New England Journal of Medicine*, 354: 684-696.
  59. Ding, E.L.; Mehta, S.; Fawzy, W.W. y Giovannucci, E.L. (2008): "Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial". En: *Int J Cancer*, 122: 1690-1694.
  60. Wu, K.; Platz, E.A.; Willett, W.C. et al. (2009): "A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma". En: *Am J Clin Nutr*, 90(6): 1623-1631.
  61. Figueiredo, J.C.; Levine, A.J.; Grau, M.V. et al. (2008): "Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(10): 2625-2631.
  62. Chuang, S.C.; Rota, M.; Gunter, M.J. et al. (2013): "Quantifying the Dose-Response Relationship Between Circulating Folate Concentrations and Colorectal Cancer in Cohort Studies: A Meta-Analysis Based on a Flexible Meta-Regression Model". En: *Am J Epidemiol*, 178(7): 1028-1037.
  63. Sanjoaquin, M.A.; Allen, N.; Couto, E.; Roddam, A.W. y Key, T.J. (2005): "Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach". En: *Int J Cancer*, 113: 825-828.
  64. Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Simonetti, R.G. y Glud, C. (2008): "Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD004183.
  65. Mannisto, S.; Yaun, S.S.; Hunter, D.J. et al. (2007): "Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies". En: *Am J Epidemiol*, 165: 246-255.
  66. Bjelakovic, G.; Nagorni, A.; Nikolova, D. et al. (2006): "Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma". En: *Aliment Pharmacol Ther*, 24: 281-291.
  67. Chao, A.; Thun, M.J.; Jacobs, E.J.; Henley, S.J.; Rodriguez, C. y Calle, E.E. (2000): "Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II". En: *J Natl Cancer Inst*, 92: 1888-1896.
  68. Moskal, A.; Norat, T.; Ferrari, P. y Riboli, E. (2007): "Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies". En: *Int J Cancer*, 120: 664-671.
  69. Botteri, E.; Iodice, S.; Raimondi, S.; Maisonneuve, P.; Lowenfels, A.B. (2008): "Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis". En: *Gastroenterology*, 134: 388-395.
  70. Paskett, E.D.; Reeves, K.W.; Rohan, T.E. et al. (2007): "Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative". En: *J Natl Cancer Inst*, 99: 1729-1735.
  71. Hooker, C.M.; Gallicchio, L.; Genkinger, J.M.; Comstock, G.W. y Alberg, A.J. (2008): "A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure". En: *Ann Epidemiol*, 18: 28-35.
  72. Liang, P.S.; Chen, T.Y. y Giovannucci, E. (2009): "Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis". En: *Int J Cancer*, 124: 2406-2415.
  73. Abrams, J.A.; Terry, M.B. y Neugut, A.I. (2008): "Cigarette smoking and the colorectal denoma-carcinoma sequence". En: *Gastroenterology*, 134: 617-619.
  74. Hoffmeister, M.; Jansen, L.; Stock, C. et al. (2014): "Smoking, Lower Gastrointestinal Endoscopy, and Risk for Colorectal Cancer". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(3): 525-533.
  75. Yasuda, Y.; Shimizu, M.; Shirakami, Y.; Sakai, H.; Kubota, M.; Hata, K.; Hirose, Y.; Tsurumi, H.; Tanaka, T. y Moriwaki, H. (2010): "Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice". En: *Cancer Sci*, 101: 1701-1707.
  76. Shirakami, Y.; Shimizu, M.; Kubota, M. et al. (2014): "Chemoprevention of colorectal cancer by targeting obesity-related metabolic abnormalities". En: *World J Gastroenterol*, 20(27): 8939-8946.
  77. Moghaddam, A.A.; Woodward, M. y Huxley, R. (2007): "Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16: 2533-2547.
  78. Dai, Z.; Xu, Y.C. y Niu, L. (2007): "Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies". En: *World J Gastroenterol*, 13: 4199-4206.
  79. Pischon, T.; Lahmann, P.H.; Boeing, H. et al. (2006): "Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)". En: *J Natl Cancer Inst*, 98: 920-931.
  80. Limburg, P.J.; Vierkant, R.A.; Fredericksen, Z.S. et al. (2006): "Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study". En: *Am J Gastroenterol*, 101: 1872-1879.
  81. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. "Weight control and physical activity". En: *IARC Sci Publ*.
  82. Samad, A.K.; Taylor, R.S.; Marshall, T. y Chapman, M.A. (2005): "A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer". En: *Colorectal Dis*, 7: 204-213.
  83. Laukaitis, C.M.; Erdman, S.H. y Gerner, E.W. (2012): "Chemoprevention in patients with genetic risk of colorectal cancers". En: *Colorectal Cancer*, 1(3): 225-240.
  84. Sostres, C.; Gargallo, C.J. y Lanás, A. (2014): "Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer". En: *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 5(1): 40-49.
  85. Asano, T.K. y McLeod, R.S. (2004): "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD004079.
  86. Flossmann, E. y Rothwell, P.M. (2007): "Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies". En: *Lancet*, 369: 1603-1613.
  87. Arber, N.; Eagle, C.J.; Spicak, J. et al. (2006): "Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps". En: *N Engl J Med*, 355:

- 885-895.
88. Baron, J.A.; Sandler, R.S.; Bresalier, R.S. et al. (2006): "A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas". En: *Gastroenterology*, 131: 1674-1682.
  89. Beresford, S.A.; Johnson, K.C.; Ritenbaugh, C. et al. (2006): "Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial". En: *JAMA*, 295: 643-654.
  90. Rostom, A.; Dube, C.; Lewin, G.; Tsertsvadze, A.; Barrowman, N.; Code, C. et al. (2007): "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med.*, 146: 376-389.
  91. Lytras, T.; Nikolopoulos, G. y Bonovas, S. (2014): "Statins and the risk of colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis of 40 studies". En: *World J Gastroenterol*, 20(7): 1858-1870.
  92. Poynter, J.N.; Gruber, S.B.; Higgins, P.D.; Almog, R.; Bonner, J.D.; Rennert, H.S.; Low, M.; Greenon, J.K. y Rennert, G. (2005): "Statins and the risk of colorectal cancer". En: *N Engl J Med*, 352: 2184-2192. [PMID: 15917383 DOI: 10.1056/NEJMoa043792]
  93. Vinogradova, Y.; Coupland, C. y Hippisley-Cox, J. (2011): "Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies". En: *BMC Cancer*, 11: 409 [PMID: 21943022 DOI: 10.1186/1471-2407-11-409]
  94. Cheng, M.H.; Chiu, H.F.; Shu-Chen Ho, S.C. et al. (2011): "Statin use and the risk of colorectal cancer: A population-based case-control study". En: *World J Gastroenterol*, 17(47): 5197-5202.
  95. Bonovas, S.; Filioussi, K.; Flordellis, C.S. y Sitaras, N.M. (2007): "Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients". En: *J Clin Oncol.*, 25: 3462-3468.
  96. Beral, V.; Banks, E.; Reeves, G. y Appleby, P. (1999): "Use of HRT and the subsequent risk of cancer". En: *J Epidemiol Biostat.*, 4: 191-210.
  97. Grodstein, F.; Newcomb, P.A. y Stampfer, M.J. (1999): "Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis". En: *Am J Med.*, 106: 574-582.
  98. Rossouw, J.E.; Anderson, G.L.; Prentice, R.L. et al. (2002): "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial". En: *JAMA*, 288: 321-333.
  99. Heiss, G.; Wallace, R.; Anderson, G.L. et al. (2008): "Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin". En: *JAMA*, 299: 1036-1045.
  100. Hulley, S.; Furberg, C.; Barrett-Connor, E. et al. (2002): "Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)". En: *JAMA*, 288: 58-66.
  101. Newcomb, P.A.; Zheng, Y.; Chia, V.M.; Morimoto, L.M.; Doria-Rose, V.P.; Templeton, A.; Thibodeau, S.N. y Potter, J.D. "Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women". En: *Cancer Res*, 67: 7534-7539.
  102. Tannen, R.L.; Weiner, M.G.; Xie, D. y Barnhart, K. (2007): "Estrogen affects post-menopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy". En: *Hum Reprod*, 22: 1769-1777.
  103. Hildebrand, J.S. y Jacobs, E.J. (2009): "Incidence and Postmenopausal Hormone Use by Type, Recency, and Duration in Cancer Prevention Study II". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 18(11): 2835-2841.

## CAPÍTULO 4

# Prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en población de riesgo promedio. Métodos de tamizaje\*

La prevención primaria, el tamizaje y la vigilancia o prevención terciaria del CCR son las tres estrategias principales para el control de esta enfermedad en la población general.<sup>1-3</sup> La prevención primaria tiene como objetivo disminuir el riesgo de desarrollar el CCR buscando modificar los factores de riesgo relacionados con la dieta y el estilo de vida.

A través del tamizaje o pesquisa del CCR, se busca la detección y tratamiento de lesiones precursoras (adenomas) y el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas.<sup>1,3,4</sup>

La historia natural del CCR demuestra que los adenomas convencionales y aserrados son los precursores de la gran mayoría de los cánceres colorrectales, por lo cual su detección y extracción se asocian con una reducción de la incidencia.<sup>1</sup>

Por otra parte, la posibilidad de detectar un mayor número de cánceres en etapas tempranas permite tratamientos menos invasivos, con altas tasas de curación, disminuyendo significativamente la mortalidad.

Por último, la tercera estrategia, denominada prevención terciaria, es la vigilancia endoscópica de las personas que han sido diagnosticadas y tratadas por lesiones premalignas o un cáncer colorrectal. En este grupo también podrían incluirse aquellas personas con enfermedad inflamatoria intestinal que deben realizar colonoscopías de vigilancia regularmente.<sup>5-8</sup>

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los principios para justificar el tamizaje de una enfermedad.<sup>9</sup>

Los principios son:

1. La condición debe ser un problema de salud importante para el individuo y la comunidad.
2. Debe existir un tratamiento aceptado o una intervención útil para los pacientes con la enfermedad.
3. Tiene que haber recursos instalados disponibles para el diagnóstico y el tratamiento.
4. La enfermedad debe tener una fase latente reconocible o sintomática temprana.

5. Debe existir una prueba o examen de tamizaje conveniente.
6. La prueba tiene que ser aceptada por la población.
7. La historia natural de la enfermedad debe ser adecuadamente conocida.
8. Tiene que existir una política consensuada para referir a un nuevo examen complementario y al tratamiento de los pacientes que lo requieran.
9. El costo debe ser económicamente equilibrado en relación a los gastos en atención médica del conjunto.
10. La detección de casos tiene que ser un proceso continuo y no un evento de una sola vez.

El cáncer colorrectal cumple con los principios enunciados justificando su pesquisa en la población general:

- Tiene una historia natural conocida: la mayoría de los cánceres colorrectales se originan en pólipos adenomatosos cuya progresión a cáncer (secuencia adenoma-carcinoma) se estima en más de diez años.
- Existen test disponibles para el tamizaje del CCR con buena sensibilidad para detectar los adenomas y el cáncer colorrectal en etapas tempranas.
- La lesión precursora (adenoma) puede ser detectada y tratada efectivamente mediante la colonoscopia en más del 90% de los casos, disminuyendo la incidencia del CCR.
- El tratamiento del CCR en etapa temprana (pre-sintomática) permite su curación en más del 90% de los casos, cifra significativamente mayor a la curación obtenida cuando el diagnóstico se hace en etapa sintomática (60%).
- Varias estrategias de pesquisa del CCR han demostrado ser costo-efectivas.

Existe evidencia suficiente que ha demostrado que el tamizaje del cáncer colorrectal es eficaz.<sup>1,3,4,10,11</sup>

En el Plan Nacional de Programas de cribado en los Países Bajos<sup>12</sup> se agregaron otros componentes

\* Las palabras "pesquisa", "cribado" y "tamizaje" del cáncer colorrectal se utilizarán de manera indistinta durante todo el documento.

adicionales para la consideración de programas poblacionales, tomando como base los principios para la pesquisa señalados por la OMS:

1. El tiempo entre la prueba de tamizaje y su resultado y entre este y el tratamiento debe ser lo más corto posible.
2. El procedimiento de reclutamiento o convocatoria debe ser efectivo y no debe limitarse a la voluntad de las personas en su libertad de participar.
3. Los potenciales participantes deben recibir información adecuada sobre las ventajas y eventuales riesgos de la participación.
4. Los beneficios y los riesgos también deben ser bien conocidos por los profesionales sanitarios.
5. La educación pública debe promover una amplia accesibilidad al programa.
6. Debe haber garantías de calidad y controles de calidad de los procedimientos en todas las fases del programa.
7. Los programas de cribado son acciones concertadas que deben cumplir con los requisitos de organización y gestión.

Estos principios se han tenido en cuenta en la actual política de la Unión Europea (UE) establecida en la Recomendación del Consejo sobre el cribado del cáncer de diciembre de 2003. En la misma se incluye el cribado del CCR, ya que cumple los criterios anteriores señalados para la implementación de programas poblacionales.<sup>13</sup>

Los programas, ya sean organizados u oportunistas, cuya finalidad es la de reducir la mortalidad y la incidencia del CCR en la población, deben garantizar la calidad de los exámenes y procesos y proporcionar una adecuada protección contra los eventuales daños y complicaciones de los estudios, evitar un seguimiento deficiente de los casos positivos y un inadecuado tratamiento de los hallazgos.<sup>14,15</sup>

La calidad general depende del rendimiento en cada paso en el proceso de pesquisa para lograr el beneficio buscado, por lo tanto, la calidad debe ser óptima en cada acción desarrollada. Esto incluye la identificación y la invitación de la población objetivo, los resultados de la prueba de tamizaje y, si es necesario, un diagnóstico, tratamiento, vigilancia y cuidado posterior de las lesiones detectadas.<sup>16,17</sup>

La aplicación de programas de pesquisa de base poblacional debe fortalecer los servicios de diagnóstico y tratamiento disponibles para elevar los estándares

de calidad que beneficien a los participantes en el tamizaje y a las personas con patologías detectadas.

El programa requiere una mayor capacitación de los profesionales para cumplir con los estándares del cribado. En consecuencia, estos esfuerzos también contribuyen a un mejor diagnóstico y tratamiento de las personas con enfermedad sintomática.<sup>17</sup>

Hay muchos factores que influyen en la elección de una prueba de pesquisa: evidencia de la eficacia, magnitud del efecto (reducción de la incidencia o la mortalidad por CCR), seguridad, conveniencia, comodidad, disponibilidad y costo-efectividad.

Las opciones para la pesquisa del CCR disponibles para la detección temprana del CCR y sus lesiones precursoras difieren sustancialmente en muchas de estas dimensiones.<sup>4</sup>

Antes de la elección de cualquier prueba de tamizaje, debe asegurarse la disponibilidad de una colonoscopia diagnóstica y/o terapéutica. Cualquiera de los métodos primarios empleados con resultados positivos (por ejemplo, SOMF positiva) llevan a un estudio endoscópico colónico complementario, por lo cual la falta de recursos endoscópicos hace inviable la ejecución de un programa de pesquisa organizado. La disponibilidad de la colonoscopia, ya sea como método de tamizaje primario o secundario a los otros test de tamizaje, varía de modo significativo según el país e incluso entre regiones, por lo cual la evaluación previa de los recursos endoscópicos locales es esencial para iniciar la pesquisa y decidir el método.

En países como los EE. UU., donde se propone la colonoscopia como método primario, un programa de pesquisa basado en la este estudio para la población objetivo mayor de 50 años requiere mayores recursos endoscópicos que los disponibles actualmente para satisfacer esa demanda.<sup>18</sup>

La disponibilidad endoscópica es una situación aún más relevante para la decisión de programas de tamizaje para países con medianos o bajos recursos.<sup>19</sup>

La realización de estudios de costo-efectividad tiene el propósito principal de proporcionar estimaciones razonables sobre la eficacia y la conveniencia de intervenciones para los responsables de políticas de salud y para la sociedad en general.<sup>20</sup> Este análisis es crítico, especialmente cuando se aplica a intervenciones de salud dirigidas a la población en general y, en este aspecto, la pesquisa del cáncer colorrectal resulta consistentemente costo-efectiva, comparada con otras intervenciones médicas (como la pesquisa del cáncer de mama), con la posibilidad no solo de re-

ducir la mortalidad por CCR, sino también la incidencia.<sup>20</sup>

Los estudios de costo-efectividad para pesquisa del CCR efectuados en Estados Unidos, en varios países europeos y asiáticos (Hong Kong, China, Corea, Singapur, Taiwán, China) llegaron a la conclusión de que la pesquisa del cáncer colorrectal es costo-efectiva comparada con la falta de pesquisa y que debe recomendarse a todas las personas con riesgo promedio a partir de los 50 años y hasta los 75 años.<sup>19,21-27</sup>

El uso de un estudio de costo-efectividad en cada país en particular puede ayudar a identificar la estrategia de cribado más adecuada teniendo en cuenta las limitaciones presupuestarias. De esta manera, se llevó a cabo en Argentina el primer estudio de costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal publicado en marzo de 2016, cuyos resultados muestran que el test de SOMFi anual y la colonoscopia cada 10 años son estrategias costo-efectivas en Argentina comparadas con la falta de pesquisa.<sup>28</sup> Los detalles de este estudio se desarrollan en un capítulo específico.

Los diferentes modelos utilizados en los EE. UU., que fueron diseñados de forma independiente, por lo general llegan a conclusiones similares con una costo-efectividad en el mismo rango para las siguientes estrategias: SOMFi de alta sensibilidad (Hemocult Sensa o prueba inmunoquímica) anual, la sigmoidoscopia flexible cada 5 años más un test de SOMFi sensible anual, o una colonoscopia cada 10 años.<sup>29</sup>

Los análisis de costo-efectividad no seleccionan una estrategia económicamente preferida sobre las demás, sino aquella más efectiva en términos de años de vida ganado para un nivel de gasto deseado (o posible). Las estrategias de cribado de CCR se clasifican en orden, de acuerdo con los años de vida ganados en relación con ningún cribado y comparándolas entonces de forma incremental de acuerdo con los costos de cada estrategia.<sup>30</sup>

Aquellas estrategias que tienen el mayor número de años de vida ganados con el menor costo, para un determinado umbral, se consideran las más eficientes. Así, la opción de menor costo es la prueba de sangre en heces; al incrementar el presupuesto, la seguiría la sigmoidoscopia y, por último, la colonoscopia se presenta como la opción más costosa.

Las clasificaciones que utilizan dos modelos de simulación, como el Sim CCR de la Universidad de Minnesota y el Hospital General de Massachusetts, y el modelo del Grupo del Instituto de Investigación

de la Salud en Estados Unidos (CISNET) arrojaron datos muy similares, aunque el costo absoluto por año de vida ganado difería entre los modelos. Todas las estrategias tienen costos por año de vida ganado (en comparación con ningún cribado) que se ubican entre 10.000 y 25.000 dólares, muy por debajo del límite considerado como rentable en Estados Unidos (50.000 dólares por año de vida ganado).<sup>8,21</sup>

De los estudios efectuados en Estados Unidos surgen otros datos relevantes:<sup>19</sup>

1. Como el cumplimiento de la pesquisa no llega al 100 por ciento, la promoción del tamizaje mediante cualquier estrategia ahorrará años de vida.
2. Las diferencias en la costo-efectividad de algunas estrategias son modestas y susceptibles de variación en caso de modificarse parámetros de participación.
3. El conocimiento de los detalles de progresión de la enfermedad, su variación con respecto a la edad, sexo o antecedentes es limitado.
4. Diferentes supuestos con respecto a progresión de la enfermedad afectan los resultados del modelo de simulación.

Recientemente, se realizó un estudio de costo-efectividad en Irlanda, donde se demuestra que tanto el test de guayaco o el de SOMFi bienal y la sigmoidoscopia por única vez son altamente costo-efectivas en comparación con ningún cribado.<sup>31</sup>

Existe consenso entre distintos estudios en que las nuevas tecnologías como el Test de ADN en materia fecal, la colonografía por TC y la cápsula endoscópica no son aún costo-efectivas en los niveles actuales de costos.<sup>30,32</sup>

El análisis de un modelo de costo-efectividad muestra que, con el aumento de los costos de la quimioterapia para el cáncer colorrectal avanzado, la pesquisa del cáncer colorrectal, en un escenario de largo plazo, no solo es costo-efectiva sino que además permite ahorrar recursos.<sup>33</sup>

Dos modelos globales de costo-efectividad que reportan estimaciones de las intervenciones en varias regiones del mundo concluyen que en países de bajos ingresos, la expansión y accesibilidad al tratamiento del CCR son la prioridad antes que el tamizaje.<sup>34,35</sup>

Debido a las variaciones en los países en el nivel de ingresos y de recursos disponibles para la pesquisa y el diagnóstico del cáncer colorrectal, se elaboraron recomendaciones para países con diferentes nive-

les de ingresos.<sup>19</sup>

Generalmente, en países de bajos ingresos, la incidencia de CCR es relativamente baja y otras enfermedades, incluyendo otros tipos de cáncer, tienen prioridad para la pesquisa y el tratamiento. Instalar la pesquisa del cáncer colorrectal requiere incrementar la inversión en salud pública para mejorar la atención primaria de salud, fortalecer los servicios involucrados en el diagnóstico y tratamiento en los sistemas hospitalarios y generar un registro de cáncer.<sup>36</sup> Las inversiones en salud también incluyen el personal médico capacitado, así como buenos sistemas de seguimiento, evaluación y controles de calidad.<sup>36</sup> Los países más pequeños pueden carecer de recursos específicos, como servicios de oncología, instalaciones para radioterapia, laboratorios especializados, incluso no contar con cirujanos especialistas y hospitales de referencia que permitan un tratamiento quirúrgico de calidad.<sup>19</sup> Si la colonoscopia no está disponible como una herramienta de diagnóstico, la radiología de colon por enema de bario puede ser la única opción, y hasta contar con el recurso endoscópico, la pesquisa del CCR resulta inviable. Al menos debería asegurarse el tratamiento de CCR sintomático, incluyendo cirugía de calidad, tratamientos oncológicos y cuidados paliativos, especialmente para el manejo del dolor en los casos avanzados, como un imperativo ético.<sup>19</sup>

En países de ingresos medios hay un aumento (más pronunciado inicialmente en las zonas urbanas) de la incidencia de CCR y la capacidad de intervención es mayor. La pesquisa oportunista aumenta en aquellas personas cubiertas por el seguro de salud y los países que ya han comenzado o planean tamizajes organizados de otros tipos de cáncer podrán decidir iniciar pruebas de cribado del CCR como un estudio piloto en regiones urbanas seleccionadas.

Los países prioritarios para implementar la pesquisa del CCR son aquellos en los que la tasa estandarizada de incidencia de CCR en los hombres es mayor a 30 por cada 100.000 habitantes (por ejemplo, Hungría, Serbia y otros países de Europa del Este) y en donde se han iniciado experiencias piloto, como en la Argentina (tasa estandarizada de incidencia de CCR en hombres de 29,9/100.000).<sup>19</sup>

En países donde las tasas de incidencia de CCR en los hombres se acercan a 20 por 100.000 debería iniciarse una planificación (por ejemplo, países como Cuba, Líbano y Malasia).

El acceso a datos de incidencia de CCR individua-

lizado por ciudades permite analizar la inclusión de regiones urbanas con umbrales similares de incidencia en el programa de pesquisa.

Para el tamizaje de CCR, el test de sangre oculta es barato, aunque se necesitan inversiones adicionales para poner en práctica todos los componentes del cribado organizado. En países de ingresos medios para un programa organizado puede aconsejarse el uso del test inmunoquímico, en lugar del guayaco, por su mayor sensibilidad y especificidad. Los países de recursos medios también tienen más recursos para el tratamiento y puede ir expandiendo la cobertura a una mayor proporción de la población. A medida que los cánceres se detectan más tempranamente, el objetivo del tratamiento de la enfermedad cambia de la paliación a la curación.<sup>19,36</sup> Por su parte, en los países de altos ingresos, las consideraciones de costo-efectividad sugieren que la prueba inmunoquímica en heces, la sigmoideoscopia o la colonoscopia son opciones para el cribado. La adherencia al cribado sigue siendo una variable esencial y a pesar de que cada prueba tiene sus defensores la prueba ideal no existe.

El concepto de la evaluación de recursos disponibles para iniciar la pesquisa del cáncer colorrectal también llevó al Comité de Recomendaciones de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) a presentar un nuevo modelo conceptual “en cascada”, basado en la evidencia, pero orientado a los recursos, con especial énfasis en la disponibilidad de colonoscopias, donde varias pruebas pueden ser ordenadas en el marco de este modelo. El concepto de “cascada” propone: “haz lo que puedas con lo que tienes”, en lugar de “Hazlo de esta manera o de ninguna manera”.<sup>37</sup>

Un conjunto de 4 niveles de recursos fueron delineados y así se realizaron recomendaciones de cribado, de mayor a menor, basados especialmente en el recurso endoscópico.

En el primer nivel, para países y sistemas de salud con recursos financieros, profesionales y de colonoscopia altos, la recomendación es la colonoscopia cada 10 años,

En el segundo nivel se ubican a aquellos lugares donde el recurso de colonoscopia es más limitado y la sigmoideoscopia flexible está disponible. Allí se recomienda este último estudio cada 10 años seguido de colonoscopia en caso de hallazgos positivos. Esto puede definirse como el hallazgo de adenomas avanzados o cualquier adenoma, dependiendo de los recursos.

En un tercer nivel, donde los recursos endoscópicos (tanto la colonoscopia como la sigmoideoscopia flexible) son limitados, recomiendan SOMFg de alta sensibilidad o SOMFi anual.

En el último nivel, donde la colonoscopia y la sigmoideoscopia flexible están severamente limitados recomiendan SOMFg menos sensible o SOMFi cuantitativo ajustado a menor sensibilidad.<sup>37</sup>

## MÉTODOS DE TAMIZAJE DEL CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO

Como ya se ha indicado, hay muchos factores que influyen en la elección de una prueba de pesquisa: evidencia de la eficacia, magnitud del efecto (reducción de la incidencia o la mortalidad por CCR), seguridad, conveniencia, comodidad, disponibilidad y costo-efectividad.

No obstante, la prueba o examen de detección es solo un evento dentro de un proceso de múltiples pasos que incluye la citación de la población objetivo, los test, la confirmación del diagnóstico, la comunicación, el tratamiento y la re-citación o la vigilancia según corresponda.<sup>19,38</sup>

La prueba debe poseer buena sensibilidad y especificidad, y para garantizar la eficacia de la pesquisa las personas deben estar dispuestas a aceptarla y los profesionales de la salud deben acompañar el objetivo con acciones de calidad.<sup>39</sup>

Las estrategias para el tamizaje del CCR se clasifican en dos grandes categorías:<sup>40</sup> la primera, los análisis en materia fecal, que incluyen:

1. Test de sangre oculta en heces con guayaco (SOMFg).
2. Test inmunoquímico de sangre oculta en heces (SOMFi).
3. Test de detección de alteraciones del ADN en materia fecal.

La segunda, los exámenes estructurales colorrectales, que incluyen:

1. Sigmoideoscopia flexible (SF).
2. Colonoscopia convencional u óptica.
3. La cápsula endoscópica.
4. Radiología de colon por enema.
5. La colonografía por TC (colonoscopia virtual).

Además, hay que agregar los biomarcadores del CCR en sangre periférica, una opción de tamizaje en

proceso de investigación, de utilidad aún incierta.

Los test de sangre oculta en heces, ya sea la prueba de guayaco (SOMFg) o la más sensible prueba inmunoquímica fecal (SOMFi) y la sigmoideoscopia flexible, son los exámenes predominantemente implementados en los programas organizados poblacionales en Europa, Canadá y Australia, mientras la colonoscopia es la modalidad de detección dominante en los EE. UU., donde el tamizaje es predominantemente de tipo oportunista.<sup>3,41</sup>

## EXÁMENES DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN MATERIA FECAL

### Test de sangre oculta en materia fecal basado en guayaco (SOMFg)

El test de sangre oculta en la materia fecal con técnica del guayaco (SOMFg) permite detectar la presencia de pequeñas cantidades de sangre en las heces mediante una reacción de peroxidasa de la hemoglobina. El participante debe tomar tres muestras de materia fecal en días consecutivos, y como la prueba no es específica para hemoglobina humana, requiere una dieta previa, ya que pueden producirse falsos positivos por la presencia de hemoglobina de origen animal o peroxidases presentes en algunos vegetales. Esta prueba puede detectar sangrados de todo el tubo digestivo, por lo tanto tampoco es específica para la detección de lesiones colorrectales.

Se han llevado a cabo cinco ensayos controlados aleatorizados (ECA) a gran escala (n = 419.966) con 11 a 30 años de seguimiento que evaluaron la efectividad de los programas anuales o bienales de cribado con Hemocult II<sup>42-49</sup> (tabla 1). Basados en el análisis de intención de tratar, en comparación con ningún cribado, el cribado bienal con Hemocult II dio lugar a una reducción en la mortalidad específica por CCR después de 2 a 9 rondas de cribado a los 19,5 años (riesgo relativo [RR], 0,91; IC del 95%, 0,84-0,98 y a los 30 años [RR], 0,78; IC del 95%, 0,65-0,93). En uno de los ensayos, realizado en los Estados Unidos, el cribado anual con Hemocult II después de 11 rondas de tamizaje resultó en una mayor reducción de la mortalidad (RR, 0,68; IC del 95%, 0,56-0,82) que en el cribado bienal a los 30 años (RR, 0,78; IC del 95%, 0,65- 0,93).<sup>46,50</sup>

En el ensayo de Minnesota se asignaron al azar 46.551 hombres y mujeres de entre 50 y 80 años a uno de tres grupos: examen de SOMFg rehidratado anual (15.570 personas), cada dos años (15.587 per-

TABLA 1: EFECTIVIDAD DEL CRIBADO CON SOMFG (HEMOCCULT II) PARA REDUCIR LA MORTALIDAD DEL CÁNCER COLORECTAL (ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS)

| Herramienta de cribado y referencia                               | Calidad | País           | Ran-go de edad (años) | No. de partici-pantes                         | No. de ron-das | Inter-valo de cribado (años) | Período de segui-miento (años) | Resultados de criba-do positivo (%) <sup>d</sup> | Mortalidad del CCR, RR (95% CI) |
|---|---------|----------------|-----------------------|---|----------------|------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|
| SOMFg (Hemoccult II)  |         |                |                       |   |                |                              |                                |  |                                 |
| Minnesota Colon Cancer Control Study, <sup>45,46,48,49</sup> 2013 | Bueno   | Estados Unidos | 50-80                 | Intervención (bienal):15587<br>Control: 15394 | 6              | 2                            | 30                             | NR   | 0.78<br>(0.65-0.93)             |
| (Ω)   |         |                |                       | Intervención (anual): 15570<br>Control: 75919 | 11             | 1                            | 30                             | NR   | 0.68<br>(0.56-0.82)             |
| Nottingham, <sup>45,47</sup> 2012                                 | Bueno   | Reino Unido    | 45-74                 | Intervención: 76056<br>Control: 75919         | 03-may         | 2                            | 28                             | 2.1  | 0.91<br>(0.84-0.98)             |
| Göteborg, <sup>44</sup> 2008<br>(β)                               | Regular | Suecia         | 60-64                 | Intervención: 34144<br>Control: 34164         | 02-mar         | 01-sep                       | 19                             | 3.8  | 0.84<br>(0.71-0.99)             |
| Burgundy, <sup>42</sup> 2004                                      | Regular | Francia        | 45-74                 | Intervención: 45642<br>Control: 45557         | 6              | 2                            | 11                             | 2.1  | 0.84<br>(0.71-0.99)             |
| Funen, <sup>43</sup> 2004   | Bueno   | Dinamarca      | 45-75                 | Intervención: 30966<br>Control: 30966         | 9              | 2                            | 17                             | 1.0  | 0.84<br>(0.73-0.96)             |

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; NA, no aplicable; NR, no reportado; ECA, ensayo clínico aleatorio; RR, riesgo relativo.

(W) 82,5% de muestras rehidratadas (b) 91.7% de muestras rehidratadas.

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

sonas) o control (15.394 personas). En este ensayo se demostró que la detección mediante SOMFg anual disminuyó la mortalidad por cáncer colorrectal un 33% luego de 18 años de seguimiento (riesgo relativo (RR), 0,67; (IC) 95%, 0,51-0,83), en comparación con el grupo de control y que las pruebas bienales redujeron la mortalidad relativa en 21% (RR 0,79; IC 95%, 0,62-0,97).<sup>48</sup>

La rehidratación de los frotis de las pruebas aumentó en gran medida la positividad y, en consecuencia, se incrementó el número de colonoscopías que se realizaron.<sup>51</sup>

Alrededor del 85% de los pacientes con resultado positivo del test se sometieron a procedimientos diagnósticos que incluyeron una colonoscopia o radiología de colon por enema doble contraste más sigmoidoscopia flexible (SF). En el seguimiento a 30 años, se observó una reducción sostenida de la mortalidad por CCR de 32% en el grupo de exámenes anuales (RR, 0,68; IC 95%, 0,56-0,82) y de 22% en el grupo de exámenes bienales (RR, 0,78; IC 95%, 0,5-0,93) y no hubo reducción de la mortalidad por

todas las causas en ninguno de los grupos.<sup>46</sup>

En el ensayo en Reino Unido se asignaron cerca de 76.000 individuos a cada grupo. Al de tamizaje se les ofreció una SOMFg sin rehidratación cada dos años por tres a seis ciclos de 1985 a 1995.<sup>45, 47</sup> Con una mediana de seguimiento de 7,8 años, el 60% completó al menos una prueba y el 38% completó todas las pruebas. La incidencia acumulada de CCR fue similar en ambos grupos y el ensayo informó una reducción del RR de 15% en la mortalidad por CCR (RR 0,85; IC 95%, 0,74-0,98). La tasa de complicaciones graves por la colonoscopia fue de 0,5% y hubo 5 muertes postquirúrgicas en pacientes operados por CCR o adenomas detectados en el grupo de tamizaje sobre un total de 75.253 individuos ingresados.<sup>52</sup> Al cabo de una mediana de seguimiento de casi 12 años, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la incidencia del CCR entre los grupos de intervención y de control. El cociente de la tasa de mortalidad específica de CCR fue de 0,87 (0,78-0,97; P = 0,01), mientras el cociente de la tasa de mortalidad por todas las causas fue de 1,00 (0,98-1,02; P = 0,79).<sup>45</sup>

Cuando la mediana de seguimiento se extendió a 19,5 años, hubo una reducción de 9% en la mortalidad por CCR (RR 0,91; IC 95%, 0,84-0,98), pero ninguna reducción en la incidencia de CCR (RR, 0,97; IC 95%, 0,91-1,03), o en la mortalidad por todas las causas (RR = 1,00; IC 95%, 0,99-1,02).<sup>45</sup>

En el ensayo de Funen, Dinamarca, se inscribieron aproximadamente 31.000 individuos que se asignaron a dos grupos. Se ofreció a los individuos en el grupo de intervención una SOMFg no rehidratada cada dos años, durante nueve ciclos, en un período de 17 años. Sesenta y siete por ciento completó el primer examen de detección y más de 90% de los individuos invitados a cada examen posterior se sometieron a una SOMFg. En este estudio se mostró una reducción del 18% en la mortalidad por CCR a los 10 años de seguimiento, del 15% a los 13 años de seguimiento (RR, 0,85; IC 95%, 0,73-1,00) y del 11% a los 17 años de seguimiento (RR, 0,89; IC 95%, 0,78-1,01).<sup>43,53</sup>

En el ensayo sueco se inscribieron 68.308 ciudadanos de edades entre 60 a 64 años y se los asignó al azar en el grupo de examen y de control.<sup>44</sup> No se estableció contacto con los participantes del grupo de control y estos no sabían que eran parte del ensayo. El examen de detección se ofreció con frecuencias distintas a tres cohortes diferentes según el año de nacimiento y se realizó con la prueba SOMFg Hemocult II. Cerca de 92% de las pruebas se rehidrataron. Se invitó a los individuos con resultado positivo a someterse a un examen que incluyó anamnesis, sigmoidoscopia flexible y enema de bario de doble contraste. El criterio primario de valoración fue la mortalidad específica por CCR. Los períodos de seguimiento oscilaron entre 6,7 años, y 19,5 años según la fecha de inscripción con tasas de cumplimiento de los exámenes de 70 y 47,2% de los participantes que completaron todos los exámenes, respectivamente. De los 2.180 participantes con un resultado positivo de la prueba, 1.890 (86,7%) se sometieron a una evaluación diagnóstica completa; se detectaron 104 casos de cáncer y 305 adenomas de al menos 10 mm. Se presentaron 252 muertes por CCR en el grupo de exámenes de detección y 300 en el grupo de control, con un cociente de mortalidad de 0,84 (IC 95%, 0,71-0,99). La diferencia en la mortalidad por CCR surgió después de 9 años de seguimiento. La mortalidad por todas las causas fue muy similar en los dos grupos, con un cociente de mortalidad de 1,02 (IC 95%, 0,99-1,06).<sup>44</sup>

En todos los ensayos se observó una distribución por estadios más favorable en la población que se sometió a exámenes de detección, en comparación con los grupos de control. Los datos del ensayo danés indican que, si bien la incidencia acumulada de CCR fue similar en el grupo que se sometió a exámenes de detección y el grupo de control, un porcentaje más alto de lesiones tempranas se observó en el grupo sometido a exámenes de detección.<sup>43</sup>

En una revisión sistemática realizada por medio de Cochrane Collaboration, se examinaron todos los ensayos aleatorizados de exámenes de detección del CCR, que incluyeron SOMFg en más de una ocasión.<sup>54</sup> Los resultados combinados mostraron que los participantes en el ensayo que se asignaron a los exámenes de detección tuvieron una mortalidad por CCR 16% más baja (RR, 0,84; IC 95%, 0,78-0,90). Sin embargo, no hubo diferencia en la mortalidad por todas las causas entre el grupo que se sometió a exámenes de detección y el grupo de control (RR, 1,00; IC 95%, 0,99-1,02). Más aún, en los ensayos se notificó un valor predictivo positivo (VPP) bajo para la SOMFg, lo que indica que la mayoría de los análisis con resultados positivos fueron positivos falsos. A partir de los ensayos con frotis sin rehidratación (Funen<sup>43</sup> y Nottingham<sup>45</sup>), el VPP osciló entre 5,0 y 18,7%, mientras que el VPP en los ensayos con frotis rehidratados (Gotenburgo<sup>44</sup> y Minnesota<sup>46</sup>) fue de 0,9 a 6,1%. En el informe no se analiza la contaminación en los grupos de control de los ensayos y no hay información sobre el tratamiento por estadio.<sup>54,55</sup>

A la revisión sistemática de Hewitson,<sup>54</sup> se suman otras dos revisiones que confirman la reducción de la mortalidad por CCR mediante el cribado del CCR con SOMFg.<sup>56,57</sup>

La prueba de SOMFg además de ser poco específica, requiriendo por lo tanto un número elevado de colonoscopías por falsos positivos es poco sensible para la detección de adenomas y lesiones avanzadas.<sup>38</sup>

En el análisis de intención de tratar la tasa de detección de lesiones avanzadas mediante SOMFg fue 0.6%, y en el análisis por protocolo fue de 1.2%.<sup>58</sup>

La sensibilidad para detectar CCR se ubica en el 54.2% y la especificidad en el rango de 96.9% al 98.1% con un VPP de 5.2% a 13.6%. La tasa de detección en el análisis de intención de tratar fue 0.1%, mientras en el análisis por protocolo fue 0.2%.<sup>58-61</sup>

En la SOMFg, las restricciones dietarias son una barrera para la participación, y en ciertas poblaciones la tasa de falsos positivos es alta, posiblemente debi-

do a interferencias en la dieta.<sup>62,63</sup>

Hay distintos test comerciales que detectan la SOMF basados en la prueba de guayaco. El test Hemocult SENA ha demostrado tener mayor sensibilidad que el Hemocult II (64-80% vs. 25-38%) a expensas de una menor especificidad (87-90% vs. 98-99%).<sup>64,65</sup>

Debido a que la adherencia a un programa de pruebas de sangre oculta en heces repetidas es baja, las guías de recomendaciones decidieron no aconsejar las pruebas que tienen menos de 50% de sensibilidad para la detección de cáncer, recomendando la utilización de los test de mayor sensibilidad como el Hemocult SENA o el test inmunoquímico (SOMFi).<sup>1,3,29</sup>

En la actualidad, esta prueba cayó prácticamente en desuso debido a los resultados de varios ensayos que confirman la superioridad de la prueba inmunoquímica (SOMFi) sobre el guayaco en la sensibilidad para la detección de neoplasias colorrectales, mayor participación de la población por falta de restricciones dietarias y el menor número de muestras necesarias.<sup>60,66,67</sup>

### Test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico (SOMFi)

La prueba inmunoquímica de sangre oculta en materia fecal se caracteriza por detectar exclusivamen-

te la presencia de hemoglobina humana. Eso la hace más específica que el guayaco, ya que no reacciona con hemoglobina de origen animal u otras peroxidadas presentes en algunos vegetales. Esta característica genera una mayor aceptación de la población al método, ya que no requiere restricciones previas en la dieta.

Además, resulta más específica para lesiones colónicas al reaccionar solo con hemoglobina entera, por lo tanto no detecta sangrados digestivos provenientes del tubo digestivo superior debido a que la hemoglobina se digiere durante su paso por el mismo.

La mayor especificidad de la prueba inmunoquímica permite disminuir el número de colonoscopías necesarias en un programa de tamizaje, hecho de vital trascendencia en escenarios con recursos endoscópicos limitados.

Desde el punto de vista técnico, los test de sangre oculta en materia fecal de tipo inmunoquímico utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales específicos para la porción globina de la hemoglobina humana, midiendo la reacción anticuerpo-globina a través de diferentes métodos de inmunoensayo (inmuncromatografía, inmunturbidimetría, ELISA).<sup>68</sup>

Existen dos tipos de test de SOMFi que se comercializan: uno de tipo cualitativo, donde el resultado solo mide si existe o no presencia de sangre en heces;



## PROYECTO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER COLORECTAL

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.  
Cátedra de Cirugía II. Unidad Hospitalaria. Hospital San Roque. Cba.

Prof. Titular Dr. Héctor Baistrocchi. Prof. Dr. Anatole Bender. Prof. Dr. Carlos Olivato. Dr. Mario Abel Santa Ana.  
Sr. Rodolfo Cercenarro (Ayudante Alumno). Srta. Belén Giménez (Ayudante Alumno).  
Dra. Mariana Linares (Docente Agregada). Dra. Nadia Ríos (Docente Agregada)

HOSPITALES, LUIS M. BELLODI (Mina Clavero), HOSPITAL REGIONAL VILLA DOLORES (Villa Dolores)  
Consultorios Externos de Clínica Médica, Guardia Central, Servicios de Cirugía General.

Este Programa tiene por objetivo detectar en la Población los riesgos de adquirir un Cáncer Colorrectal. Si Ud. Tiene Familiares con Cáncer de Colon y Recto, Pólipos del Colon, Cáncer de Mama, Cáncer de Ovario, Cáncer de Tiroides; Cáncer de Endometrio, Cáncer de Vejiga, Cáncer de Estómago y Páncreas podrían estar relacionados. Este Programa es totalmente gratuito, y el encuestado tendrá todo el asesoramiento necesario para el grupo familiar.

Esta encuesta será llevada a cabo por Alumnos y Profesores de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Organiza y desarrolla el Programa; Cátedra de Cirugía II.  
Titular: Prof. Dr. Héctor Baistrocchi. Los días Viernes de 9.30 hs a 16 hs.  
Consultar en el Hospital.

**Hospital Bellodi Mina Clavero Tel: (03544) 477599 Hosp.Villa Dolores: (03544) 426437**



Figura 6: Este cartel es colocado en los Hospitales, Dispensarios, lugares públicos, Supermercados, etc.

y una variante cuantitativa, que permite regular un punto de corte para la detección de cantidades variables de sangrado (medida en ng/ml) donde los valores de corte más altos tienen menor sensibilidad aunque aumentan la especificidad.

En total hay catorce estudios de razonable o buena calidad ( $n = 59.425$ ) que utilizaron la colonoscopia como estándar de referencia en todos los participantes<sup>50</sup> (tablas 2 y 3). Se muestra la sensibilidad y especificidad para 19 tipos diferentes de SOMFi cualitativos o cuantitativos, incluyendo un estudio con SOMFi más Test de ADN.<sup>69-85</sup> En general, la sensibilidad para CCR y adenomas avanzados varía ampliamente. Dada la heterogeneidad de los test de SOMFi y su desempeño, se hizo hincapié en las características de rendimiento de las pruebas disponibles actualmente evaluadas en más de un estudio. Dos familias de test aprobados por la FDA (Food and Drug Administration), el OC-Light, test cualitativo (Nº de estudios = 3,  $n = 25.924$ ) y el OC FIT-Chek (OC-Sensor Diana, OC-Micro, OC-Auto) test cuantitativo (Nº de estudios = 5,  $n = 12.794$ ), tenían una relativamente alta sensibilidad y especificidad.<sup>50</sup>

Con una sola muestra de heces, la sensibilidad más baja demostrada para el CCR fue del 73% (IC del 95%, 48%-90%) y una especificidad del 96% (IC del 95%, 95%-96%). Del mismo modo, la mayor sensibilidad con especificidad emparejada para el CCR fue del 88% (IC del 95%, 55%-99%) y 91% (IC del 95%, 89%-92%), respectivamente. En los estudios más grandes, la sensibilidad varió de 74% (IC del 95%, 62%-83%) para las categorías de las pruebas cuantitativas ( $n = 9.989$ ) a 79% (IC del 95%, 61% y 90%) para las categorías de las pruebas cualitativas ( $n = 18.296$ ).<sup>50</sup> En un estudio pequeño ( $n = 770$ ) que utilizó la prueba con 3 muestras de heces, la sensibilidad fue del 92% (IC del 95%, 69%-99%), pero la especificidad fue del 87% (IC del 95%, 85%-89%). La sensibilidad del OC-Light o OC FIT-Chek para los adenomas avanzados variaron de 22% (IC del 95%, 17%-28%) al 40% (IC del 95%, 30%-51%), y la especificidad varió de 97% (IC del 95%, 97%-98%) al 91% (IC del 95%, 91%-92%). Aunque se obtuvieron sensibilidades más altas para detectar adenomas avanzados para ciertos test de SOMFi o mediante el uso de 3 muestras de heces, las especificidades correspondientes fueron menores.<sup>50</sup>

Las pruebas de SOMFi son más sensibles para detectar cánceres que lesiones neoplasias benignas,

aunque, como se señaló previamente, tienen una tasa de detección de lesiones avanzadas muy superiores, incluso más del doble, que la técnica de guayaco.<sup>50,60,64,66,67,86,87,89,90</sup>

Varios estudios muestran también un significativo incremento en la tasa de participación con SOMFi comparada con guayaco.<sup>67,88,89</sup>

La tasa de positividad del test de SOMFi varía entre 5.5% y 11%; la sensibilidad para CCR, entre 53.3% a 94.1%; y la especificidad para CCR, de 87.5% a 96.9%.<sup>79,90</sup>

El VPP para CCR varía entre 5.2% y 12.8% en las pruebas cuantitativas a un valor de corte de 75 ng/mL.<sup>59,86,87,91,92</sup>

Para adenomas avanzados, la sensibilidad y especificidad del test de SOMFi varían entre 33.9% y 41.3% y 91.4% a 97.3%, respectivamente.<sup>64,79,93</sup> El VPP para adenomas avanzados varió entre 49% y 51.8%.<sup>59,60</sup>

Ya se ha demostrado en diversos estudios que el tamizaje poblacional con SOMFi logra una mayor participación en comparación con el guayaco por no demandar restricciones alimentarias y requerir un menor número de determinaciones.<sup>63,94</sup> Esta observación fue confirmada por estudios posteriores.<sup>59,60,95,96</sup>

Las pruebas inmunoquímicas en materia fecal pueden variar sus resultados en relación con el número de muestras de materia fecal analizadas y los valores de corte (niveles de detección de sangre) seleccionados para un resultado positivo, permitiendo elegir la estrategia óptima para una población determinada de acuerdo a la disponibilidad de los recursos endoscópicos.<sup>59,60,97</sup>

Si bien, como se señaló previamente, varios estudios muestran que la sensibilidad del test de SOMFi para adenomas avanzados es superior al de SOMFg, esto se correlaciona con la elección del punto de corte de sangrado.<sup>50,79,90,98</sup>

La gran mayoría de los programas de pesquisa utilizan una o dos tomas de materia fecal.<sup>99</sup> Muchos ensayos han señalado que dos muestras brindan la mayor sensibilidad y especificidad para CCR,<sup>79,100</sup> y un estudio muestra que no hay diferencias en la sensibilidad entre 2 y 3 muestras y tampoco encontró diferencias en la especificidad entre una y dos muestras.<sup>100</sup> Otro estudio indica que la aceptación de la población no se modificó utilizando una o dos muestras.<sup>101</sup>

En algunos estudios, se compararon la sensibilidad y especificidad del test SOMFi en diversos valores de corte para definir una prueba positiva. En un estudio

de Van Rossum *et al.*<sup>102</sup> se halló que la reducción del valor de corte estándar de 100 a 50 ng/ml aumentó la detección de adenomas avanzados, pero no varió la detección del cáncer. El número de colonoscopías

necesarias para detectar un adenoma avanzado único o cáncer aumentó de 1,9 a 2,3 y la especificidad disminuyó de 97,8 a 96%.<sup>102</sup>

Las compensaciones entre punto de corte y sensi-

TABLA 2: ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL TEST DE SOMFI CUALITATIVO USANDO COMO PATRÓN DE REFERENCIA A LA COLONOSCOPIA.

| Estudio                              | Calidad | Tamaño de la cohorte | Nombre de la prueba    | Corte, $\mu$ Hb/g heces | Número de las muestras de heces por persona | CCR        |                         | Adenomas avanzados       |                         |                          |
|--------------------------------------|---------|----------------------|------------------------|-------------------------|---|------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                      |         |                      |                        |                         |   | CCR %      | Sensibilidad % (95% CI) | Especificidad % (95% CI) | Sensibilidad % (95% CI) | Especificidad % (95% CI) |
| Prueba SOMFi cualitativa             |         |                      |                        |                         |   |            |                         |                          |                         |                          |
| Levy et al. <sup>75</sup><br>2014    | Regular | 308                  | Clearview (cassette)   | 6                       | NR  | NR         | NR                      | NR                       | NR                      | NR                       |
|                                      |         | 44                   | Clearview (test strip) | 50                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | NR                      | NR                       |
|                                      |         | 217                  | OC - Light             | 10                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | NR                      | NR                       |
|                                      |         | 52                   | QuickVue               | 50                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | NR                      | NR                       |
| Chiu et al. <sup>71</sup><br>2013    | Bueno   | 18296                | OC - Light             | 10                      | 1   | 0.15       | 79 (61-90)              | 93 (92-93)               | 28 (25-32)              | 94 (93-94)               |
| Ng et al. <sup>78</sup><br>2013      | Regular | 4539                 | Hemosure               | 50                      | NR  | 0.48       | 54 (32-74)              | 89 (88-90)               | 37 (30-44)              | 91 (90-91)               |
| Brenner et al. <sup>83</sup><br>2010 | Bueno   | 1319                 | Bionexia Hb            | NR                      | NR  | 0.8        | NR                      | NR                       | 52 (44-61)              | 80 (77-82)               |
|                                      |         | 1328                 | Bionexia Hb-Hp         | NR                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | 72 (63-79)              | 56 (54-59)               |
|                                      |         | 1330                 | FOB avanzado           | NR                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | 27 (20-35)              | 91 (90-93)               |
|                                      |         | 1319                 | ImmoCARE - C           | 30                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | 25 (18-33)              | 96 (95-97)               |
|                                      |         | 1330                 | PreventID CC           | NR                      | NR  | NR         | NR                      | NR                       | 49 (41-58)              | 81 (79-84)               |
| Cheng et al. <sup>70</sup><br>2002   | Regular | 7411                 | OC - Light             | 10                      | NR  | 0.22       | 88 (66-97)              | 91 (90-92)               | 40 (30-51)              | 91 (91-92)               |
|                                      |         |                      |                        | -1000                   | 1   | 56 (33-76) | 97 (96-97)              | NR                       | NR                      |                          |
| Nakama et al. <sup>77</sup><br>1999  | Regular | 4611                 | Monohaem               | -1000                   | 2   | 0.39       | 83 (62-95)              | 95 (95-96)               | NR                      | NR                       |
|                                      |         |                      |                        | -1000                   | 3   | 89 (69-98) | 93 (92-94)              | NR                       | NR                      |                          |

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

bilidad están bien descritas en el estudio de Rozen y colaboradores,<sup>103</sup> donde se señala que: la sensibilidad es más baja y la positividad es más alta cuando se

elige una baja concentración de hemoglobina como punto de corte, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo son más altos usando una con-

centración más alta. Un especificidad del 95% para CCR (considerado apropiado para tamizaje en riesgo promedio) se obtuvo con un punto de corte de 100 ng/ml de hemoglobina, mientras que dos o tres muestras a 50 ng/ml de corte aumentó la sensibilidad pero disminuyó la especificidad de 90,2 a 87,8%. Otro estudio evaluó variantes de puntos de corte de SOMFi y encontró que 75 ng/ml. provee un buen balance entre las tasas de detección de adenomas avanzados y CCR y el número de colonoscopías necesarias.<sup>59</sup>

Otros factores, diferentes de la configuración propia del test inmunoquímico, pueden contribuir a la variabilidad de la positividad del mismo. En diferentes programas de tamizaje se reporta que las diferencias en las tasas de positividad del test están directamente relacionadas con las rondas de cribado y la población estudiada, observando mayores tasas de positividad en hombres, en personas mayores y en aquellas de menores recursos.<sup>60,101,104,105</sup>

Si bien el estudio de Van Roon *et al.*<sup>101</sup> comprueba que el tiempo de espera entre la toma de la muestra y su procesamiento no tienen influencia en la tasa de sensibilidad, otros ensayos sugieren que al producirse una degradación de la hemoglobina con el retraso del procesamiento, la sensibilidad disminuye.<sup>60,106</sup> En estos datos se basa la recomendación de procesar las muestras dentro de los siete días posteriores a la toma.

También, estudios *in vitro* señalan que la temperatura ambiente por encima de 20° C puede afectar la tasa de positividad del test, por degradación de la hemoglobina.<sup>107,108</sup> Esta observación se confirma con los datos de varios programas de tamizaje que reportan que en los meses de verano se produce una significativa reducción de la positividad del test.<sup>109,110</sup> Tomando en cuenta estas observaciones, el Programa Nacional de tamizaje de CCR en Australia no envía invitaciones a la población para realizar los test inmunoquímicos en los meses de verano.<sup>111</sup> Otros estudios, también reportan factores adicionales que pueden modificar la tasa de positividad del test de SOMFi, como por ejemplo el uso de antiagregantes plaquetarios que podrían incrementar la tasa de positividad.<sup>38,112</sup>

Se ha sugerido en diferentes ensayos que el tamizaje de CCR mediante SOMFi sería más eficaz que otras estrategias de pesquisa, especialmente por la mayor aceptación y una mejor optimización del uso de los recursos. Dos estudios han demostrado que la

SOMFi es mejor aceptada que la sigmoideoscopia flexible o la colonoscopia, y por otra parte, tiene ventajas para el tamizaje masivo sobre la colonoscopia en relación a los recursos necesarios y las potenciales complicaciones relacionadas.<sup>67,113,114</sup>

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en España (Colon Prev) se observó que un tamizaje de una sola vez mediante SOMFi fue equivalente a la colonoscopia en la detección de CCR en población de riesgo medio, en términos de rendimiento diagnóstico, tasa de detección y estadificación del tumor, pero la colonoscopia fue superior al SOMFi en la detección de adenomas no avanzados y avanzados.<sup>113</sup>

La superioridad de la colonoscopia para la detección de lesiones avanzadas observadas en el estudio de Quintero y colaboradores muestra una ventaja potencial de esta estrategia en términos de reducir no solo la mortalidad por CCR, sino también la incidencia.<sup>113</sup>

Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que el TSOMFi detecta aproximadamente la mitad de los adenomas avanzados en una sola ronda, y considerando que esta estrategia basa su rendimiento en la repetición periódica de la prueba cada uno o dos años, es factible que la ventaja de la colonoscopia se reduzca en el análisis a largo plazo.<sup>41</sup>

Otro dato que surge del estudio español es que la estrategia mediante TSOMFi fue mejor aceptada que la colonoscopia y se observaron menor número de complicaciones. Esto se debe a que en un programa de cribado con SOMFi se requieren menos colonoscopias y las complicaciones de un programa de tamizaje, generalmente se producen en las colonoscopias terapéuticas, después de la polipectomía. En un programa de cribado con SOMFi de alta calidad, bien organizado, los riesgos y efectos adversos son limitados.<sup>113</sup>

Un estudio sobre el rendimiento de la pesquisa del CCR luego de varias rondas en un programa organizado con SOMFi anual fue recientemente publicado por Jensen y colaboradores.<sup>115</sup> En dicho estudio de cohorte, retrospectivo, 323.349 miembros de un plan de salud con edades entre 50 y 70 años que habían completado la primera ronda, fueron seguidos durante un máximo de 4 rondas de tamizaje son SOMFi. Sobre un total de 670.841 pacientes inicialmente invitados para el cribado, el 48.2% completó la primera ronda; de los elegibles, la participación posterior fue de 75.3%, 83.4%, y 86.1% en la rondas 2 a

TABLA 3: ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL TEST DE SOMFI DE TIPO CUANTITATIVO (CON O SIN PRUEBA DE ADN EN HECES) USANDO COMO PATRÓN DE REFERENCIA A LA COLONOSCOPIA.

| Estudio                                   | Calidad | Tamaño de la cohorte | Nombre de la prueba        | Corte, $\mu$ Hb/g heces | Número de las muestras de heces por persona | CCR   |                         |                          | Adenomas avanzados      |                          |
|---|---------|----------------------|----------------------------|-------------------------|---|-------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
|   |         |                      |                            |                         |   | CCR % | Sensibilidad % (95% CI) | Especificidad % (95% CI) | Sensibilidad % (95% CI) | Especificidad % (95% CI) |
| Prueba SOM Fi cuantitativa                |         |                      |                            |                         |   |       |                         |                          |                         |                          |
| Hernandez et al. <sup>81</sup> 2014       | Bueno   | 779                  | OC FIT-CHEK                | 10                      | 1   | 0.6   | 100 (61-100)            | 92 (90-94)               | NR                      | NR                       |
|   |         |                      |                            | 20                      | 1   |       | 100 (61-100)            | 94 (92-95)               | NR                      | NR                       |
|   |         |                      |                            | 10                      | 2   |       | 100 (61-100)            | 88 (85-90)               | NR                      | NR                       |
|   |         |                      |                            | 20                      | 2   |       | 100 (61-100)            | 90 (88-92)               | NR                      | NR                       |
| Imperiale et al. <sup>74</sup> 2014       | Regular | 9989                 | OC FIT-CHEK                | 20                      | 1   | 0.65  | 74 (62-83)              | 93 (93-94)               | 24 (21-27)              | 95 (94-95)               |
|   |         |                      |                            | NA                      | 1   |       | 92 (84-97)              | 84 (84-85)               | 42 (39-46)              | 87 (86-87)               |
| Lee et al. <sup>104</sup> 2014            | Bueno   | NR                   | Hemo Tech NS-Plus C system | 6.3                     | NR  | NR    | 86 (57-98)              | 94 (93-95)               | NR                      | NR                       |
| Brenner y Tao. <sup>69</sup> 2013         | Bueno   | 2220                 | OC FIT-CHEK                | 20                      | 1   | 0.67  | 73 (48-90)              | 96 (95-96)               | 22 (17-28)              | 97 (97-98)               |
|   |         | 2220                 | RIDASCREEN Hb              | 2                       | 1   |       | 60 (35-81)              | 95 (94-96)               | 21 (16-27)              | 97 (96-98)               |
|   |         | 2235                 | RIDASCREEN Hb-Hp           | 2                       | 1   |       | 53 (29-76)              | 95 (94-96)               | 18 (13-24)              | 97 (96-98)               |
| de Wijkerslooth et al. <sup>72</sup> 2012 | Bueno   | 1256                 | OC FIT-CHEK                | 10                      | 1   | 0.64  | 88 (55-99)              | 91 (89-92)               | 34 (26-43)              | 93 (92-95)               |
|   |         |                      |                            | 20                      | 1   |       | 75 (41-94)              | 95 (93-96)               | 28 (20-37)              | 97 (96-98)               |
| Park et al. <sup>79</sup> 2010            | Regular | 770                  | OC FIT-CHEK                | 10                      | 3   | 1.7   | 92 (69-99)              | 87 (85-89)               | 44 (32-57)              | 89,8 (87,4-91,9)         |
|   |         | 757                  |                            | 20                      | 3   |       | 92,3 (69,3-99,2)        | 90,1 (87,8-92,1)         | 33,9 (22,8-46,5)        | 92,1 (89,9-94,0)         |
| Graser et al. <sup>73</sup> 2009          | Bueno   | 285                  | FOB Gold                   | NR                      | 2   | 0.33  | 100 (14,7-100)          | NR                       | 29,2 (14,1-48,9)        | 85,8 (81,1-89,6)         |
| Mori-kawa et al. <sup>76</sup> 2005       | Regular | 21805                | Magstream/HemeSelect       | 100-200                 | 1   | 0.4   | 65,8 (54,9-75,6)        | 94,6 (94,3-94,9)         | NR                      | NR                       |
| Sohn et al. <sup>90</sup> 2005            | Regular | 3794                 | OC Hemodia                 | 20                      | 1   | 0.3   | 25                      | NR                       | 6                       | NR                       |

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

4, respectivamente. La participación fue superior en mayores de 65 años que en el grupo entre 50 y 64 años (77.5% vs. 60.3%).

La tasa de positividad de la SOMFi fue del 5% en la primera ronda, 3.9%, 3.7% y 4.3 % en las rondas subsiguientes y los valores predictivos positivos para adenoma y CCR fueron más altos en la ronda 1 (51,5% y 3,4% respectivamente). En general, el test de SOMFi programático detectó el 80,4% de los pacientes con CRC, el 84,5% en la ronda 1 y 73,4% a 78,0% en las rondas posteriores.

Los autores concluyen que el tamizaje anual con SOMFi se asoció con una alta sensibilidad para detectar CCR, con una alta adherencia al intervalo anual entre los participantes iniciales indicando que este tamizaje programático es factible y eficaz para pesquisa poblacional del CCR.<sup>115</sup>

La prueba de SOMFi es más costosa que la de guayaco, pero tiene el potencial de ahorro por el menor número de colonoscopías necesarias y los estudios muestran que es más costo-efectiva por su mayor tasa de participación, mayor sensibilidad y valor predictivo positivo.<sup>89,116,117</sup>

Hay consenso general que el test inmunoquímico debe reemplazar al guayaco en un programa de pesquisa del cáncer colorrectal basado en sangre oculta en materia fecal.<sup>88,89,118</sup>

Cuando se piensa en implementar un programa de tamizaje con el test de SOMFi, se puede flexibilizar o regular el desempeño programático de varias maneras: modificando el intervalo entre estudios (anual, bienal o trienal), el número de determinaciones (una o dos) y en el caso del test cuantitativo regulando el punto de corte de sangrado detectable.<sup>38</sup> Esto permite equilibrar la detección del programa con la disponibilidad de recursos de diagnóstico endoscópico y tratamiento. Un Panel de Consenso Europeo (European Group on Tumour Markers) recomendó el uso de SOMFi cuantitativo con análisis automatizado, punto de corte ajustado y análisis de alto rendimiento como test fecal de elección para centros que inicien programas de pesquisa del cáncer colorrectal con test de sangre oculta.<sup>119</sup>

### Test de ADN en materia fecal

Esta prueba se basa en la detección de alteraciones del ADN en células exfoliadas en la materia fecal en personas con lesiones pre-neoplásicas o cáncer colorrectal que permiten diferenciarlas del ADN normal de sujetos sanos.

La identificación de las mutaciones clave que se producen durante las primeras etapas del cáncer colorrectal (en K-Ras, APC y p53), así como los cambios epigenéticos ha guiado el desarrollo de pruebas de detección clínicamente relevantes.<sup>120</sup>

Los cambios genéticos moleculares del ADN que están asociados con el desarrollo de los adenomas y el cáncer colorrectal han sido bien caracterizados, y la heterogeneidad genética que muestra el CCR motiva la búsqueda de más de un marcador o incluso un panel de los mismos para mejorar la sensibilidad.<sup>121-123</sup>

Las mutaciones en el K-ras se encuentran en el 13%- 95% de los pacientes con CCR y es una de las mutaciones iniciales de la carcinogénesis colorrectal.<sup>124</sup>

Mutaciones del gen APC conducen a la poliposis adenomatosa familiar y es una de las mutaciones iniciales en la secuencia adenoma carcinoma y otro gen supresor el p53, se encuentra mutado o suprimido en 30%-60% de los CCR.<sup>125,126</sup>

La inestabilidad en microsatélites (MSI) es una condición que se produce por mutaciones en los genes reparadores de los errores de replicación del ADN (MMR) que generan alteraciones en las repeticiones en tándem de secuencias cortas de nucleótidos, los microsatélites y se presenta en el 15% de los CCR esporádicos.<sup>127</sup>

La hipermetilación de genes promotores es una mecanismo que puede promover la carcinogénesis y varios estudios preclínicos han identificado genes hipermetilados en muestras de heces de pacientes con CCR.<sup>127</sup>

Se han desarrollado técnicas avanzadas para detectar varias de estas mutaciones de genes en células desprendidas en las heces. Los primeros estudios que evaluaron el uso de test de ADN en materia fecal demostraron una sensibilidad poco satisfactoria para la detección de neoplasias colorrectales, especialmente adenomas avanzados.<sup>128-132</sup>

Imperiale y colaboradores<sup>130</sup> efectuaron un estudio prospectivo en personas asintomáticas que recibieron colonoscopia, a las cuales se les efectuó sangre oculta en heces (Hemoccult II), y las pruebas de ADN en heces con un panel de marcadores de 21 mutaciones. Entre los 4.404 pacientes incluidos, el panel de ADN tuvo una sensibilidad para CCR de 51,6% (para todas las etapas del CCR) frente a 12,9% para Hemoccult II, mientras que los falsos positivos fueron del 5,6% y 4,8%, respectivamente.<sup>130</sup>

Un estudio de Ahlquist *et al.*<sup>133</sup> comparó dos test de

ADN en heces (uno con marcadores no utilizados en la prueba comercial) con las pruebas de guayaco de mayor sensibilidad y la colonoscopia.

La sensibilidad del test comercial fue menor en este estudio que en el estudio anterior y no fue mejor que Hemoccult SENSA (20% y 21%, respectivamente) para la detección de adenomas avanzados y CCR temprano. La sensibilidad para el panel de ADN en heces de segunda generación fue mejor (46% en comparación con el 24% de Hemoccult SENSA); sin embargo, también fue positiva en un 16% de los pacientes con una colonoscopia negativa.<sup>133</sup>

En los últimos años, importantes avances técnicos como la introducción de mejores buffers estabilizadores, la inclusión de más marcadores y métodos de análisis más sensibles han dado lugar a una mayor sensibilidad para la detección de cáncer y lesiones precancerosas.<sup>41</sup>

Recientemente, se publicaron los resultados del mayor ensayo prospectivo multicéntrico aleatorizado para evaluar la utilidad del ADN fecal en la detección de CCR.<sup>74</sup> En este estudio, una nueva prueba de ADN en heces de panel múltiple (Cologuard®, Exact Sciences, Madison, WI, EE. UU.), que incluye mutaciones KRAS, NDRG4 aberrante y metilación BMP3, y  $\beta$ -actina, se compararon con SOMFi para la detección de CCR y lesiones precancerosas avanzadas. De los 9.989 participantes evaluados, 65 (0,7%) presentaron CCR y 757 (7,6%) lesiones precancerosas avanzadas (adenomas o serratos sésiles) en la colonoscopia.<sup>74</sup>

La sensibilidad para detectar el CCR fue del 92,3% con la prueba de ADN y el 73,8% con SOMFi ( $p = 0,002$ ), mientras que para lesiones pre malignas avanzadas fueron 42,4% y 23,8%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La tasa de detección de pólipos serratos sésiles mayores a 10 mm fue del 42,4% con la prueba del ADN y el 5,1% con SOMFi ( $p < 0,001$ ). La especificidad de las pruebas de ADN y SOMFi fueron 89,8% y 96,4%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).<sup>74,134</sup>

Los resultados de este estudio muestran que las pruebas de ADN en heces con panel múltiple detecta más lesiones neoplásicas que el test de SOMFi a costa de menor especificidad, aunque no se evaluaron los resultados comparados con la repetición del test de SOMFi en el tiempo. Un número mucho mayor de participantes ( $n = 689$ ) fueron excluidos por dificultades con el test de ADN comparados con SOMFi ( $n = 34$ ).<sup>74,135</sup>

Dos de las dificultades técnicas que pueden cons-

tituir una barrera en la aceptación del test de ADN para las personas participantes del tamizaje son el volumen de la muestra y su envío.<sup>136,137</sup>

No se han realizado estudios poblacionales que hayan evaluado la reducción de la mortalidad e incidencia de CCR de las pruebas de ADN en heces a pesar de lo cual la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos recientemente aprobó el Cologuard® (Exact Sciences Corporation, Madison, WI, Estados Unidos), test de ADN de panel múltiple en heces como un alternativa en el cribado del CCR.<sup>40,138</sup>

Aunque la FDA recomendó un intervalo de tres años e incluyó la prueba en la cobertura del Medicare, no hay datos directos de estudios idóneos que apoyen este intervalo, por lo cual, se esperan ensayos para poder resolver esta importante cuestión y evaluaciones comparativas con otras estrategias.<sup>137,139,140</sup>

Una cuestión importante que debe abordarse antes de la aplicación generalizada de las pruebas de ADN en heces es lo relativo a los costos.<sup>40</sup> La costo-efectividad parece ser una importante desventaja en las pruebas de ADN fecales, ya que tanto en los estudios iniciales como en los más recientes, basados principalmente en un modelo de Markov, se ha llegado a la conclusión de que el ADN fecal es rentable solamente cuando se compara con ningún tamizaje, pero es esencialmente inferior con la mayoría de las otras opciones de cribado disponibles, incluyendo sangre oculta en heces y la colonoscopia.<sup>141,142</sup>

Un análisis de costo-efectividad realizado en los Estados Unidos encontró que la prueba de ADN fecal puede ser rentable a un precio significativamente más bajo o con los costos actuales si genera un incremento de la participación de la población de más del 50% en comparación con las otras opciones de detección.<sup>143</sup>

Algunos estudios señalan que puede ser necesario reducir el número de marcadores de ADN para hacer que su uso clínico sea más razonable.<sup>137,139,144</sup>

Hacen falta evaluaciones sistemáticas prospectivas de las pruebas fecales de ADN en una población de cribado bien definida, a gran escala, con la recolección de muestras estándar, con un procesamiento y almacenamiento determinados y con seguimiento endoscópico además de analizar la repetición de los test.<sup>145</sup>

Otro parámetro que amerita evaluación prospectiva es la significación clínica de los resultados del test de ADN positivo en pacientes con colonoscopia ne-

gativa.<sup>139</sup>

Los daños de las pruebas basadas en las heces se producen como resultado principalmente de los efectos adversos asociados con la colonoscopia de seguimiento. Como la especificidad del test de ADN en materia fecal es inferior a la de SOMFi solo se producen un mayor número de resultados falsos positivos que implican un mayor número de colonoscopías de seguimiento. Tampoco existen datos empíricos sobre el apropiado seguimiento para un resultado de la prueba combinada FIT-ADN anormal seguida de una colonoscopia negativa; existe la posibilidad de una vigilancia excesivamente intensiva debido a las preocupaciones del médico y el paciente acerca de las implicancias del componente genético de la prueba.<sup>50,74</sup>

## EXÁMENES ESTRUCTURALES DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL

### Colon por enema con doble contraste de bario (CEDC)

Esta prueba radiológica no invasiva proporciona una evaluación completa del intestino grueso con una sensibilidad y especificidad para pólipos de cualquier tamaño de 38% y 86%, respectivamente.<sup>146</sup>

Como parte del National Polyp Study, se compararon el examen colonoscópico y el colon por enema de bario en exámenes de vigilancia con datos apareados de personas que se habían sometido a una polipsectomía colonoscópica previa.<sup>146</sup> La proporción de exámenes en los que se detectaron pólipos adenomatosos por medio del CEDC se relacionó con el tamaño del adenoma ( $P = 0,009$ ); la tasa fue de 32% para lesiones de hasta 5 mm, 53% para los adenomas entre 6 a 10 mm y 48% en los adenomas de más de 10 mm.<sup>146</sup> Un estudio comparativo de enema de bario con colonografía por TC y colonoscopia mostró que CEDC tiene la más baja sensibilidad (41%) para lesiones de  $\geq 6$  mm y una sensibilidad de 41% y especificidad del 90% para las lesiones  $\geq 10$  mm.<sup>147</sup>

Los resultados son consistentes con los de un meta-análisis comparando el rendimiento del CEDC con la colonografía por TC, mostrando a la CTC más sensible y más específica que el enema de bario tanto para pólipos de  $\geq 10$  mm como para pólipos de 6-9 mm en poblaciones de riesgo medio y alto.<sup>148</sup>

No hay estudios que evalúen la eficacia del CEDC en la disminución de la mortalidad por CCR. El uso del CEDC ha ido disminuyendo con la utilización cada vez mayor de procedimientos endoscópicos y la

aparición de la colonografía por tomografía.<sup>1</sup>

El colon por enema con doble contraste puede ser una alternativa de interés solo en aquellos lugares donde los recursos sean muy limitados para realizar colonoscopías y el estudio se realice con una técnica de calidad.<sup>19</sup>

Una indicación posible del colon por enema doble contraste es el estudio complementario del colon proximal, en caso de una colonoscopia incompleta, aunque, si está disponible, debe utilizarse la colonografía por tomografía computarizada, cuyo rendimiento diagnóstico es claramente superior.

### Sigmoideoscopia flexible (SF)

El sigmoideoscopio flexible permite un examen completo del colon distal con una tolerancia mejor para el paciente que su antecesor, el rectosigmoideoscopio rígido.

La preparación del paciente para la sigmoideoscopia es más simple que la de la colonoscopia o colonografía por TC. El procedimiento se puede realizar sin sedación y además puede ser efectuado por médicos de atención primaria e incluso asistentes médicos que lleguen a dominar la técnica con un entrenamiento adecuado.<sup>149</sup>

El rectosigmoideoscopio rígido puede descubrir el 25% de los pólipos colorrectales, mientras el sigmoideoscopio flexible (SF) de 60 cm permite detectar hasta el 65% de los mismos.

Un estudio de Liberman y Weiss<sup>150</sup> demostró que el 66% de las lesiones avanzadas de colon en los hombres podrían ser detectadas con la sigmoideoscopia.

Parecería que las mujeres son más propensas a presentar lesiones colónicas proximales (cáncer o pólipos) como muestra un estudio donde solo el 35 % de las lesiones avanzadas detectadas en mujeres se identificaron con la sigmoideoscopia flexible sola.<sup>151</sup>

La aparición de un adenoma en la SF puede justificar la realización de una colonoscopia para detectar probables lesiones en el colon proximal, y esta probabilidad ha sido relacionada con las características histológicas de la lesión distal (adenoma túbulo-velloso o con displasia de alto grado) y con el tamaño del adenoma, aunque esta circunstancia es una indicación más controvertida.<sup>152-154</sup>

La prevalencia de neoplasia proximal avanzada aumenta en pacientes con un adenoma vellosos o túbulo-vellosos distal, en mayores 65 años, en personas con antecedentes familiares positivos de CCR y con adenomas distales múltiples.<sup>155</sup> Muchas de las lesiones

proximales son polipoideas, planas o planas deprimidas, que parecen ser más prevalentes de lo que se postuló con anterioridad.<sup>156</sup>

En un estudio en 3.121 veteranos en Estados Unidos (edad media: 63 años) a los cuales se les efectuó una colonoscopia, una neoplasia avanzada proximal (definida como un adenoma mayor a 10 mm, un adenoma vellosos, un adenoma con displasia de alto grado) se identificó en el 10,5% de los individuos.<sup>157</sup> Entre los pacientes sin adenomas distales al ángulo esplénico, el 2,7% presentaba una neoplasia avanzada proximal. Los pacientes con adenomas grandes ( $\geq 10,0$  mm) o adenomas pequeños ( $< 10,0$  mm) en el colon distal eran más propensos a tener una neoplasia avanzada proximal que aquellos pacientes sin adenomas distales (OR, 3,4; IC del 90%, 1,8-6,5 y OR, 2,6; IC del 90%, 1,7-4,1, respectivamente). La mitad de los pacientes que tienen neoplasia proximal avanzada, sin embargo, no tenía adenomas distales.<sup>157</sup>

En un estudio de 1.994 adultos (de 50 años o mayores) que se sometieron a una colonoscopia como parte de un programa patrocinado por un empleador, 5,6% tenían neoplasias avanzadas.<sup>154</sup> Cuarenta y seis por ciento de las personas con neoplasias proximales avanzadas no tenían pólipos distales (hiperplásicos o adenomas).

Si el cribado mediante colonoscopia se realiza solo en los pacientes con pólipos distales, no serán detectados alrededor de la mitad de los casos de neoplasia proximal avanzada.<sup>154</sup>

La historia natural de la neoplasia avanzada no se conoce, por lo que su importancia como resultado en los estudios de pesquisa no es clara. Esta circunstancia ha dado lugar a una gran variabilidad en la indicación de una colonoscopia complementaria basada en los hallazgos en la SF. En un ensayo en Reino Unido,<sup>158, 159</sup> los criterios para indicar una colonoscopia complementaria incluyeron: un adenoma distal  $\geq 10$  mm, un adenoma con componente vellosos o displasia de alto grado, tres o más adenomas distales o CCR. En el ensayo SCORE,<sup>160</sup> el tamaño limitante para un adenoma distal fue de 5 mm y en el ensayo NORCCAP<sup>161,162</sup> cualquier adenoma era indicativo para su remisión a una colonoscopia complementaria. En un análisis de simulación de rendimiento de la SF de acuerdo a los criterios de selección empleados por los diferentes ensayos para referir a una colonoscopia complementaria de acuerdo a los hallazgos distales, el número de individuos que cumplían los criterios de NORCCAP y SCORE fueron el triple y el

doble, respectivamente, de los que cumplían los criterios del ensayo de Reino Unido.<sup>163</sup> Además, mientras que los criterios de NORCAP alcanzan la más alta tasa de detección general de neoplasia avanzada asociada con la más alta sensibilidad para detectar neoplasias avanzadas proximales, el conjunto de requisitos expuestos en el ensayo del Reino Unido logró la mayor especificidad y menor número de individuos referidos para colonoscopia.<sup>163</sup>

La sigmoideoscopia flexible ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por CCR en los cuatro ECA de gran tamaño (n = 458 002) que evaluaron la efectividad de 1 o 2 rondas de SF en adultos con riesgo promedio de entre 50 a 74 años<sup>50,158-160,162,164,166</sup> (tabla 4).

La adhesión a la SF en estos ensayos varió de 58% a 84%, y las tasas de colonoscopia diagnóstica variaron de 5% a 33% debido a las diferencias en los criterios de derivación.<sup>50</sup> En base al análisis por intención de tratar la SF se asoció con una menor mortalidad específica por CCR en comparación con ningún cribado con 11 a 12 años de seguimiento (tasa de incidencia, 0,73; IC del 95%, 0,66-0,82). Sin embargo, el beneficio de la reducción de la mortalidad se limitó al CCR distal (tasa de incidencia, 0,63; IC del 95%, 0,49-0,84).<sup>50</sup> En un ensayo, realizado en Noruega, la mitad de los participantes asignados al azar a SF también recibió una única prueba de SOMFi; el grupo SF-más-SOMFi tuvo menor mortalidad por CCR que el grupo con SF sola (RR: 0,62; IC del 95%, 0,42-0,90).<sup>162</sup>

En el ensayo de Schoen y colaboradores<sup>164</sup> la pesquisa con sigmoideoscopia flexible se asoció con una reducción del 21% en la incidencia de CCR (RR, 0,79; CI 95%, 0,72-0,85), tanto en el colon distal (RR, 0,71; 95% CI, 0,64-0,80) como en el colon proximal (RR, 0,86; IC del 95%, 0,76-0,97) y una reducción del 26% en la mortalidad específica por CCR (RR, 0,74; IC del 95%, 0,63-0,87), en individuos con tumores localizados en el colon distal.

En el ensayo SCORE<sup>160</sup> el rendimiento de una sigmoideoscopia sola en torno a los 60 años se asoció con una reducción del 18% en la incidencia de CCR (RR, 0,82; 95% CI, 0,69-0,96), mientras que la tasa de mortalidad no se redujo significativamente (RR, 0,78; IC del 95%, 0,56-1,08) en comparación con el grupo control en el análisis por intención de tratar. En el análisis por protocolo, tanto la incidencia de CCR (RR, 0,69; IC del 95% 0,56-0,86) como la mortalidad (RR, 0,62 IC del 95% 0,40-0,96) se re-

dujeron significativamente entre los participantes del tamizaje.<sup>160</sup>

En el estudio realizado en Reino Unido<sup>158,159</sup> la incidencia de CCR se redujo en un 23% (RR, 0,77; IC del 95%, 0,70-0,84) y la mortalidad en un 31% (RR, 0,69; IC del 95%, 0,59-0,82) con una única sigmoidoscopia flexible. En el análisis por protocolo, la incidencia de CCR en las personas participantes se redujo en un 33% (RR, 0,67; 95% CI, 0,60- 0,76) y la mortalidad en un 43% (RR, 0,57; IC del 95%, 0,45-0,72).

Por último, en el ensayo NORCCAP,<sup>162</sup> la incidencia de CCR se redujo en un 20% RR, 0,80; IC del 95%, 0,70-0,92), y la mortalidad por CCR en 27% (RR, 0,73; IC del 95%, 0,56-0,94).

Los resultados de los estudios precedentes con la

SF se resumieron en dos revisiones sistemáticas.<sup>167,168</sup>

Con la SF como pesquisa, hubo una reducción relativa de 28% en la mortalidad por CCR (RR, 0,72; IC 95%, 0,65-0,80), una reducción relativa en la incidencia de CCR de 18% (RR, 0,82; IC 95%, 0,73-0,91), y una reducción relativa de 33% en la incidencia de CCR del lado izquierdo (RR, 0,67; IC 95%, 0,59-0,76). No hubo efecto en cuanto a la mortalidad por todas las causas.

La SF, aunque demostró reducción de la incidencia y mortalidad específica por CCR, ha sido criticada por su menor capacidad para diagnosticar lesiones avanzadas proximales en comparación con la colonoscopia. En el análisis de Castells y colaboradores,<sup>163</sup> la estrategia de simulación basada en sigmoidoscopia detectó un 35 a 43% menos de indi-

TABLA 4: EFECTIVIDAD DEL CRIBADO CON SIGMOIDEOSCOPIA FLEXIBLE PARA REDUCIR LA MORTALIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL (ESTUDIOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS).

| Herramienta de cribado y referencia | Calidad | País           | Rango de edad de los pacientes (años) | Número de participantes                | Número de rondas de cribado | Intervalo de cribado (años) | Período de seguimiento (años)c | Tasa de colonoscopia | Mortalidad del CRC, RR (95% CI) |
|-------------------------------------|---------|----------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| NORCCAP, <sup>162</sup> 2014        | Regular | Noruega        | 50-64                                 | Intervención: 20572<br>Control: 78220  | 1                           | NA                          | 11.0                           | 20.40%               | 0.80 (0.62-1.04)<br>(Â)         |
| PLCO, <sup>164,166</sup> 2012       | Regular | Estados Unidos | 55-74                                 | Intervención: 77445<br>Control: 77455  | 2                           | 03-may                      | 12.1                           | 32.90%               | 0.74 (0.63-0.87)                |
| SCORE, <sup>160,165</sup> 2011      | Regular | Italia         | 55-64                                 | Intervención: 17136<br>Control: 17136  | 1                           | NA                          | 11.4                           | 8.60%                | 0.78 (0.56-1.08)                |
| UKFSST, <sup>158,159</sup> 2010     | Regular | Reino Unido    | 55-64                                 | Intervención: 57099<br>Control: 112939 | 1                           | NA                          | 11.2                           | 5.20%                | 0.69 (0.59-0.80)                |

Abreviaturas: NORCCAP, Norwegian Colorectal Cancer Prevention; PLCO, Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; SCORE, Screening for Colon Rectum; UKFSST, UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial; CCR, cáncer colorrectal; NA, no aplicable; NR, no reportado; ECA, ensayo clínico aleatorio; RR, riesgo relativo.

(Â) NORCCAP informó estadísticamente una significativa disminución en la mortalidad del CCR para el grupo de cribado vs el control (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.56-0.94; P=,02).

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

viduos con neoplasias avanzadas que la colonoscopia, con una sensibilidad para la detección de estas lesiones proximales de 22-37%, cifra similar a la reportada por estudios anteriores.<sup>154,157,160,162</sup>

A pesar de los notables resultados de los ensayos prospectivos con la SF en Estados Unidos y Europa en la reducción de la incidencia y mortalidad del CCR, esta estrategia de tamizaje es muy poco utilizada en Estados Unidos, y esto tendría al menos tres causas principales: en primer lugar, la insuficiente detección de lesiones avanzadas proximales en pacientes tamizados mediante este método; en segundo término, la cobertura de los sistemas de salud de la colonoscopia con la recomendación del Colegio Americano de Gastroenterólogos como el estudio preferido; y finalmente, la presunción de la mayor prevalencia de lesiones polipoideas planas y de adenomas serratos sésiles de frecuente localización en el colon proximal y que presentan una progresión al cáncer más acelerada.<sup>169</sup>

Los dieciocho estudios que informaron las complicaciones con la SF fueron realizados en población de riesgo habitual.<sup>50</sup> Tomando los resultados de 16 estudios<sup>158,164,165,170-182</sup> (n = 329.698), las perforaciones con la SF en la pesquisa del CCR en población de riesgo promedio fueron relativamente poco comunes: la estimación agrupada fue de 1 en 10.000 procedimientos (95 % IC, 0,4-1,4 en 10.000).<sup>50</sup>

En 10 estudios<sup>158,165,171-174,176,179,180,183</sup> (n = 137.987) se observa que los episodios de sangrado grave por SF también fueron poco frecuentes, con una estimación combinada de 2 en 10.000 procedimientos (95% IC, 0,7 a 4 de cada 10.000)<sup>50</sup> (tablas 5 y 6). La sigmoidoscopia flexible, sin embargo, puede requerir una colonoscopia diagnóstica o terapéutica complementaria. En base a 5 estudios de pesquisa con SF, la estimación combinada de perforaciones colónicas fue de 14/ 10.000 procedimientos (IC del 95%, 9-26 en 10.000) y en base a 4 ensayos se estimaron 34 hemorragias graves por 10.000 (IC del 95%, 5-63 en 10.000).<sup>50</sup>

En los programas bien organizados, de alta calidad de pesquisa con sigmoidoscopia flexible, el riesgo de complicaciones graves debería ser de alrededor de 0-0,03% para sigmoidoscopias y el 0,3-0,5% para las colonoscopias complementarias.<sup>184</sup>

### Combinación de prueba de sangre oculta en la materia fecal y sigmoidoscopia flexible

La combinación de la prueba de sangre oculta en la

TABLA 5: COMPLICACIONES PERFORATIVAS EN LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL CON SIGMOIDEOSCOPIA FLEXIBLE.

| Fuente                                   | Número de perforaciones | Número de procedimientos | Tasa de eventos por 10.000 procedimientos (95% CI) |
|--|-------------------------|--------------------------|--|
| <b>Estudios prospectivos</b>             |                         |                          |  |
| Schoen <i>et al.</i> <sup>164</sup> 2012 | 3                       | 67071                    | 0,45 (0,14 - 1,39)                                 |
| Senore <i>et al.</i> <sup>177</sup> 2011 | 0                       | 1502                     | 3,33 (0,21 - 52,95)                                |
| Verne <i>et al.</i> <sup>172</sup> 1998  | 0                       | 1116                     | 4,48 (0,28 - 71,13)                                |
| <b>Estudios retrospectivos</b>           |                         |                          |  |
| Kim <i>et al.</i> <sup>175</sup> 2013    | 1                       | 20653                    | 0,48 (0,07 - 3,44)                                 |
| Tam y Abbas <sup>178</sup> 2013          | 1                       | 46158                    | 0,22 (0,03 - 1,54)                                 |
| Viiala <i>et al.</i> <sup>179</sup> 2007 | 0                       | 3402                     | 1,47 (0,09 - 23,44)                                |
| Jain <i>et al.</i> <sup>174</sup> 2002   | 0                       | 5017                     | 1,00 (0,06 - 15,91)                                |
| Levin <i>et al.</i> <sup>176</sup> 2002  | 2                       | 109534                   | 0,18 (0,05 - 0,73)                                 |

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

materia fecal y sigmoidoscopia podría aumentar la detección de lesiones en el colon derecho, en comparación con la sigmoidoscopia sola. La sigmoidoscopia detecta lesiones en el colon izquierdo directamente y solo descubre lesiones en el colon derecho de modo indirecto, cuando un hallazgo distal, definido de varias maneras, como ya se expresó anteriormente, se utiliza para indicar el examen colonoscópico complementario.

Cuatro estudios informaron sobre el rendimiento diagnóstico de una combinación de sigmoidoscopia una sola vez y una SOMF solo una vez, en comparación con SOMF o sigmoidoscopia solos.<sup>150,170,182,185</sup>

El rendimiento de la combinación de sigmoidoscopia más SOMF una única vez fue significativamente mayor que el de una SOMF una única vez, pero no mayor que el de una sigmoidoscopia una única vez.

En un estudio de 21.794 personas asintomáticas (72% eran hombres), que se sometieron tanto a una colonoscopia como a una prueba inmunoquímica fecal, se comparó la detección de cánceres del lado derecho generados por resultados de prueba diferen-

tes.<sup>186</sup> La SOMFi sola tuvo una sensibilidad de 58,3% y una especificidad de 94,5% para el diagnóstico de cáncer proximal. La SOMFi más la presencia de neoplasia avanzada en el colon rectosigmoideo tuvo una sensibilidad de 62,5% y una especificidad de 93%.<sup>186</sup> De este modo, el agregado de sigmoideoscopia a la SOMFi en este estudio no mejoró de forma sustancial la detección de los cánceres del colon derecho, en comparación con la prueba inmunoquímica sola.

En el estudio NORCCAP,<sup>182</sup> evaluando un examen de detección realizado una sola vez, se asignó al azar a 20.780 hombres y mujeres de 50 a 64 años a una SF sola o una combinación de SF y SOMF con FlexSure FOBT. Una SF con resultado positivo se definió como la presencia de cualquier neoplasia o pólipo de

TABLA 6: COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS GRAVES EN LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL CON SIGMOIDEOSCOPIA FLEXIBLE.

| Fuente                                      | Número de episodios de sangrados mayores | Número de procedimientos | Tasa de eventos por 10.000 procedimientos (95% IC) |
|---|--|--------------------------|--|
| <b>Estudios prospectivos</b>                |  |                          |  |
| Atkin <i>et al.</i> <sup>158</sup> 2002     | 12                                       | 40332                    | 2,98 (1,69 - 5,24)                                 |
| Segnan <i>et al.</i> <sup>165</sup> 2002    | 0  | 9911                     | 0,50 (0,03 - 8,06)                                 |
| Hoff <i>et al.</i> <sup>173</sup> 2001      | 0  | 355                      | 14,04 (0,88 - 220,33)                              |
| Rasmussen <i>et al.</i> <sup>171</sup> 1999 | 0  | 2235                     | 2,24 (0,14 - 35,64)                                |
| Wallace <i>et al.</i> <sup>180</sup> 1999   | 0  | 3701                     | 1,35 (0,08 - 21,55)                                |
| Verne <i>et al.</i> <sup>172</sup> 1998     | 0  | 1116                     | 4,48 (0,28 - 71,13)                                |
| Brevinge <i>et al.</i> <sup>183</sup> 1997  | 1  | 1431                     | 6,99 (0,98 - 49,43)                                |
| <b>Estudios retrospectivos</b>              |  |                          |  |
| Viiala <i>et al.</i> <sup>179</sup> 2007    | 0  | 3402                     | 1,47 (0,09 - 23,44)                                |
| Jain <i>et al.</i> <sup>174</sup> 2002      | 0  | 5017                     | 1,00 (0,06 - 15,91)                                |
| Levin <i>et al.</i> <sup>176</sup> 2002     | 2  | 109534                   | 0,18 (0,05 - 0,73)                                 |

Fuente: elaboración propia en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

por lo menos 10 mm. Una SF o una SOMF con resultados positivos se complementó con una colonoscopia. La participación en este estudio fue del 65%. Se detectaron 41 casos de CCR (0,3% de los individuos que se sometieron a exámenes de detección), adenomas en el 17% y adenomas de alto riesgo en el 4,2%. No hubo ninguna diferencia en el resultado del diagnóstico de CCR o adenoma de alto riesgo entre el grupo de SF sola y el grupo que se sometió a SF y SOMF.<sup>182</sup>

Sin embargo, en un estudio reciente, la sigmoideoscopia flexible combinada con SOMFi se observó una reducción mayor de la tasa de mortalidad específica por cáncer colorrectal que con la sigmoideoscopia sola.<sup>162</sup>

Estudios de simulación llevados a cabo por el Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) en apoyo a las recomendaciones de tamizaje de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) también predicen consistentemente que la prueba combinada de SF más SOMFi produce más años de vida ganados y mayor reducción de la mortalidad por CCR en comparación con la sigmoideoscopia flexible sola.<sup>187</sup>

Aunque varios ECA han demostrado que la sigmoideoscopia flexible sola para la pesquisa del CCR reduce las muertes por cáncer colorrectal y que resulta mejor que la falta de pesquisa, la sigmoideoscopia flexible sola es inferior a un enfoque combinado con SOMFi.<sup>50</sup>

Estos análisis llevaron a la USPSTF a incluir entre los exámenes para la pesquisa del CCR a la SF cada 10 años combinada con un test de SOMFi anual.<sup>188</sup>

### Colonoscopia

La colonoscopia es uno de los métodos más atractivos para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal, ya que permite la visualización directa de toda la mucosa del colon para la detección de adenomas o CCR en etapas tempranas con la posibilidad de tomar biopsias y resear lesiones durante el mismo procedimiento, y es además el estudio complementario ineludible luego de hallazgos positivos en cualquiera de los otros exámenes de tamizaje.<sup>1,4,41</sup>

El Colegio Americano de Gastroenterología considera a la colonoscopia el "test preferido" de detección cuando esté disponible, aunque otros grupos de expertos la incluyen en una lista de opciones para el tamizaje del cáncer colorrectal.<sup>189</sup>

La colonoscopia juega un rol principal tanto en la

pesquisa del CCR en población de riesgo promedio como también en personas con riesgo elevado por antecedentes familiares, historia de adenomas o CCR previos.<sup>2,190</sup>

La colonoscopia no es un procedimiento simple. Requiere sedación del paciente para asegurar el confort durante el examen y permitir su total evaluación, y precisa una preparación adecuada del colon para garantizar la visualización de toda la mucosa. Además, las personas deben destinar horas previas al examen para la preparación y deben retirarse luego del estudio acompañados por otra persona, sin poder regresar directamente a sus actividades habituales. La validez del método depende de su calidad, que está relacionada con el instrumental endoscópico utilizado y esencialmente con la experiencia y formación del operador. Es además un estudio costoso y no exento de complicaciones.

La evidencia de la eficacia de la colonoscopia en la prevención y detección temprana del CCR se fundamenta, aun en la actualidad, sobre la base de datos indirectos y estudios observacionales a la espera de los resultados de los estudios aleatorizados en marcha. La mayor evidencia indirecta surge de la sensibilidad del método para detectar adenomas avanzados y cáncer colorrectal en etapa temprana.

Cuatro grandes ensayos controlados aleatorizados que evalúan la eficacia de la colonoscopia en la pesquisa del CCR para la disminución de la incidencia y a mortalidad están en curso y sus resultados definitivos estarán disponibles dentro de algunos años<sup>191,192</sup> (tabla 7).

El ensayo multinacional europeo NordICC<sup>193</sup> (Polonia, Noruega, Holanda y Suecia) iniciado en 2009 evaluará la eficacia de la colonoscopia en comparación con ningún cribado en la mortalidad por CCR.<sup>192</sup>

El estudio SCREESCO,<sup>194</sup> en Suecia, iniciado en 2014, proporcionará datos sobre la efectividad del cribado con colonoscopia, también en comparación con ningún cribado, pero agrega un tercer brazo de randomización comparando también con SOMFi bienal.

Los otros dos ensayos, CONFIRM (EE. UU.)<sup>195</sup> iniciado en 2012, y COLONPREV (España),<sup>113</sup> iniciado en 2009, evaluarán la eficacia comparativa de la colonoscopia con la prueba inmunológica fecal anual (CONFIRM) o bienal (COLONPREV).

Todos los ensayos se encuentran actualmente en marcha. Los ensayos COLONPREV y NordICC

han concluido el reclutamiento de participantes y faltan varios años para obtener los resultados, mientras que el SCREESCO sueco y el CONFIRM de EE. UU. están actualmente reclutando los participantes y necesitarán más de una década para que los resultados estén disponibles.<sup>191</sup>

Hasta la actualidad, estudios de casos y controles de base poblacional han sugerido que la colonoscopia disminuye la incidencia y la mortalidad por CCR mientras hay evidencia que una colonoscopia negativa previa reduce notablemente el riesgo de CCR.<sup>196-202</sup>

En algunos estudios se puso en duda la eficacia de la colonoscopia en la reducción de la mortalidad por CCR del lado derecho. En un estudio de casos y controles en Canadá,<sup>197</sup> la colonoscopia se asoció con una disminución de muertes por cáncer colorrectal en el lado izquierdo del colon (RR 0,33, IC 95%: 0,28-0,39), pero no en el lado derecho (RR 0,99, IC 95%: 0,86-1,14). Sin embargo, en el estudio no se distinguen las colonoscopias de pesquisa con las diagnósticas y el rendimiento de las colonoscopias realizadas por diferentes médicos que no eran gastroenterólogos o cirujanos.<sup>197,203</sup>

Los hallazgos fueron similares a un estudio de cohorte en Manitoba,<sup>204</sup> en exámenes de pesquisa, donde la mortalidad por CCR para las personas que habían realizado una colonoscopia inicial se comparó con la mortalidad en la población general y se encontró una reducción del 47% en la mortalidad por CCR en el colon izquierdo (RR 0,53, IC 95%: 0,42-9,67), pero no hubo reducción en la mortalidad por CCR proximal (RR 0,94, IC 95%: 0,77- 1,17).

No obstante, un estudio de casos y controles (1.688 casos con 1.932 controles) mostró que la colonoscopia era eficaz para disminuir la incidencia del CCR tanto del lado izquierdo como del lado derecho, a pesar de que la reducción del riesgo fue mayor para el cáncer del lado izquierdo (84% de reducción (RR 0,16, IC 95%: 0,12-0,20) y 56% (RR 0,44, IC 95%: 0,35-0,55) para el cáncer del lado derecho. La reducción global del riesgo fue del 77%.<sup>196</sup>

Recientemente, un meta-análisis de seis estudios observacionales que evalúan la eficacia de la colonoscopia en personas con riesgo promedio llegó a la conclusión de que esta estrategia se asoció con una reducción en la incidencia del 69% (RR, 0,31; 95% IC 0,12-0,77) y de la mortalidad del 68% (RR, 0,32; 95% IC 0,23-0,43).<sup>205</sup>

Además, estudios de cohortes de pacientes con ade-

TABLA 7: ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS EN MARCHA PARA EVALUAR LA EFICACIA DEL TAMIZAJE DEL CCR CON LA COLONOSCOPIA EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL.

| Iniciado en 2012   |                   | Iniciado en 2009  |                   | Iniciado en 2009   |                        | Iniciado en 2014   |                   |                        |
|--|-------------------|---|-------------------|--|------------------------|--|-------------------|------------------------|
| CONFIRM <sup>195</sup><br>50.000 participantes<br>EE.UU (VA) |                   | NordiCC <sup>193</sup><br>95.000 participantes Po-<br>lonia, Noruega, Holanda y<br>Suecia |                   | COLONPREV <sup>113</sup><br>57.000 participantes<br>España |                        | SCREESCO <sup>194</sup><br>200.000 participantes<br>Suecia |                   |                        |
| Aleatorización   |                   | Aleatorización  |                   | Aleatorización   |                        | Aleatorización   |                   |                        |
| SOMFi<br>anual   | Colonosco-<br>pia | Sin tami-<br>zaje   | Colonosco-<br>pia | SOMFi<br>bienal  | Colo-<br>nosco-<br>pia | Sin tami-<br>zaje  | SOMFi bi-<br>enal | Colo-<br>nosco-<br>pia |
| ↓  | ↓                 | ↓   | ↓                 | ↓  | ↓                      | ↓  | ↓                 | ↓                      |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| SOMFi  |                   |   |                   | SOMFi  |                        |  | SOMFi             |                        |
| 10 años  |                   | 15 años   |                   | 10 años  |                        | 15 años  |                   |                        |
| Mortalidad por cáncer<br>colorrectal                         |                   | Mortalidad por cáncer<br>colorrectal  |                   | Mortalidad por cánc-<br>er colorrectal                     |                        | Mortalidad por cáncer colorrectal                          |                   |                        |

Fuente: elaboración propia en base a Robertson y colaboradores.<sup>191</sup>

nomas sugieren que la polipectomía endoscópica podría prevenir hasta el 80% de los cánceres colorrectales.<sup>206-208</sup>

La protección de la colonoscopia no es perfecta, ya que aproximadamente en un 6% de los pacientes se diagnostican cánceres colorrectales dentro de los 5 años posteriores a la realización de una colonoscopia por pesquisa negativa.<sup>209</sup> Estos denominados cánceres de intervalo se definen como aquellos CCR que se producen luego de la colonoscopia de pesquisa pero antes del próximo examen de control programado y representan un importante indicador de la calidad de la colonoscopia y una información importante sobre las limitaciones en la eficacia del método contrarrestando el efecto de la polipectomía en la reducción de la incidencia del CCR.<sup>210,211</sup>

Se cree que, mayormente, los cánceres de intervalo se deben a lesiones inadvertidas en la colonoscopia basal o pólipos que fueron incompletamente reseca- dos.<sup>209,212,213</sup> Los cánceres de intervalo son más frecuentemente observados en el colon proximal, asociados a la presencia de múltiples adenomas en el estudio de base y a historia familiar de CCR.<sup>209</sup>

Además presentan más frecuentemente características moleculares de metilación e inestabilidad de microsatélites, lo que indica alteraciones en la función de los genes reparadores del ADN implicadas en la vía serrata de la carcinogénesis colorrectal.<sup>202,214-217</sup>

Los adenomas serratos sésiles son difíciles de ver en la colonoscopia. Son típicamente planos, pálidos, con bordes poco definidos y revestidos por una capa de moco (a veces único indicio de sospecha) y ocurren con mayor frecuencia en el colon derecho.

Las características moleculares de los cánceres de intervalo con una carcinogénesis mucho más rápida, su mayor frecuencia en colon derecho y la dificultad para reconocer y reseca adenomas serratos, también más frecuentes en colon derecho, explicarían en parte las fallas en la protección de la colonoscopia contra el cáncer colorrectal del lado derecho.<sup>88</sup>

La preparación intestinal, la tasa de intubación cecal, la tasa de complicaciones y la experiencia del endoscopista son otros factores que influyen significativamente en la calidad de la colonoscopia y por ende en su eficacia.<sup>218</sup> Se reconoce que la colonoscopia es operador dependiente y existe una gran variación en

la detección de adenomas en general y de adenomas serratos en particular entre los diferentes endoscopistas. Estudios recientes establecen una relación directa entre el endoscopista y el nivel de protección de la colonoscopia fuertemente asociada a la tasa de detección de adenomas y el porcentaje de intubación cecal.<sup>88,219-224</sup>

Una revisión sistemática de estudios de colonoscopías realizadas en tándem (doble colonoscopia, una detrás de otra por dos endoscopistas diferentes) sobre 465 pacientes, encontró una tasa de fallos del 2% para los adenomas  $\geq 10$  mm, 13% para los adenomas 5 a 10 mm, y 25% para los adenomas  $< 5$  mm.<sup>225</sup> La tasa general de falla de detección de pólipos global (de cualquier tamaño) fue del 22%.

En los primeros 10 años del programa de detección de CCR de Alemania, la detección de los adenomas aumentó de 13,3 a 22,3% en los hombres, y de 8,4 a 14,9% en las mujeres. Sin embargo, la gran mayoría de los adenomas eran pequeños (menos de 0,5 cm), que tienen una importancia clínica incierta. La detección de los adenomas avanzados y los CCR aumentó aunque de modo menos considerable.<sup>226</sup>

La tasa de detección de adenomas (ADR), cuya definición es la proporción de personas a las cuales se le detectó al menos un adenoma en la colonoscopia, se ha convertido en el indicador más importante de la calidad del método, ya que está directamente relacionada con el cáncer de intervalo y puede ser un reflejo de otros indicadores de calidad: la preparación, el examen completo del colon, el tiempo de retirada y la dedicación y experiencia del endoscopista.<sup>218,223,224,227</sup>

Un estudio encontró asociación significativa del riesgo de desarrollar un cáncer de intervalo con la tasa de detección de adenomas del endoscopista.<sup>223</sup>

Una ADR más elevada está relacionada a menos cánceres de intervalo, por lo tanto las guías de garantías de calidad actuales sugieren que la tasa de detección de adenomas debería ser al menos de 25% en hombres y 15% en mujeres.<sup>228,229</sup>

En un estudio llevado a cabo para evaluar los probables factores relacionados con la ADR se observaron como factores independientes al tiempo medio de retirada de más de 8 minutos y la preparación intestinal dividida.<sup>218,227,230</sup>

Algunos pólipos y cánceres pueden ser difíciles de detectar debido a su ubicación, por lo que pueden pasar inadvertidos en las colonoscopias. Se observa que las lesiones planas o deprimidas son más frecuentes de lo que se pensaba en Occidente y en un porcentaje

mayor, serían neoplasias avanzadas.<sup>226,229</sup>

La tasa de detección general de adenomas y cáncer puede verse afectada por el grado de detalle con el que los endoscopistas buscan estas lesiones planas. Si bien al fenómeno de las neoplasias planas se le ha dado importancia por años en Japón, solo se ha descrito recientemente en Estados Unidos. En un estudio en el que los endoscopistas usaron endoscopios de alta resolución y luz blanca, se encontró que las lesiones planas o no polipoideas representaron solo 11% de todas las lesiones superficiales del colon, pero fueron casi 9,8 veces más propensas a ser cancerosas (neoplasia in situ o cáncer invasivo) en comparación con las lesiones polipoideas.<sup>156</sup>

La frecuencia de lesiones planas o deprimidas debe conducir a los endoscopistas a mejorar la calidad de las colonoscopias, ya que las lesiones planas inadvertidas pueden ser una de las causas de los cánceres de intervalo.<sup>231,232</sup>

La dificultad diagnóstica de estas lesiones se pone en evidencia en un estudio prospectivo de Heresbach *et al.*,<sup>233</sup> donde el 29% de las lesiones sésiles y el 32% de las lesiones planas no se detectaron en comparación al 5% de lesiones pediculadas.

Los avances tecnológicos que se han producido en los últimos años para mejorar la definición de las imágenes endoscópicas han buscado mejorar la capacidad de detectar las lesiones precursoras y reducir así las tasas de adenomas perdidos y de cáncer de intervalo.<sup>234,235</sup>

La colonoscopia con luz blanca de alta definición no demostró, en algunos estudios, ser superior sobre los métodos convencionales y la cromoendoscopia muestra algunas ventajas, especialmente en grupos de riesgo mayor, como es el caso de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>228,229,236-239</sup>

Un avance tecnológico promisorio es la incorporación al colonoscopia de un sistema de retrovisión llamado "tercer ojo", que es un dispositivo que permite tener una visión complementaria retrógrada del colon.<sup>228,229,240,241</sup>

Múltiples estudios han demostrado que con este avance tecnológico mejoraron las tasa de detección de adenomas, aunque en uno de ellos se observó que el tiempo de retirada empleado era mayor que en los controles, lo que puede considerarse un factor independiente asociado a una mayor tasa de detección de adenomas.<sup>228,242</sup>

Sin embargo, el beneficio de las mejores tecnologías endoscópicas para una mayor detección de adenomas

es limitado en comparación con los beneficios potenciales de reducir las variaciones de calidad entre los endoscopistas.<sup>243</sup>

Abordar el problema de un funcionamiento inadecuado de la colonoscopia es un desafío clave para los programas de cribado de CCR. Hay endoscopistas que son capaces de proporcionar una eficaz protección contra el CCR y así la mayoría de los cánceres de intervalo serían prevenibles.<sup>244</sup> Además, una au-

ditoria de calidad con un monitoreo frecuente (con revisión externa de vídeo grabaciones) se asocia con mejoras en la performance de la colonoscopia.<sup>244-246</sup>

El reconocimiento de la variación en la eficacia de la colonoscopia dependiente del operador ha llevado a impulsar recomendaciones internacionales para mejorar la calidad y los endoscopistas buscan participar en iniciativas tendientes a optimizar el método midiendo y reportando indicadores de calidad entre

TABLA 8: COMPLICACIONES PERFORATIVAS DE LA COLONOSCOPIA EN LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

| Fuente                                       | Número de perforaciones | Número de procedimientos | Tasa de eventos por 10.000 procedimientos (95% CI) |
|--|-------------------------|--------------------------|--|
| <b>Estudios prospectivos</b>                 |                         |                          |  |
| Castro <i>et al.</i> <sup>255</sup> 2013     | 3                       | 3355                     | 8,94 (2,88 - 87,69)                                |
| Chiu <i>et al.</i> <sup>71</sup> 2013        | 0                       | 18296                    | 0,27 (0,02 - 4,37)                                 |
| Ng <i>et al.</i> <sup>78</sup> 2013          | 0                       | 4539                     | 1,10 (0,07 - 17,58)                                |
| Pox <i>et al.</i> <sup>262</sup> 2012        | 439                     | 2821392                  | 1,56 (1,42 - 1,71)                                 |
| Suissa <i>et al.</i> <sup>269</sup> 2012     | 0                       | 839                      | 5,95 (0,37 - 94,40)                                |
| Quintero <i>et al.</i> <sup>113</sup> 2012   | 1                       | 4953                     | 2,02 (0,28 - 14,32)                                |
| Stoop <i>et al.</i> <sup>248</sup> 2012      | 0                       | 1276                     | 3,92 (0,24 - 62,27)                                |
| Zalls <i>et al.</i> <sup>251</sup> 2012      | 0                       | 618                      | 8,08 (0,51 - 127,74)                               |
| Ferlitsch <i>et al.</i> <sup>258</sup> 2011  | 3                       | 44350                    | 0,68 (0,22 - 2,10)                                 |
| Senore <i>et al.</i> <sup>177</sup> 2011     | 0                       | 1198                     | 4,17 (0,26 - 66,29)                                |
| Ko <i>et al.</i> <sup>268</sup> 2010         | 4                       | 21375                    | 1,87 (0,70 - 4,98)                                 |
| Bair <i>et al.</i> <sup>252</sup> 2009       | 1                       | 3741                     | 2,67 (0,38 - 18,95)                                |
| Bokemeyer <i>et al.</i> <sup>254</sup> 2009  | 55                      | 269144                   | 2,04 (1,57 - 2,66)                                 |
| Johnson <i>et al.</i> <sup>250</sup> 2008    | 0                       | 2531                     | 1,97 (0,12 - 31,49)                                |
| Kim <i>et al.</i> <sup>259</sup> 2007        | 7                       | 3163                     | 22,13 (10,55 - 46,35)                              |
| Cotterhill <i>et al.</i> <sup>256</sup> 2005 | 0                       | 324                      | 15,38 (0,96 - 240,92)                              |
| Nelson <i>et al.</i> <sup>261</sup> 2002     | 0                       | 3196                     | 1,56 (0,10 - 24,95)                                |
| Cheng <i>et al.</i> <sup>249</sup> 2002      | 2                       | 7411                     | 2,70 (0,67 - 10,78)                                |
| <b>Estudios retrospectivos</b>               |                         |                          |  |
| Zafar <i>et al.</i> <sup>267</sup> 2014      | 46                      | 54039                    | 8,51 (6,38 - 11,36)                                |
| Stock <i>et al.</i> <sup>264</sup> 2013      | 7                       | 8658                     | 8,09 (3,85 - 16,95)                                |
| Rutter <i>et al.</i> <sup>263</sup> 2012     | 21                      | 43456                    | 4,83 (3,15 - 7,41)                                 |
| Xirasagar <i>et al.</i> <sup>266</sup> 2010  | 2                       | 10958                    | 1,83 (0,46 - 7,29)                                 |
| Berhane y Denning <sup>253</sup> 2009        | 2                       | 11808                    | 1,69 (0,42 - 6,77)                                 |
| Crispin <i>et al.</i> <sup>257</sup> 2009    | 22                      | 55993                    | 3,93 (2,59 - 5,97)                                 |
| Strul <i>et al.</i> <sup>265</sup> 2006      | 0                       | 1177                     | 4,24 (0,27 - 67,47)                                |
| Levin <i>et al.</i> <sup>260</sup> 2006      | 15                      | 16318                    | 9,19 (5,54 - 15,24)                                |
|  |                         |                          | <b>3,62 (2,42 - 5,42)</b>                          |

los cuales la tasa de detección de adenomas y el porcentaje de intubación cecal han sido señalados como los indicadores predictores más eficaces de los cánceres de intervalo.<sup>237,247</sup>

Las tasas de complicaciones mayores de una colonoscopia de cribado se publicaron en numerosos estudios y aproximadamente la mitad de ellos (29/55) fueron ensayos poblacionales en personas asintomáticas.<sup>50</sup>

Reuniendo 26 estudios<sup>71,78,113,177,248-269</sup> de pesquisa en población general asintomática (n = 3.414.108), se estimó que el riesgo de perforaciones de la colonoscopia fue de 4 en 10.000 procedimientos (IC del 95%, 2-5 en 10000)<sup>50</sup> (tabla 8).

Sobre la base de 22 de esos estudios (n = 3.347.101),<sup>78,113,248-257,260-269</sup> se estimó que el riesgo de hemorragia mayor de la colonoscopia fue de 8 en 10.000 procedimientos (IC 95%, 5-14 de 10.000) (tabla 9).

Solo ocho estudios (n = 204.614) informaron de forma explícita si la perforación o la hemorragia grave se relacionaron con una polipectomía o biopsia.<sup>248,250,252,258,270-273</sup> Sobre la base de este subconjunto limitado de estudios que aportan la información adecuada, el 36% (15/42) de las perforaciones y el 96% (49/51) de los eventos hemorrágicos graves se debieron a una polipectomía.<sup>50</sup>

Los datos de los ensayos con sigmoideoscopia flexible como tamizaje del CCR muestran aproximadamente 14 (IC del 95%, 9-26) perforaciones de colon y 24 (IC del 95%, 5-63) episodios de sangrado por cada 10.000 personas sometidas a colonoscopia.<sup>50</sup>

Los daños resultantes de una prueba de tamizaje deben ser considerados en el contexto de la frecuencia en que se repetirá la prueba durante la vida de un paciente. En el caso de la pesquisa del cáncer colorrectal, esto significa considerar el número de colonoscopias (la principal fuente de daños graves) necesario para el seguimiento de los resultados anormales. Los modelos CISNET sugieren que las estrategias disponibles van desde un estimado de 1.714 a 4.049 colonoscopias totales requeridos por cada 1000 personas examinadas durante toda la vida. La colonoscopia cada 10 años genera el más alto grado de carga asociada o daños.<sup>50</sup>

Además de la edad y la polipectomía, la experiencia de los endoscopistas es otro de los factores más importantes que influyen en el riesgo de perforación o sangrado en la colonoscopia.<sup>274,275</sup>

Las preocupaciones sobre el uso de la colonoscopia

como método primario de cribado en un programa poblacional son los recursos necesarios y las potenciales complicaciones.

Un desafío adicional para los sistemas de salud es la evaluación del uso racional y apropiado de los recursos endoscópicos, ya que existe evidencia que muestra un uso insuficiente o a veces excesivo de la colonoscopia de vigilancia.<sup>276,277</sup>

La adhesión a las recomendaciones de vigilancia se puede corregir mejorando los procesos y controles de calidad.<sup>278,279</sup>

Otro dato a tener en cuenta cuando se hace un análisis desde la perspectiva de la salud pública es que, como se mostró anteriormente, aunque la tasa de efectos secundarios graves gastrointestinales de la colonoscopia (perforación y sangrado) es relativamente pequeña, el número absoluto no es despreciable y la calidad del procedimiento es la herramienta fundamental para disminuir el impacto de estas complicaciones en la población.<sup>41</sup>

Teniendo en cuenta las consideraciones de recursos insuficientes y calidad heterogénea, un enfoque racional podría ser el uso de colonoscopia en las personas que presentan más riesgo de presentar lesiones avanzadas, cuya prevalencia en la población de riesgo promedio no supera el 10%.<sup>113</sup>

De ese modo, a través de una evaluación y estratificación de riesgo, de acuerdo a diferentes estrategias de puntuación que estiman la probabilidad de desarrollo de lesiones avanzadas, se selecciona a la población que más se beneficiaría con una colonoscopia.

En los últimos años, se propusieron varios modelos derivados del análisis de regresión de grandes series de individuos sometidos a colonoscopia.<sup>280-283</sup>

La mayoría de ellos incluyen la edad, el género, antecedentes familiares de CCR, el consumo de cigarrillos y el índice de masa corporal. Este enfoque puede ser útil en cribado oportunista, pero puede ser más difícil para ponerlo en práctica un programa organizado.

Se ha propuesto recientemente utilizar el perfil genético o genómico para seleccionar aquellos individuos principalmente predispuestos a desarrollar neoplasias colorrectales.

De hecho, las variantes genéticas comunes es decir, los polimorfismos de nucleótidos identificados en grandes estudios de todo el genoma, parecen desempeñar un papel crítico en el desarrollo de CCR, pero su potencial utilidad en la estratificación del riesgo a efectos del cribado aún no se ha demostrado.<sup>284,285</sup>

TABLA 9: COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS GRAVES DE LA COLONOSCOPIA EN LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

| Fuente: elaboración propia, en base a Lin y colaboradores. <sup>50</sup> Fuente | Número de episodios de sangrados mayores | Número de procedimientos | Tasa de eventos por 10000 procedimientos (95% CI) |
|---|--|--------------------------|---|
| <b>Estudios prospectivos</b>  |  |                          |   |
| Castro <i>et al.</i> <sup>255</sup> 2013  | 1  | 3355                     | 2,98 (0,42 - 21,13)                               |
| Ng <i>et al.</i> <sup>78</sup> 2013   | 0  | 4539                     | 1,10 (0,07 - 17,58)                               |
| Pox <i>et al.</i> <sup>262</sup> 2012   | 573                                      | 2821392                  | 2,03 (1,87 - 2,20)                                |
| Suissa <i>et al.</i> <sup>269</sup> 2012  | 0  | 839                      | 5,95 (0,37 - 94,40)                               |
| Quintero <i>et al.</i> <sup>113</sup> 2012                                      | 12                                       | 4953                     | 24,23 (13,76 - 42,61)                             |
| Stoop <i>et al.</i> <sup>248</sup> 2012   | 2  | 1276                     | 15,67 (3,92 - 62,45)                              |
| Zalls <i>et al.</i> <sup>251</sup> 2012   | 0  | 618                      | 8,08 (0,51 - 127,74)                              |
| Ko <i>et al.</i> <sup>268</sup> 2010  | 34                                       | 21375                    | 15,91 (11,37 - 22,25)                             |
| Bair <i>et al.</i> <sup>252</sup> 2009  | 2  | 3741                     | 5,35 (1,34 - 21,35)                               |
| Bokemeyer <i>et al.</i> <sup>254</sup> 2009                                     | 442                                      | 269144                   | 16,42 (14,96 - 18,03)                             |
| Johnson <i>et al.</i> <sup>250</sup> 2008                                       | 1  | 2531                     | 3,95 (0,56 - 27,99)                               |
| Cotterhill <i>et al.</i> <sup>256</sup> 2005                                    | 0  | 324                      | 15,38 (0,96 - 240,92)                             |
| Nelson <i>et al.</i> <sup>261</sup> 2002  | 7  | 3196                     | 21,90 (10,45 - 45,87)                             |
| Cheng <i>et al.</i> <sup>249</sup> 2002   | 5  | 7411                     | 6,75 (2,81 - 16,20)                               |
| <b>Estudios retrospectivos</b>  |  |                          |   |
| Zafar <i>et al.</i> <sup>267</sup> 2014   | 371                                      | 54039                    | 68,65 (62,03 - 75,98)                             |
| Stock <i>et al.</i> <sup>264</sup> 2013   | 4  | 8658                     | 4,62 (1,73 - 12,30)                               |
| Rutter <i>et al.</i> <sup>263</sup> 2012  | 122                                      | 43456                    | 28,07 (23,51 - 33,52)                             |
| Xirasagar <i>et al.</i> <sup>266</sup> 2010                                     | 1  | 10958                    | 0,91 (0,31 - 6,48)                                |
| Berhane y Denning <sup>263</sup> 2009   | 5  | 11808                    | 4,23 (1,76 - 10,17)                               |
| Crispin <i>et al.</i> <sup>257</sup> 2009                                       | 10                                       | 55993                    | 1,79 (0,96 - 3,32)                                |
| Strul <i>et al.</i> <sup>265</sup> 2006   | 0  | 1177                     | 4,24 (0,27 - 67,47)                               |
| Levin <i>et al.</i> <sup>260</sup> 2006   | 15                                       | 16318                    | 9,19 (5,54 - 15,24)                               |
|   |  |                          | <b>8,21 (4,98 - 13,51)</b>                        |

Fuente: elaboración propia, en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

### Colonografía por tomografía computarizada (CTC) “colonoscopia virtual”

La colonografía por tomografía computarizada (CTC), conocida como “colonoscopia virtual” (CV), es una técnica para el tamizaje del CCR que consiste en la obtención de múltiples cortes tomográficos abdominales y reconstrucción virtual del colon y recto mediante un software a través de las imágenes digitales en dos y tres dimensiones que permiten investigar la presencia de lesiones en la mucosa colorrectal.

Los pacientes se preparan para la CTC con las mismas técnicas de limpieza del intestino que se utilizan para la colonoscopia convencional, y el examen

no requiere sedación, por lo cual las personas pueden regresar a su trabajo una vez finalizado el estudio.

Se introduce, a través del ano, un catéter para insuflar aire o dióxido de carbono que permite distender el colon para mejorar las imágenes, circunstancia que suele causar desagrado al paciente. Estas molestias son más severas cuando se insufla aire, ya que tiene una absorción más lenta que el dióxido de carbono. Puede ser necesaria la administración por vía endovenosa de fármacos como el glucagón, que permiten relajar el músculo liso intestinal y evitar los espasmos colónicos.<sup>286</sup>

Ante la presencia de lesiones en la CTC se indica una colonoscopia convencional con biopsia y/o re-

TABLA 10: ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA COLONOGRAFÍA POR TC (CTC) EN PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

| Estudio   | Calidad | Lugar del estudio | Tamaño de la cohorte | Edad del paciente promedio | Etiqueta fecal b | Estrategia de lectura | Referencia estándar                   | Adenoma $\geq$ 6mm % |               | Adenoma $\geq$ 10mm, % |               |
|---|---------|-------------------|----------------------|----------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------|------------------------|---------------|
|   |         |                   |                      |                            |                  |                       |                                       | Sensibilidad         | Especificidad | Sensibilidad           | Especificidad |
| Con preparación del intestino                       |         |                   |                      |                            |                  |                       |                                       |                      |               |                        |               |
| Lefere <i>et al.</i> <sup>302</sup> 2013            | Regular | Portugal          | 496                  | 60                         | SI               | 3D (con 2D)           | Repetir colonoscopia si está indicado | 98 (91 - 100)        | 91 (88 - 93)  | NR                     | NR            |
| Graser <i>et al.</i> <sup>73</sup> 2009             | Bueno   | Alemania          | 307                  | 60                         | No               | 3D (con 2D)           | Colonoscopia, con segmento no ciego e | 91 (80 - 97)         | 93 (90 - 96)  | 92 (76 - 98)           | 98 (96 - 99)  |
| Johnson <i>et al.</i> , <sup>250</sup> 2008 (ACRIN) | Bueno   | Estados Unidos    | 2531                 | 58                         | Si               | 3D (con 2D)           | Repetir colonoscopia si está indicado | 78 (72 - 83)         | 90 (88 - 91)  | 90 (83 - 95)           | 86 (85 - 87)  |
| Kim <i>et al.</i> , <sup>301</sup> 2008             | Regular | Corea del sur     | 241                  | 58                         | No               | 2D (con 3D)           | Una colonoscopia                      | 68 (55 - 80)         | 89 (84 - 93)  | 87 (64 - 97)           | 97 (95 - 99)  |
| Johnson <i>et al.</i> , <sup>300</sup> 2007         | Regular | Estados Unidos    | 452                  | 65                         | No               | 3D (con 2D)           | Una colonoscopia                      | NR                   | NR            | 67 (45 - 84)           | 98 (96 - 99)  |
| Macari <i>et al.</i> , <sup>303</sup> 2004          | Regular | Estados Unidos    | 68                   | 55                         | No               | NR                    | Una colonoscopia                      | NR                   | NR            | 100 (46 - 100)         | 98 (93 - 100) |
| Pickhardt <i>et al.</i> , <sup>304</sup> 2003       | Bueno   | Estados Unidos    | 1233                 | 58                         | Si               | 3D (con 2D)           | Colonoscopia, con segmento no ciego e | 89 (83 - 93)         | 80 (77 - 82)  | 94 (84 - 98)           | 96 (95 - 97)  |
| Sin preparación del intestino                       |         |                   |                      |                            |                  |                       |                                       |                      |               |                        |               |
| Fletcher <i>et al.</i> , <sup>299</sup> 2013        | Bueno   | Estados Unidos    | 564                  | NR                         | Si               | 2D y 3D               | Una colonoscopia                      | 75 (59 - 87)         | 92 (90 - 94)  | 67 (42 - 86)           | 97 (96 - 98)  |
| Zalis <i>et al.</i> , <sup>251</sup> 2012           | Bueno   | Estados Unidos    | 605                  | 60                         | Si               | 2D y 3D               | Colonoscopia, con segmento no ciego e | 58 (46 - 69)         | 88 (85 - 91)  | 90 (70 - 98)           | 85 (82 - 88)  |

b Ingestión oral de agente de contraste de alta densidad para que el contenido colónico residual pueda diferenciarse de las lesiones.

e Al endoscopista se le mostró el segmento de colon respectivo en la CTC después del examen del segmento por colonoscopia.

g Cualquier histología  $\geq$  6 mm; sensibilidad para adenomas  $\geq$  6mm, 72.7% (95% CI 58.4%-84.1%); especificidad no reportada.

h Cualquier histología  $\geq$  10mm; sensibilidad para adenomas  $\geq$  10mm, 90.0% (95% CI, 61.9%-99.0%); especificidad no reportada.

j Cualquier histología  $\geq$  10mm.

Fuente: elaboración propia, en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

sección de la lesión. El escenario ideal sería que los pacientes efectuaran el mismo día, o en su defecto el día siguiente, la colonoscopia óptica complementaria para evitar la necesidad de una segunda limpieza intestinal y consecuente incomodidad.

La tecnología para la CTC está evolucionando rápidamente, aunque no está disponible de forma extendida y uniforme, motivo por el cual los resultados obtenidos con diferentes técnicas pueden diferir significativamente.

Las mejoras técnicas actuales incluyen: la distensión del colon con dióxido de carbono, utilización de escáner de TC multidetector, software para detección de pólipos en 2D y 3D, a lo cual debemos agregar el mejor entrenamiento de los radiólogos para la interpretación de los resultados.<sup>250,287,288</sup>

La CTC detecta adenomas grandes tan bien como la colonoscopia convencional, permite visualizar todo el intestino y tiene una sensibilidad superior al colon por enema, por lo cual, es considerada la opción de elección ante una colonoscopia convencional incompleta.<sup>289-291</sup>

La evidencia convincente más reciente de la capacidad diagnóstica superior de la CTC para detectar cáncer colorrectal o pólipos grandes comparándola con el colon por enema doble contraste se muestra en un estudio aleatorizado sobre 3.804 pacientes sintomáticos donde la sensibilidad de la CTC para detectar pólipos grandes o cáncer colorrectal fue significativamente mayor que en el grupo de colon por enema (7.3% vs. 5.6%,  $p = 0.039$ ), mientras que no hubo diferencias significativas en la detección de cáncer colorrectal solo (3.7% vs. 3.4%,  $p = 0.66$ ).<sup>292</sup>

Una colonoscopia incompleta se produce, en promedio, en el 10% de los pacientes y se debe a puntos fijos, angulaciones del colon, visualización incompleta secundaria a mala preparación intestinal o a una lesión obstructiva.<sup>293,294</sup>

En dos grandes series retrospectivas de más de 100 pacientes, una CTC, luego de una colonoscopia incompleta, mostró hallazgos adicionales colónicos clínicamente relevantes que incluyeron pólipos grandes y cáncer, en más del 10% de los pacientes.<sup>290,295</sup>

Por otra parte, en una extensa serie de pacientes con cánceres colónicos obstructivos, Kim *et al.*<sup>296</sup> mostraron que la CTC puede excluir de forma fiable patología proximal sincrónica y que la colonoscopia convencional de vigilancia se pueden posponer de forma segura hasta 12 meses.

Las desventajas de la CTC son la necesidad de una

colonoscopia complementaria en caso de hallazgo positivo para una eventual biopsia o resección de las lesiones y la menor sensibilidad para la detección de los adenomas más pequeños y especialmente las lesiones planas.

El riesgo de la exposición a la radiación con la CTC es menor que con un colon por enema de bario con doble contraste, pero los riesgos de exposición de radiación acumulada son desconocidos.<sup>297,298</sup>

Aún no se han llevado a cabo estudios sobre el impacto de la pesquisa con CTC en la incidencia y mortalidad por CCR y solo se ha evaluado la precisión del método en comparación con la colonoscopia convencional efectuando ambos procedimientos en forma conjunta.

Nueve estudios de razonable o buena calidad<sup>73,250,251,299-304</sup> ( $n = 6.497$ ) evaluaron la precisión diagnóstica de la CTC multidetector en poblaciones de riesgo promedio<sup>50</sup> (tabla 10). Los dos estudios más grandes y de mejor calidad fueron ensayos multicéntricos realizados en los Estados Unidos que evaluaron la CTC con preparación intestinal y marcadores fecales.<sup>250,304</sup> En general, los estudios no fueron diseñados para estimar el rendimiento para detectar CCR.

Basado en los 7 estudios de CTC con preparación intestinal ( $n = 5.328$ ), la sensibilidad por persona para detectar adenomas  $\geq 10$  mm osciló del 67% (IC del 95%, 45% -84%) al 94% (IC del 95%, 84% -98%), y la especificidad varió de 98% (IC del 95%, 96% -99%) a 96% (IC del 95%, 95% -97%).<sup>50</sup>

La sensibilidad por persona para detectar adenomas  $\geq 6$  mm varió de 73% (IC del 95%, 58% -84%) a 98% (IC del 95%, 91% -100%) y la especificidad del 89% (95 % IC, 84% -93%) al 91% (IC del 95%, 88% -93%). Dos estudios ( $N = 1169$ ) evaluaron la CTC sin preparación intestinal.<sup>251,299</sup> Aunque los datos fueron limitados, la sensibilidad de CTC sin preparación intestinal para detectar adenomas  $\geq 6$  mm parece ser inferior a la sensibilidad de los protocolos de CTC que incluyen preparación intestinal.<sup>50</sup>

Cuatro ( $n = 4.821$ ) de los 9 estudios con CTC permitieron la estimación de la sensibilidad de la colonoscopia generalizable a la práctica en la comunidad.<sup>250,251,300,304</sup> En comparación con la CTC o colonoscopia más CTC (por ejemplo, con segmento no ciego), la sensibilidad de la colonoscopia para detectar adenomas  $\geq 10$  mm varió de 89% (IC del 95%, 78% -96%) a 98% (IC del 95%, 74% -100%) y para los adenomas  $\geq 6$  mm varió de 75% (IC del 5%,

63%-84%) al 93% (95% IC, 88%-96%).<sup>50</sup> Por lo tanto, CTC con la preparación intestinal tenía sensibilidad para detectar adenomas de  $\geq 6$  mm comparable con la colonoscopia, aunque con mayor variabilidad en el rendimiento. No está claro si la variación observada en el rendimiento de CTC se debió a diferencias en el diseño del estudio, las poblaciones, la preparación del intestino, las tecnologías de la CTC, o diferencias en la experiencia lector o los protocolos de lectura.<sup>50</sup>

El estudio multicéntrico del grupo del American College of Radiology Imaging Network sobre 2.531 personas de riesgo promedio con edad media de 58 años que se sometieron a exámenes de detección con colonografía por TC y colonoscopia óptica, mostró que de las 109 personas donde se detectó al menos un cáncer o un adenoma  $\geq 10$  mm, 98 (90%) se detectaron por medio de la CTC con una especificidad de 86% y el VPP de 23%.<sup>250</sup>

Dado que los centros que realizaron los exámenes de detección eran principalmente centros académicos, y los radiólogos y endoscopistas estaban bien entrenados, es difícil asegurar la generalización de estos hallazgos.

Resultados similares (sensibilidad de 84 a 94%) se habían reportado en dos estudios previos con menor número de pacientes.<sup>300,304</sup>

En un estudio con programas paralelos de CTC y colonoscopia en la misma institución, se detectaron cuatro veces más adenomas en el grupo de la colonoscopia aunque sin hallar diferencias en el número de adenomas avanzados entre el grupo de CTC y el de colonoscopia (100 y 107 lesiones entre 3.120 y 3.163 pacientes, respectivamente).<sup>305</sup>

Similar sensibilidad para adenomas avanzados de más de 5 mm y cáncer colorrectal entre la colonoscopia y la CTC de alta resolución fue obtenida en un estudio prospectivo pequeño, de 311 personas, donde además se reportó una mayor preferencia de los pacientes por la CTC.<sup>73</sup>

En otro estudio, con la colonoscopia como referencia, en personas con riesgo aumentado de cáncer colorrectal (antecedentes familiares de CCR o antecedentes personales de adenomas) la sensibilidad y especificidad de la CTC fueron del 85% y 88%, respectivamente, para las lesiones  $\geq 6$ mm.<sup>306</sup>

Un estudio reciente en 303 pacientes con antecedentes familiares de primer grado de CCR muestra una sensibilidad por paciente de 89% y un VPN de 99% en la detección de neoplasias avanzadas.<sup>307</sup>

Estos estudios sugieren que la colonoscopia virtual podría ser un examen de detección o vigilancia aceptable para las personas con riesgo alto de CCR, pero aún no hay datos concluyentes. Algunos autores señalan que la vigilancia en personas con mayor riesgo puede ser dificultosa por la mayor frecuencia de lesiones planas (de hasta el 50%) que pueden no detectarse con una CTC y por otro lado no hay datos que permitan establecer intervalos de vigilancia.<sup>308,309</sup>

Un meta-análisis de cinco estudios muestra una sensibilidad por paciente de 78% para adenomas de 6-9 mm, 83% para adenomas  $\geq 6$  mm y 88% para adenomas  $\geq 1$ cm con una marcada heterogeneidad entre estudios especialmente para adenomas entre 6-9 mm.<sup>310</sup> La especificidad por paciente fue 95% para adenomas de 6-9 mm, 91% para adenomas  $\geq 6$  mm y 98% para adenomas  $\geq 1$  cm.

Evaluando la sensibilidad para CCR, una reciente publicación de un estudio en 1.177 pacientes sintomáticos que se efectuaron CTC diagnóstica, muestra una sensibilidad para la detección de cáncer colorrectal del 95% y un valor predictivo negativo del 99%.<sup>311</sup>

Los resultados de un ensayo aleatorizado reciente, comparando colonoscopia óptica vs. CTC en 1.580 pacientes sintomáticos, mostró que no había diferencia en las tasas de detección de CCR o pólipos grandes entre los dos grupos (11,4% vs 10,7%.  $p = 0,69$ ).<sup>312</sup> Sin embargo, los pacientes del grupo de CTC eran tres veces más propensos a requerir investigaciones adicionales del colon que los del grupo de colonoscopia convencional (30,0% frente a 8,2%,  $RR = 3,65$ ,  $p < 0,0001$ ) debido, sobre todo, a pequeños pólipos o incertidumbre clínica. Cáncer colorrectal o pólipos grandes se encontraron en el 34% de los pacientes que habían efectuado CTC y fueron remitidos para colonoscopia convencional y en el 17% de los pacientes que inicialmente fueron estudiados con la colonoscopia. Durante 3 años de seguimiento, un paciente (3,4%) presentó un cáncer adicional en el grupo de CTC y ninguno en el grupo de la colonoscopia. En conclusión, los datos sugieren que la colonoscopia convencional sigue siendo la prueba de elección en pacientes con sospecha de CCR.<sup>312</sup>

Una desventaja de la CTC es que las lesiones deprimidas y planas pueden pasarse por alto en el cribado mediante este método, sin embargo, en un estudio sobre 734 individuos seleccionados con lesiones en la CTC que se les practicó una colonoscopia convencional, solo 9 lesiones planas fueron inadvertidas y solo 2 de ellas eran adenomas.<sup>313,314</sup>

Contrariamente, un reciente estudio prospectivo evaluando la detección de los tumores lateralmente extendidos, un subconjunto de lesiones planas con mayor potencial maligno, encontró que de las lesiones previamente identificados en la colonoscopia, el 80% de los carcinomas y solo el 30% de los adenomas fueron detectados en la CTC realizada por un radiólogo experto, ciego a los resultados de la colonoscopia.<sup>315,316</sup>

La variación en los resultados de la sensibilidad de la CTC, como ocurre también en la colonoscopia convencional, depende de la experiencia del operador.<sup>317</sup>

Una ventaja de la CTC sobre la colonoscopia convencional para la pesquisa del CCR puede ser la mayor preferencia de los pacientes hacia la colonografía por TC, como se informa en varios estudios.<sup>318-320</sup>

Recientemente, un estudio prospectivo aleatorizado holandés comparó la participación en un tamizaje poblacional entre la CTC y la colonoscopia convencional.<sup>321</sup> De 5.924 individuos invitados a realizar colonoscopia, participaron 1.276 (22%) comparados con 982 (34%) de los 2.920 invitados a CTC (riesgo relativo (RR): 1.56, 95% CI 1.46-1.68;  $p < 0.0001$ ). El rendimiento diagnóstico para neoplasias avanzadas fue 9% para la colonoscopia convencional versus 6% para la CTC (RR 1.46, 95% CI 1.06-2.03;  $p = 0.02$ ).<sup>321</sup>

Numerosos estudios informan los efectos adversos de la CTC y la evidencia, basada en los estudios prospectivos efectuados en pesquisa poblacional, sugiere poco o ningún riesgo de eventos adversos graves, incluyendo la perforación.<sup>50</sup>

Muchos de los estudios de CTC no informan la exposición a la radiación ni proporcionan información suficiente para calcularla. Basado en 4 estudios de precisión diagnóstica de la CTC,<sup>73,200,250,251</sup> la dosis de radiación estimada para un examen completo con CTC (en decúbito supino y prono) fue aproximadamente 4,5 a 7 mSv. En tres estudios de cribado mediante CTC (2004-2008),<sup>322-324</sup> la dosis de radiación estimada disminuyó a un rango de 1 a menos de 5 mSv.<sup>50</sup>

En algunos estudios se ha evaluado la eficacia de la colonoscopia virtual para detectar los pólipos colorectales sin la preparación con laxantes. Esta opción tendría un impacto positivo en los pacientes ya que consideran una gran desventaja la preparación con laxantes.

Mediante la marcación de la materia fecal con ma-

terial de contraste yodado que se ingiere varios días antes del procedimiento, los investigadores de un estudio pudieron detectar lesiones más grandes de 8 mm, con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 92%.<sup>325</sup> Sin embargo, el material de marcación específico que se usó en este estudio provocó náuseas en cerca de 10% de los pacientes.

En otro estudio, se utilizó una dieta baja en fibras, un medio de contraste ingerido por boca y una "limpieza electrónica", proceso que elimina las heces marcadas en las imágenes computarizadas. La CTC identificó el 91% de los adenomas  $\geq 10$  mm y el 70% de las lesiones  $\geq 8$  mm.<sup>251</sup>

La CTC puede identificar neoplasias y otras lesiones extracolónicas entre el 27% y el 69% de los exámenes aunque resta conocer con exactitud el real beneficio o perjuicio relacionados con dichos diagnósticos.<sup>50,326</sup>

Los hallazgos extracolónicos en la CTC se clasifican de acuerdo a su importancia y requerimiento de estudios complementarios en: E0: examen limitado; E1: examen normal o variante normal; E2: hallazgo clínicamente sin importancia, por ejemplo, quiste hepático simple, hemangioma vertebral. No requiere estudios adicionales; E3: probablemente poco importante o hallazgo incompletamente caracterizado, por ejemplo, quiste renal mínimamente complejo. Remisión dependiente del centro de salud local; E4: hallazgo potencialmente importante, por ejemplo, masa renal sólida, aneurisma de aorta abdominal. Requiere estudios complementarios.<sup>327</sup>

Los estudios sugirieron una muy amplia gama de hallazgos que necesitan estudio diagnóstico adicional: 5% a 37% tenían hallazgos E3 o E4, y 1,7% a 12% tienen hallazgos E4.<sup>50</sup>

Entre los estudios que también informaron el seguimiento médico de los hallazgos extracolónicos, 1,4% a 11% fueron a la evaluación diagnóstica, cifra similar a la prevalencia de los resultados de la categoría E4.

Entre los estudios que informaron adecuadamente un tratamiento posterior, se muestra que solo el 3% requirieron tratamiento médico o quirúrgico definitivo y los cánceres extracolónicos se observaron solo en el 0,5% de las personas sometidas a exámenes de CTC.<sup>50</sup> En la mayor serie de exámenes ( $n = 10.286$ ), con 4 años de seguimiento, el 0,35% de las exploraciones reveló un tumor maligno extracolónico.<sup>328</sup> Los aneurismas aórticos abdominales se observaron en el 1,4% de las personas o menos.

En una cohorte de 2.869 mujeres, se detectó una

masa anexial indeterminada en 118 (4,1%) que llevó a una posterior evaluación en 80, donde no se identificaron cánceres de ovario.<sup>329,330</sup>

Si bien estos hallazgos tienen el potencial de identificar una enfermedad asintomática temprana, que permite el tratamiento con mejores resultados, las desventajas potenciales son: el sobrediagnóstico (identificación de una enfermedad que no causa problemas en la vida del paciente o tiene poca importancia clínica), el costo y el riesgo de evaluaciones adicionales, además de la ansiedad y preocupación de los pacientes asociadas con los resultados anormales.

Muchos de los estudios se realizaron en centros médicos académicos, donde la tecnología y la capacitación de los radiólogos era óptima por lo cual resta evaluar la replicabilidad de los resultados en los diferentes entornos. Además, en ninguno de estos estudios se exploró el efecto de los resultados extracolónicos en la ansiedad u otra alteración psicológica de los pacientes.

En muchos centros se están estudiando mejoras técnicas que incluyen la metodología de interpretación, como imágenes tridimensionales (3-D) y la preparación intestinal. Si bien la especificidad para la detección de pólipos es bastante homogénea en muchos estudios, la sensibilidad puede variar ampliamente. Estas variaciones se pueden atribuir a un número de factores como las características del explorador y el detector de TC, la amplitud de la colimación, la modalidad de imágenes (2-D vs. 3-D) y la destreza y experiencia de los radiólogos.<sup>331</sup>

Una nueva generación de equipos de tomografía computarizada que ha sido recientemente aplicada a la CTC es la TC de energía dual. La TC de energía dual representa una mejora sustancial en la técnica por la posibilidad de utilizar diferentes energías (kV) de rayos X y así lograr una mejor eliminación automática de restos fecales marcados.<sup>332</sup>

La evolución de los escáneres de TC incluye también diferentes sistemas encaminados a reducir la dosis de radiación.<sup>333,334</sup>

Un campo interesante para desarrollar es el reemplazo del aire insuflado por agua más contraste yodado hidrosoluble. El objetivo de esta técnica es mejorar la sensibilidad contrastando la interfaz entre la alta densidad del contenido intestinal (agua más líquido de contraste) y la baja densidad de la mucosa intestinal. Esta técnica además requiere la adquisición de imágenes en un solo decúbito del paciente (solo en posición supina) en comparación con los dos

decúbitos (prono y supino) que por lo general se necesita en una CTC estándar.<sup>335</sup>

La eficacia y la costo-efectividad de la CTC realizada cada cinco años se comparó con otras estrategias de cribado en una población de 65 años o más en un estudio para proporcionar información a los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid en EE. UU. En tres modelos de simulación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se encontró que la CTC cada cinco años, con la colonoscopia complementaria ante pólipos mayores de 6 mm, se tradujo en menos años de vida ganados comparado con la colonoscopia, y es similar a la asociación de sigmoidoscopia flexible con SOMFi. La relación costo-efectividad de la CTC es inferior a la colonoscopia y mejora si se aumenta significativamente la adherencia del paciente al examen por encima de la adherencia a otras estrategias. No fueron considerados en el análisis el riesgo de la CTC en relación con la exposición a radiaciones y la detección de hallazgos extracolónicos.<sup>30</sup>

Ningún estudio ha examinado la eficacia de la CTC en la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal y cuestiones tales como costo-efectividad y las consecuencias de los hallazgos extracolónicos deben clarificarse antes de que la CTC pueda ser ampliamente implementada en un tamizaje de tipo poblacional.<sup>336</sup>

Los estudios de costo efectividad, que se basan en modelos matemáticos, en el caso de la CTC presentan resultados dispares. Mientras el análisis de Pickhardt y colaboradores muestra que la CTC cada 5 años asociada a colonoscopia convencional en casos de pólipos  $\geq 6$  mm es más costo efectiva que la colonoscopia cada 10 años, otros estudios muestran que la CTC es superada en términos de mayor beneficio y menor costo por las otras alternativas de tamizaje poblacional.<sup>337-339</sup>

### Cápsula endoscópica

Una adaptación especial de la cápsula endoscópica utilizada para el intestino delgado ha sido desarrollada para obtener imágenes del colon. Esta cápsula, por medio de pequeñas cámaras de vídeo incorporadas en los dos extremos, toma imágenes a medida que atraviesa el colon, las cuales se transmiten a un receptor externo y se analizan para su interpretación en una computadora por gastroenterólogos experimentados.<sup>340</sup>

Esta técnica, menos invasiva que la colonoscopia,

requiere preparación intensiva del intestino y no permite tomar biopsias o reseca pólipos, por lo tanto, los pacientes con lesiones detectadas durante el examen, demandan una colonoscopia posterior para una evaluación diagnóstica complementaria y eventual tratamiento.

Resultados variables con respecto a la sensibilidad y especificidad de la cápsula endoscópica para la detección de neoplasias colónicas se mostraron en diferentes estudios.<sup>341</sup>

Dos revisiones han evaluado el desempeño de esta prueba en el diagnóstico de lesiones colónicas en comparación con la colonoscopia y/o colonografía por tomografía computarizada, hallando una sensibilidad que varió del 56% al 76% y la especificidad de 64% al 69%.<sup>342,343</sup>

Luego de esas revisiones, se publicaron cuatro estudios sobre la precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica que mostraron resultados un poco mejores, con una sensibilidad del 72% al 89% y una especificidad de entre el 53% y 78%.<sup>344-347</sup>

Los resultados obtenidos siguen siendo inferiores en comparación con la colonoscopia, aunque van mejorando con la evolución tecnológica.

Un meta-análisis de Rokkas y colaboradores<sup>348</sup> demostró una sensibilidad relativamente baja para la detección de pólipos con respecto a la colonoscopia: sensibilidad para los pólipos significativos (definidos como las lesiones  $\geq 6$  mm o la presencia de 3 o más pólipos) del 69% con una especificidad del 89%.

En un estudio posterior, realizado en 545 pacientes, dos de los cinco cánceres que fueron detectados mediante colonoscopia no fueron identificados por la cápsula endoscópica y la sensibilidad para los pólipos significativos fue solo del 39%.<sup>349</sup>

En un estudio más reciente sobre 884 individuos sometidos a pesquisa del CCR con la cápsula de última generación (Pillcam 2), la sensibilidad de la cápsula para detectar pólipos mayores o iguales a 6 mm fue del 88% con una especificidad del 82% y para pólipos mayores o iguales a 10 mm, 92% y 95 %, respectivamente.<sup>350</sup>

En el mismo estudio, la cápsula detectó 3 de 4 cánceres colorrectales que se diagnosticaron en la colonoscopia, dando una sensibilidad del 75% para CCR.

Además, en el estudio antes mencionado, el 9% de los participantes incluidos fueron luego excluidos debido a la mala preparación del intestino y el 11% tuvieron eventos adversos no graves, en su mayoría relacionados con la preparación intestinal más agre-

siva.<sup>350</sup>

Otro estudio reciente que compara la cápsula colónica PillCam 2 con la colonografía por TC para preseleccionar individuos con test de sangre oculta positivo para colonoscopia convencional mostró resultados similares con ambos métodos para la identificación de pólipos mayores a 6 mm.<sup>351,352</sup>

La sensibilidad de la cápsula fue del 88%, igual porcentaje que la especificidad, y la mayoría de los sujetos prefirieron el examen con la cápsula antes que la colonografía por TC.<sup>351</sup>

Los datos disponibles de sensibilidad y especificidad y la falta de estudios poblacionales que hayan informado sobre la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR no muestran aún a la cápsula endoscópica como una alternativa viable para el tamizaje del cáncer colorrectal.

La cápsula endoscópica tiene potencial como una alternativa a la colonoscopia, sin embargo, los datos muestran un desempeño marcadamente inferior en comparación con la con este procedimiento. Su uso se recomienda en casos de contraindicación o pacientes resistentes a efectuar una colonoscopia y en casos de colonoscopia incompleta.

Spada y colaboradores<sup>353</sup> publicaron recientemente un estudio prospectivo que compara la cápsula endoscópica de colon con la colonografía por TC en pacientes con colonoscopia incompleta. Compararon la sensibilidad de ambos métodos para la detección de los pólipos de colon en el segmento no visualizado en la colonoscopia incompleta. La cápsula endoscópica detectó más del doble de las pacientes con pólipos que la colonografía virtual sin afectar a la tasa de falsos positivos. Existen algunos obstáculos para resolver: el largo tiempo de lectura del vídeo (más de una hora) hace que sea poco amigable para los médicos. Debería desarrollarse una herramienta de detección de pólipos automatizado, lo que permitiría al lector ir rápidamente sobre las sospechas marcadas y el uso de sistemas de alta definición incorporados al software que podrían mejorar la especificidad.<sup>354</sup>

En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos ha aprobado la cápsula endoscópica Pillcam COLON 2 (segunda generación) para los pacientes con una colonoscopia incompleta.<sup>40</sup>

Dos grandes ensayos están en desarrollo en Europa para evaluar el papel potencial de la cápsula endoscópica en los programas de cribado de CCR.<sup>355</sup> Un ensayo italiano (CCANDY) que enrola a 400 pacientes

TABLA 11: BIOMARCADORES DE ADN EN SANGRE PERIFÉRICA EN EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL.

| Estudio                                 | BIOMARCADOR   | Sensibilidad |         | Especificidad |
|---|---|--------------|---------|---------------|
|   |   | CCR          | Adenoma |               |
| Grutzmann et al. <sup>365</sup> (2008)  | Metilación de Septin 9  | 58%          | 18%     | 90%           |
| Li et al. <sup>366</sup> (2009)         | Metilación de Vimentin  | 59%          | -       | 93%           |
| Lee et al. <sup>367</sup> (2009)        | Metilación de un panel de cuatro genes<br>(APC, MGMT, RASSF2A, Wif-1)           | 87%          | 75%     | 92%           |
| de Vos et al. <sup>368</sup> (2009)     | Metilación de Septin 9  | 71%          | -       | 89%           |
| Cassinotti et al. <sup>369</sup> (2011) | Metilación de un panel de seis genes<br>(CYCD2, HIC1, PAX5, RASSF1A, RB1, SRBC) | 84%          | 55%     | 68%           |
| Warren et al. <sup>370</sup> (2011)     | Metilación de Septin 9  | 90%          | 12%     | 88%           |
| Pack et al. <sup>371</sup> (2012)       | Metilación de grupo de cinco genes<br>(E-cadherina, APC, DAPK1, FHIT, SMAD4)    | 60%          | -       | 84%           |
| Church et al. <sup>372</sup> (2014)     | Metilación de Septin 9  | 48%          | 11%     | 92%           |

Fuente: elaboración propia, en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

SOMFi +, que tiene como objetivo evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en la detección de CCR y adenomas avanzados. Y un estudio que se está ejecutando en los Países Bajos (ORCA) donde se enrojarán 1.000 pacientes con el objetivo de determinar la aceptación de la población y el rendimiento diagnóstico de la cápsula como método primario de cribado poblacional. Los resultados de estos dos ensayos son muy esperados, ya que aclararán si la cápsula endoscópica, en los programas de cribado de CCR, tiene la aceptación y la precisión diagnóstica suficientes para pólipos y cáncer para incluirla en el panel de recomendaciones.<sup>355</sup>

Se realizó una reciente revisión sistemática y un meta-análisis para evaluar la precisión de las cápsulas endoscópicas de primera (CE1) y segunda (CE2) generación en la detección de pólipos colorrectales.<sup>356</sup> Se seleccionaron catorce estudios que proporcionaron datos sobre 2.420 pacientes (1128 para CE1 y 1292 para CE2). Solo dos estudios incluyeron sujetos asintomáticos (1.109 personas, el 41,4% del total).

La CE2 y CE1 detectaron pólipos > 6 mm con una sensibilidad del 86% (95% IC: 82%-89%) y del 58% (95% IC: 55%-61%), respectivamente, y la especificidad fue del 88,1% (95% IC: 84,2%-92,0%) para CE2 y del 85,7% (95% IC: 80,2%-91,0%) para CE1.

La CE2 y la CE1 detectaron pólipos > 10 mm con una sensibilidad del 87% (95% IC: 81%-91%) y del 54% (95% IC: 29%-77%), respectivamente, y una especificidad para la CE2 del 95,3% de especificidad (95% IC: 91,5 %-97,5%) y para la CE1 del 97,4% (95% CI: 96,0%-98,3%). La CE2 identificó los 11 cánceres invasivos detectados por colonoscopia.

La sensibilidad en la detección de pólipos > 6 mm y > 10 mm aumentó sustancialmente entre en la cápsula de colon segunda generación (CE2). Los valores más altos de especificidad para la detección de pólipos de la CCE-2 se alcanzan con un punto de corte de 10-mm.<sup>356</sup>

Los resultados de estudios poblacionales irán definiendo el rol que cumplirá la cápsula endoscópica en la pesquisa del cáncer colorrectal en el futuro.

#### Biomarcadores séricos

El uso de biomarcadores en suero o plasma está siendo investigado como una alternativa muy atractiva para el tamizaje del CCR, ya que, tratándose de un simple examen en sangre, puede favorecer a incrementar significativamente la aceptación de la población.

En la actualidad, la investigación es extensa, pero aún falta la validación de los resultados para su uso generalizado y eventual comercialización.<sup>357</sup>

De hecho, la mayor parte de la literatura actual se

limita a resultados sobre la detección del cáncer colorrectal, más que en la detección de adenomas o lesiones avanzadas. Pero como sucede con la cápsula endoscópica, el campo de investigación es embrionario y al menos algunas de las innovaciones son prometedoras.

Los investigadores han encarado el problema desde dos direcciones: en primer lugar, buscando identificar nuevos y más potentes biomarcadores; y en segundo lugar, tratando de combinar biomarcadores conocidos para encontrar patrones sugestivos de cáncer colorrectal.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el marcador tradicional asociado al CCR y su sensibilidad diagnóstica es de aproximadamente el 40%, demasiado baja para su uso como un examen de pesquisa o diagnóstico del CCR. Resulta valioso como una herramienta para monitorear la recurrencia del cáncer luego de su tratamiento, donde su sensibilidad se duplica (80%).<sup>358</sup>

Se intentó combinar el CEA con otros marcadores asociados al cáncer colorrectal, como CYFRA 21-1, ferritina, osteopontin (OPN), anti-p53, y seprase.<sup>359</sup> La sensibilidad y la especificidad de la combinación de biomarcadores fue comparable al test de SOMFi para CCR.<sup>359</sup>

Dos tipos diferentes de moléculas se investigan para el cribado de CCR. En primer lugar, la alteración del patrón de normalidad de la metilación del ADN, que es un importante mecanismo epigenético involucrado en el proceso de carcinogénesis colorrectal y los patrones de metilación aberrante del ADN que se han encontrado en plasma de pacientes con CCR, sugiriendo una nueva clase de biomarcadores potenciales para el tamizaje.<sup>360,361</sup> En segundo lugar, pequeñas porciones de ARN no codificados (micro ARNs) tienen un rol como reguladores de expresión genética con un papel crucial en diversos procesos celulares (desarrollo, diferenciación, proliferación y apoptosis) y en la iniciación y la progresión del cáncer en humanos.<sup>362,363</sup>

Varios estudios han evaluado la posible utilidad de la detección de la metilación del ADN circulante en el cribado del CCR y la mayoría de ellos sobre Septin 9357,<sup>364</sup> (tabla 10).

En la tabla 10 se muestran los resultados de 8 estudios<sup>365-372</sup> que evaluaron la precisión diagnóstica para CCR y adenomas de biomarcadores en sangre periférica. La mayoría de ellos, especialmente aquellos que dependen de paneles de diferentes genes, han

demostrado una relativamente alta sensibilidad para CCR, sin embargo, los resultados obtenidos con respecto a la detección de adenomas siguen siendo bastante pobres.<sup>41</sup>

Hasta ahora, el único biomarcador disponible comercialmente para el tamizaje del CCR aprobado por la FDA en abril de 2016 es precisamente Septin 9 (Epi proColon Assay®, Epigenómica, Alemania).

Desafortunadamente, los resultados del estudio Presept, el mayor ensayo clínico multicéntrico para evaluar la capacidad del Septin 9 para detectar CCR en población de riesgo promedio, fueron algo decepcionantes.<sup>372</sup> En este estudio, sobre 1.516 participantes, la sensibilidad para la detección de CCR fue de 48%. Los valores correspondientes para las diferentes etapas del CCR de estadio I a IV fueron 35%, 63%, 46% y 77%, respectivamente, y para adenomas avanzados del 11%, con una especificidad del 92%. Estos resultados indican que Septin9 se puede detectar en el plasma de individuos asintomáticos con riesgo promedio, sometidos a tamizaje, aunque la prueba requiere una mayor sensibilidad para la detección de cáncer temprano y adenomas avanzados.<sup>372,373</sup>

Se ha investigado el papel de los microARNs en la génesis de diversos tumores observándose que cada tipo de tumor ha mostrado perfiles significativamente diferentes en comparación con las células normales.<sup>374,375</sup>

Informes recientes han demostrado que miARNs están presentes en el suero y plasma, con una circulación a niveles estables, reproducibles y consistentes. Por lo tanto, los perfiles de expresión de miARNs circulantes parecen ser una gran promesa para posicionarse como una estrategia novedosa, no invasiva de tamizaje del CCR.<sup>41,361</sup>

En un reciente estudio, se investigó si los niveles en plasma de miARNs pueden diferenciar pacientes con CCR o adenomas avanzados de individuos sanos.<sup>376</sup>

Fue posible demostrar que los perfiles de expresión de miARNs en plasma en pacientes con dichas lesiones difieren de los controles sanos y que se identificó un panel de seis miARNs (miR18a, miR19a, miR19b, miR15b, miR29a, y miR335) que están significativamente aumentados en pacientes con CCR.<sup>376</sup> Sin embargo, solo el miR18a se confirmó que está sobre regulado significativamente en pacientes con adenomas avanzados. Estos resultados sugieren que los patrones de expresión de miARN pueden actuar como biomarcadores para CCR, aunque todavía tienen un valor limitado en la identificación de

pacientes con lesiones premalignas.<sup>376</sup>

El campo de investigación de biomarcadores individuales o de paneles de marcadores en sangre para la detección del CCR y lesiones avanzadas premalignas se halla en permanente evolución y permite soñar con un escenario futuro donde se establezca como una estrategia de tamizaje del CCR.

Por supuesto que el camino de la validación de su eficacia para su utilización poblacional y la evaluación de su costo-efectividad llevara algún tiempo, aunque la potencial mayor aceptación de la población de este tipo de exámenes no invasivos es su principal fortaleza inicial.

Estudios recientemente publicados se encuentran en ese camino. Uno de ellos, abocado a la investigación de la sensibilidad y especificidad de un test que detecta regiones hipermetiladas en dos genes, BCAT1 e IKZF1, muestra tener una sensibilidad similar pero mayor especificidad que el test de SOMFi para la detección de CCR.<sup>377,378</sup> Restan aún evaluaciones en un contexto de pesquisa poblacional para entender de modo completo las potenciales ventajas y desventajas de esos marcadores en el tamizaje del CCR.

Un meta-análisis sistemático reciente identificó un panel de dos miARNs como biomarcadores en sangre para la detección del cáncer colorrectal.<sup>379</sup> Sobre un total de 134 sujetos, mostró resultados prometedores para una prueba de tamizaje del CCR que, sin embargo, deberá ser validada en una cohorte más grande con la estratificación de estadios del cáncer y en pacientes con otras enfermedades gastrointestinales.

La expresión de genes: TSPAN8, LGALS4, COL1A2 y CEACAM6 podría ser útil en la detección de CCR. La combinación de TSPAN8 y LGALS4 muestra valores prometedores de sensibilidad (92,5%) y especificidad (67,16%), compitiendo con sangre oculta en heces y con la prueba inmunoquímica fecal (74% y 95%) y el test de ADN en materia fecal, Cologuard (92% y 87%).<sup>379,380</sup>

A medida que se descubran marcadores moleculares para detectar el cáncer, se debe tener en cuenta el mismo estándar utilizado para los otros exámenes de tamizaje antes de su inclusión como alternativa para el cribado poblacional. Son necesarios estudios aleatorizados que demuestren la reducción de la mortalidad específica por CCR y permitirán evaluar la eficacia comparativa con otras pruebas, su beneficio contra el riesgo de detección inadecuada o resul-

TABLA 12: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DE U.S. MULTI-SOCIETY TASK FORCE/AMERICAN CANCER SOCIETY (USMSTF).<sup>1</sup>

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Inicio de pesquisa                    | 50 años de edad (asintomáticos, riesgo promedio)  |
| Finalización de la pesquisa           | No especificada (de acuerdo a criterio médico, comorbilidades y expectativa de vida)  |
| Tipo de test recomendados e intervalo | Principalmente eficaces para la detección de CCR:<br>SOMFg de alta sensibilidad anual<br>SOMFi anual<br>Test ADN en materia fecal (Cologuard) con intervalo incierto<br>Eficaces para el diagnóstico de adenomas y CCR:<br>Sigmoidoscopia flexible cada 5 años<br>Colonoscopia cada 10 años<br>Rx. colon por enema cada 5 años<br>Colonografía por TC cada 5 años |

Fuente: elaboración propia, en base a Lin y colaboradores.<sup>50</sup>

tado falso negativo y la necesidad de pruebas adicionales.<sup>381</sup>

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL

En la pesquisa oportunista, en la práctica diaria, el médico se plantea el desafío de hacer una prescripción a un paciente individual, con base en el análisis de las pruebas existentes, con el objetivo de no hacer “lo que nos parece” en forma casi automática, sino tener la posibilidad de reflexionar personalmente y con los pacientes acerca de las prescripciones que recomienda.

Las recomendaciones que el médico realiza exigen un análisis sistematizado de las distintas variables que las convertirán en una recomendación fuerte –aquella en la que los beneficios superan a los perjuicios–, o en una débil –aquella en la que los beneficios y perjuicios están balanceados.

La medicina basada en las pruebas es una metodología interesante para optimizar lo que leemos, lo que aprendemos y lo que hacemos.

Hace unas décadas, nos enfocábamos en plantearnos una pregunta adecuada a nuestro problema y buscar estudios randomizados por considerarlos la mejor evidencia. Luego empezamos a interesarnos en

los meta-análisis, que integran los resultados de distintos estudios en un único estimador. Actualmente, parecería que las guías de práctica clínica (GPC) son las herramientas más completas para recopilar la mejor evidencia científica disponible y para considerar su aplicación más pertinente. Este instrumento toma particular relevancia en la evaluación de las múltiples estrategias de diagnóstico propuestas para la pesquisa del cáncer colorrectal.<sup>382</sup>

Las guías de práctica clínica son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los médicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema médico en circunstancias sanitarias específicas. Su finalidad primordial consiste en ofrecer una serie de directrices con las que poder resolver, a través de la evidencia científica, los problemas que surgen diariamente con los pacientes.<sup>383</sup>

Las guías de práctica clínica sobre la pesquisa del cáncer colorrectal generalmente coincidían y ninguna estrategia de prevención se consideraba mejor que otra, a tal punto que la recomendación siempre era: “el mejor test de pesquisa es aquel que acepta el paciente”<sup>383,384</sup>.

Muchas de las guías existentes adoptaron la premisa de ofrecer una gama de opciones de estudios que analizaran la evidencia científica, para elegir dentro de una pesquisa oportunista o, eventualmente, como alternativa en un programa organizado y en algunas de ellas estableciendo un orden de preferencia general o una predilección de acuerdo al objetivo propuesto del tamizaje, detección de adenomas o de cáncer colorrectal.<sup>192</sup>

La Guía de la U.S. Multi-Society Task Force/American Cancer Society (tabla 12) recomienda la pesquisa en personas asintomáticas, mayores de 50 años y sin antecedentes, definiendo dos categorías de pruebas de acuerdo al objetivo de detección. En la primera categoría ubican las pruebas que detectan principalmente los cánceres: SOMFg de alta sensibilidad anual, SOMF inmunoquímico anual o Test de ADN en heces (Cologuard) con un intervalo incierto.<sup>1,385</sup>

En la segunda categoría se encuentran los exámenes que detectan cáncer y adenomas y por lo tanto con mayor potencial preventivo: la sigmoideoscopia flexible cada 5 años, la colonoscopia cada 10 años, colon por enema doble contraste cada cinco años o colonografía por TC (colonoscopia virtual) cada cinco

TABLA 13: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DEL AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY (2009).

|  |   |
|--|---|
| Inicio de pesquisa   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 años de edad</li> <li>• 45 años en afroamericanos (asintomáticos, riesgo promedio)</li> </ul>   |
| Finalización de la pesquisa  | No especificada (de acuerdo a criterio médico, comorbilidades y expectativa de vida)  |
| Tipo de test recomendados e intervalo (recomiendan ofrecer primero los test preventivos) | <p>Test de prevención del CCR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferido: Colonoscopia cada 10 años</li> <li>• Alternativos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sigmoideoscopia flexible cada 5-10 años</li> <li>· Colonografía por TC cada 5 años</li> </ul> </li> </ul> <p>Test de detección del CCR (ofrecer a las personas que rechazan la colonoscopia u otro test preventivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferido: SOMFi anual</li> <li>• Alternativos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· SOMFg de alta sensibilidad</li> <li>· ADN en materia fecal cada 3 años</li> </ul> </li> </ul> |

Fuente: elaboración propia en base a Rex y colaboradores.<sup>189</sup>

años.<sup>1,385</sup>

La guía del Colegio Americano de Gastroenterología (American College of Gastroenterology) corregida en 2009<sup>189</sup> aconseja ofrecer en primer término exámenes para la prevención del CCR señalando a la colonoscopia cada 10 años como estudio preferido (tabla 13). Recomienda comenzar la pesquisa a los 50 años, excepto en afroamericanos, donde sugiere el inicio a los 45 años, aunque esta recomendación tiene un bajo nivel de evidencia.<sup>189,385</sup>

La guía señala que un test para la detección del cáncer colorrectal debe ser ofrecido en aquellas personas que rechazan la colonoscopia u otro test preventivo y el examen preferido en este caso es el test de sangre en heces inmunoquímico anual.

Luego marca recomendaciones alternativas para la prevención del CCR: sigmoideoscopia flexible cada 5-10 años y la colonografía por TC cada 5 años y test alternativos de detección de cáncer colorrectal: SOMFg de alta sensibilidad (Hemoccult Sensa) y

TABLA 14: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DE LA CANADIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY (2010).

|  |  |
|--|--|
| <b>Recomendaciones generales:</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· Desarrollar la pesquisa preferentemente mediante programas organizados regionales o provinciales</li> <li>· Tanto la pesquisa programática como la oportunista deben cumplir los estándares de garantías de calidad establecidos</li> </ul> |  |
| <b>Inicio de pesquisa</b>  | 50 años  |
| <b>Finalización de la pesquisa</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>· A los 75 años</li> <li>· Entre 75 años y 85 años, individualizada</li> <li>· A partir de los 85 años no se recomienda</li> </ul>  |
| <b>Pesquisa programática</b>   |  |
| <b>Tipo de test recomendados e intervalo</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOMF anual o bienal (de acuerdo a recursos)</li> <li>1. SOMF inmunoquímico (preferencia)</li> <li>2. SOMF g de alta sensibilidad</li> <li>• Sigmoidoscopia flexible cada 10 años</li> </ul> |
| <b>Pesquisa oportunista</b>  |  |
| <b>Tipo de test recomendados e intervalo</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOMF anual o bienal (de preferencia SOMFi)</li> <li>• Sigmoidoscopia flexible cada 10 años</li> <li>• Colonoscopia cada 10 años</li> </ul>  |

Fuente: elaboración propia en base a Leddin y colaboradores.<sup>386</sup>

test de ADN en materia fecal cada 3 años.<sup>189</sup>

La Asociación Canadiense de Gastroenterología (Canadian Association of Gastroenterology) publica en 2010 su propia guía (tabla 14), donde recomienda que la pesquisa del CCR en Canadá debe ser desarrollada mediante programas organizados regionales o provinciales con tamizaje a toda la población desde los 50 años y hasta los 75 años, dejando la decisión a cada caso en particular para las personas entre 75 y 85 años. No recomienda la pesquisa en mayores de 85 años.<sup>386</sup>

Entre las opciones de tamizaje, la guía recomienda de preferencia el test inmunoquímico de sangre oculta en heces o SOMFg de alta sensibilidad con intervalo anual o bienal, de acuerdo a los recursos disponibles o la sigmoidoscopia flexible con un intervalo de 10 años o más. Por el momento, la Asociación Canadiense de Gastroenterología no recomienda para la pesquisa programática la colonoscopia, el test de

TABLA 15: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DEL AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS (2015).

|  |   |
|--|---|
| <b>Recomendación general: los médicos deben efectuar una evaluación individualizada del riesgo de cáncer colorrectal a todos los adultos</b> |   |
| <b>Inicio de pesquisa</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Riesgo promedio: inicio a los 50 años</li> <li>· Alto riesgo (antecedente familiar de CCR en familiar de primer grado menor de 50 años): inicio a los 40 años o 10 años antes del caso familiar más joven.</li> </ul>  |
| <b>Finalización de la pesquisa</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 75 años</li> <li>· Personas con una expectativa de vida menor a 10 años</li> </ul>   |
| <b>Tipo de test recomendado e intervalo</b>  | <p>Riesgo promedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· SOMFg de alta sensibilidad o SOMFi anual</li> <li>· Sigmoidoscopia flexible cada 5 años</li> <li>· Sigmoidoscopia flexible cada 5 años + SOMFg de alta sensibilidad o SOMFi cada 3 años</li> <li>· Colonoscopia cada 10 años</li> </ul> <p>Los médicos deben seleccionar la opción basándose en los riesgos y beneficios de la prueba de tamizaje, la disponibilidad de la misma y la preferencia del paciente</p> <p><b>Alto riesgo: colonoscopia cada 5 años</b></p> |

Fuente: elaboración propia en base a Wilt y colaboradores.<sup>388</sup>

ADN en heces y la colonografía por TC, aunque en este último caso aconsejan su uso en circunstancias particulares, como por ejemplo luego de una colonoscopia incompleta.

Finalmente, para una pesquisa oportunista muestran un menú de opciones: sangre oculta en heces (SOMFi de preferencia), sigmoidoscopia y colonoscopia, con la recomendación de que este tipo de pesquisa deber ser efectuada en concordancia con los estándares de calidad aplicables a los programas organizados.<sup>386</sup>

En el año 2012, el American College of Physicians hace una evaluación de las diferentes guías o directrices existentes, desarrolladas por otras organizaciones con un análisis metodológico riguroso y publica sus recomendaciones para la pesquisa del CCR que luego actualiza en 2015<sup>387, 388</sup> (tabla 15).

Para el análisis, los siete autores revisaron las GPC en forma independiente mediante el uso de una he-

TABLA 16: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DE CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE (2016).

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Inicio de pesquisa                   | 50 años, riesgo promedio  |
| Finalización de la pesquisa          | 75 años   |
| Tipo de test recomendado e intervalo | <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ SOMFi bienal</li> <li>◦ SOMFg bienal</li> <li>◦ Sigmoideoscopia flexible cada 10 años</li> </ul> |

Fuente: elaboración propia, en base a Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>391</sup>

TABLA 17: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL DE CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE (2016).

|   |  |
|---|--|
| Recomendación general: evaluación del riesgo de cáncer colorrectal a todas las personas |  |
| Inicio de pesquisa  | Riesgo promedio: inicio a los 50 años  |
| Finalización de la pesquisa   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A los 75 años</li> <li>• Entre 76 años y 85 años, individualizada</li> </ul>  |
| Opciones de exámenes e intervalo  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia cada 10 años</li> <li>• SOMFi o SOMFg de alta sensibilidad anuales</li> <li>• ADN en materia fecal cada 3 años</li> <li>• Sigmoideoscopia flexible cada 5 años + SOMFi o SOMFg de alta sensibilidad en el tercer año</li> <li>• Colonografía por TC cada 5 años</li> </ul> |

Fuente: elaboración propia en base a NCCN.<sup>392</sup>

herramienta reconocida para la evaluación de este tipo de guías: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)<sup>389</sup> con preguntas relacionadas al alcance y propósito de la guía, participación de los interesados, el rigor del desarrollo, la claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial.<sup>387</sup>

Aunque las puntuaciones cuantitativas totales variaron en algún punto, la evaluación cualitativa de la calidad de las guías fue consistente entre los siete evaluadores. En efecto, la clasificación general de la calidad de las guías fue similar entre los evaluadores y la Guía de US Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>390</sup> fue la única recomendada unánimemente por los siete evaluadores.

Los comentarios finales sobre la evaluación de la guía de recomendaciones para la pesquisa del CCR

TABLA 18: SCORE DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL DE ASIA PACIFIC WORKING GROUP (2015).

| Factor de riesgo  | Criterio                        | Puntos |
|-------------------|---------------------------------|--------|
| Edad              | 50-69 años                      | 2      |
|                   | > 70 años                       | 3      |
| Sexo              | hombre                          | 1      |
|                   | mujer                           | 0      |
| Historia familiar | CCR en familiar de primer grado | 2      |
| Tabaquismo        | actual o pasado                 | 1      |
|                   | nunca                           | 0      |

Fuente: elaboración propia en base a Sung y colaboradores.<sup>393</sup>

de la USPSTF fueron que esta guía del año 2008, actualización de la anterior de 2002, presentaba la evidencia sobre los beneficios y los daños de las tecnologías de pesquisa, así como un modelo de decisión analítico para comparar los resultados esperados sobre la salud y las necesidades de recursos de los métodos de tamizaje disponibles. Los puntos fuertes de esta guía incluyen el uso de métodos rigurosos de evaluación de las pruebas, a través de una revisión sistemática de la literatura y los vínculos entre la evidencia y las recomendaciones, las cuales tienen una especificación de edad muy clara para el propósito de la pesquisa. La guía de la USPSTF es la única guía que no recomendaba la colonografía por TC como una opción para la pesquisa del cáncer colorrectal.<sup>387</sup>

Recientemente, en marzo de 2016 se publica la Guía de recomendaciones de tamizaje del cáncer colorrectal en la atención primaria, generada por la Canadian Task Force on Preventive Health Care (tabla 15), que aconseja a los médicos clínicos y responsables de políticas de salud la pesquisa del CCR en personas de 50 a 74 años mediante sangre oculta en heces (SOMFg o SOMFi) cada 2 años o sigmoideoscopia flexible cada 10 años. No recomiendan la colonoscopia cada 10 años.<sup>391</sup>

En 2016 se publica la actualización de la guía de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de EE. UU.<sup>392</sup> para el tamizaje del CCR (tabla 16), en la cual se recomienda una evaluación de riesgo de CCR antes de decidir el examen más apropiado a cada grupo de riesgo.

Se aconsejan en esta guía los estudios específicos para las personas con riesgo aumentado por antecedentes personales o familiares y en las personas con riesgo promedio se propone, a partir de los 50 años (no establecen una edad de finalización), las siguientes

TABLA 19: ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y RIESGO RELATIVO DE NEOPLASIA AVANZADA EN LA COHORTE DE VALIDACIÓN DEL SCORE DE RIESGO DEL ASIA PACIFIC ORKING GROUP (2015).

| Factor de riesgo  | Criterio | Puntos         |
|-------------------|----------|----------------|
| Riesgo bajo       | 0-1      | Referencia     |
| Riesgo intermedio | 02-mar   | 2.6 (1.1-6.0)  |
| Riesgo alto       | 04-jul   | 4.3 (1.8-10.3) |

Fuente: elaboración propia en base a Sung y colaboradores.<sup>393</sup>

tes opciones: colonoscopia convencional cada 10 años, SOMFg de alta sensibilidad o SOMFi anuales, sigmoideoscopia flexible cada 5 años asociada a SOMF en el tercer año.

En 2015 se publica la actualización de las recomendaciones del Consenso del Asia Pacific Working Group, brindando la opinión de representantes de 14 países o regiones de Asia que se reunieron para revisar los datos de la bibliografía y actualizar las directrices.<sup>393</sup>

El objetivo de este grupo fue proporcionar un conjunto actualizado de recomendaciones con consenso regional, con la opinión de que cada país o región, para permitir su adaptación a las necesidades específicas.

En esta actualización,<sup>393</sup> el grupo recomienda:

1. Una propuesta de pesquisa estratificada de acuerdo al riesgo de CCR.
2. Utilizar el score validado para identificar a las personas con alto riesgo de CCR o neoplasia avanzada que tiene en cuenta: edad, género masculino, historia familiar y tabaquismo<sup>394</sup> (tablas 18 y 19).
3. Considerar también la obesidad y la diabetes como factores de incremento del riesgo aunque aún no han sido incorporadas al score.
4. Utilizar la colonoscopia como opción preferida de cribado de CCR en las personas con un mayor riesgo de CCR o neoplasia avanzada, basándose en el score previamente detallado.
5. Las pruebas de sangre oculta en heces tienen un valor probado para el cribado del CCR, y el test con guayaco debe ser sustituido por la prueba inmunoquímica.
6. Las personas con SOMFi positiva deben ser referidas para una colonoscopia complementaria.
7. La sigmoideoscopia flexible es una alternativa efectiva para el tamizaje del CCR.

TABLA 20: GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CCR DE LA US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (2016).

|   |   |
|---|---|
| Inicio de pesquisa  | 50 años   |
| Finalización de la pesquisa   | <ul style="list-style-type: none"> <li>· A los 75 años</li> <li>· Entre 75 años y 85 años, individualizada de acuerdo al estado de salud, expectativa de vida y pesquisa del CCR previa (mayor beneficio en personas sin exámenes previos)</li> <li>· A partir de los 85 años no se recomienda pesquisa</li> </ul>  |
| Test de pesquisa aceptados:   | no señala estudios recomendados, solo un listado de opciones  |
| Tipo de test e intervalo (señalando eficiencia en términos de años de vida ganado y número de colonoscopias necesarias) | <p>Exámenes más eficientes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia cada 10 años</li> <li>• SOMFi anual</li> <li>• Sigmoideoscopia flexible cada 10 años + SOMFi anual</li> <li>• Colonografía por TC cada 5 años</li> </ul> <p>Exámenes menos eficientes (en orden decreciente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOMFi + ADN en materia fecal cada 1-3 años</li> <li>• Sigmoideoscopia flexible cada 5 años</li> <li>• SOMFg anual</li> </ul> |

Fuente: elaboración propia en base a USPSTF.<sup>188</sup>

8. Tanto la colonografía por TC como la cápsula endoscópica no se recomiendan para la pesquisa del CCR y pueden ser utilizadas cuando no es posible una colonoscopia.

En junio de 2016 se publicó la actualización de las recomendaciones de la U.S. Preventive Services Task Force<sup>188</sup> (tabla 20).

La USPSTF revisó la evidencia sobre la eficacia del cribado mediante colonoscopia, sigmoideoscopia flexible, colonografía por tomografía computarizada, la prueba de sangre oculta en heces basada con guayaco, la prueba inmunoquímica fecal, la prueba de ADN en heces y la prueba en sangre de la metilación del gen Septin 9 (SEPT9), en la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal o la mortalidad por todas las causas. Además analizó la evidencia sobre las características de rendimiento de estas pruebas para la detección de pólipos adenomatosos, adenomas avanzados, así como el cáncer colorrectal. Además, la USPSTF encargó un informe de

modelos comparativos del Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) y Colorectal Cancer Working Group para proporcionar información, de acuerdo a modelos comparativos, sobre beneficios, daños y la carga de las estrategias de detección de cáncer colorrectal durante toda la vida, sobre las edades óptimas de inicio y finalización de la pesquisa y los intervalos de los diferentes métodos disponibles que proporcionan años de vida ganados similares y un equilibrio comparable entre los años de vida ganados y la carga del tamizaje.<sup>187,395</sup>

En comparación con el análisis previo realizada por el USPSTF,<sup>390</sup> en este se utiliza una definición de edades más estrechamente definidas de inicio y finalización y para los intervalos de cribado.

Los modelos utilizados por el Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) incluyeron el modelo de simulación de cáncer colorrectal (SimCRC), el análisis de microsimulación para el screening del cáncer colorrectal (MISCAN) y el modelo de población de cáncer colorrectal simulado por incidencia e historia natural (CRC-SPIN).<sup>395</sup>

La USPSTF recomienda el cribado de cáncer colorrectal en personas entre 50 y 75 años, y enumera siete diferentes estrategias de cribado, afirmando que “las pruebas no se presentan en ningún orden de preferencia o jerarquización”, lo que implica que el grupo de trabajo considera que son equivalentes. Sin embargo, presenta evidencias de que algunas estrategias son mejores que otras cuando se ensayan en poblaciones representativas. En este estudio de modelos de microsimulación de una población previamente no tamizada, suponiendo una adhesión del 100% al tamizaje, las estrategias de colonoscopia cada 10 años, SOMFi anual, SF cada 10 años con SOMFi anual, y CTC cada 5 años proporcionan similares años de vida ganados y un equilibrio comparable entre el beneficio, la carga del tamizaje y la utilización de los recursos sanitarios. Estas estrategias se señalan como eficientes, estableciendo una llamada frontera de eficiencia que une las estrategias con la más alta ganancia de años de vida esperada por colonoscopia realizada. Las estrategias que se encontraban por debajo de esta frontera, pero con años de vida ganados al menos del 98% de las pruebas en la frontera eficiente, se denominaron casi eficientes o menos eficientes, y en este grupo se incluyó la prueba de ADN en materia fecal asociada a SOMFi. Por último, el grupo de trabajo incluye en la lista a la SOMFg y la sigmoideoscopia sola, pero con evidencia que sugiere

que son ineficientes en los términos que señala la barrera de eficiencia.

La USPSTF parece estar diciendo que algunas pruebas son mejores que otras, pero luego no especifica una preferencia. ¿Cómo puede explicarse? Tomando el principio del grupo de trabajo que expresa: “la mejor prueba de detección es la que se consigue realizar”, una prueba puede ocupar un lugar de menor eficiencia en un modelo de simulación pero puede aumentarla cuando la preferencia de los pacientes la hacen una opción más aceptada. Por lo tanto, para elegir entre las estrategias de cribado, la USPSTF recomienda la toma de decisiones compartida, un proceso en el que el médico y el paciente comparten información y llegan a un consenso sobre qué prueba de tamizaje es mejor para el paciente. En la toma de decisiones compartida, las opciones no necesariamente tienen similares resultados o eficiencia equivalente. Los médicos y los pacientes van a entender la importancia de la pesquisa y hacer una elección informada entre las diferentes estrategias. Para las aseguradoras privadas, la recomendación de la pesquisa del cáncer colorrectal sin una declaración que indique cuáles estrategias específicas recomienda deja cierta ambigüedad acerca de si el seguro privado debe cubrir cada una de las pruebas específicas.<sup>396</sup> El único test no incluido en el listado de opciones de la USPSTF fue la prueba en sangre de la metilación del gen septin 9 (SEPT9).

Si bien la FDA aprobó este test (Epi proColon; Epigenómica) en abril de 2016, la revisión sistemática de la evidencia apoya la recomendación de no incluirlo en la lista de opciones debido a su baja sensibilidad para la detección de CCR (48%).<sup>372</sup>

En el análisis del rango etario, la USPSTF concluye que la evidencia apoya la edad inicial de la pesquisa a los 50 años para la población en general. El equilibrio entre los beneficios y los daños se vuelve menos favorable cuando hay una menor esperanza de vida por comorbilidades y en personas con antecedentes de pesquisa previa. La USPSTF no recomienda el cribado de rutina contra el cáncer colorrectal en personas mayores de 85 años, y el beneficio neto de la pesquisa del cáncer colorrectal en adultos de 76 años a 85 años que habían sido controlados previamente es pequeño. Los adultos entre 76 y 85 años que nunca han sido examinados tienen más probabilidades de beneficiarse. La pesquisa es más adecuada para aquellas personas sanas, sin condiciones comórbidas que limiten considerablemente la expectativa de vida. Se

recomienda una decisión en conjunto personalizada.<sup>188</sup>

En 2010, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó un documento marco, las Directrices Europeas de Garantía de Calidad en la pesquisa y diagnóstico del cáncer colorrectal,<sup>3</sup> especialmente diseñado para el establecimiento de programas organizados poblacionales cuyos lineamientos completos se expondrán en el capítulo referido a programas de pesquisa del

CCR.

A partir de una revisión completa y sistemática de la evidencia científica, las recomendaciones son: el cribado del CCR en personas entre 50 y 75 años mediante SOMFg o SOMFi con un intervalo no mayor de tres años y en un rango mínimo de inclusión de personas entre 60-64 años o el cribado con sigmoidoscopia flexible en un intervalo no menor de 10 años. La colonoscopia no se recomienda hasta la actualidad para la pesquisa del CCR en la Unión Europea.

## BIBLIOGRAFÍA

- Levin, B.; Lieberman, D.; McFarland, B.; Andrews, K.; Brooks, D.; Bond, J. et al. (2008): "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". En: *Gastroenterology*, 134: 1570-1595.
- Castells, A.; Marzo-Castillejo, M.; Mascort, J.; Amador, F.; Andreu, M.; Bellas, B. et al. (2009): "Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009". En: *Gastroenterol Hepatol*, 32: 717.e711-717.e758.
- Segnan, N.; Patnick, J.; Von Karsa, L. et al. (2010): *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Luxemburgo: European Commission, Publications Office of the European Union.
- Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D.; Bond, J.; Burt, R.; Ferrucci, J. et al. (2003): "Colorectal Cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence". En: *Gastroenterology*, 124: 544-560.
- Rodríguez-Moranta, F.; Salo, J.; Arcusa, A.; Boadas, J.; Pinol, V.; Bessa, X. et al. (2006): "Postoperative Surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial". En: *J Clin Oncol*, 24: 386-393.
- Winawer, S.; Zauber, A.; Fletcher, R.; Stillman, J.; O'Brien, M.; Levin, B. et al. (2006): "Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society". En: *Gastroenterology*, 130: 1872-1885.
- Zauber, A.; Winawer, S.; O'Brien, M.; Lansdorp-Vogelaar, I.; van Ballegooijen, M.; Hankey, B. et al. (2012): "Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths". En: *N Engl J Med*, 366: 687-696.
- Castells, A.; Andreu, M.; Binefa, G.; Fite, A.; Font, R. y Espinas, J. (2015): "Postpolypectomy surveillance in patients with adenomas and serrated lesions: a proposal for risk stratification in the context of organized colorectal cancer-screening programs". En: *Endoscopy*, 47: 86-87.
- Wilson, J. M. G. y Jungner, G. (1968): "Principles and practice of screening for disease". WHO, Ginebra, Report Nº 34. Disponible online en: <[http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)>.
- Hewitson, P.; Glasziou, P.; Irwig, L.; Towler, B. y Watson, E. (2007): "Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult, Cochrane". En: *Database. Syst. Rev.* Nº 1, p. CD001216.
- Atkin, W. S.; Edwards, R.; Kralj-Hans, I. et al. (2010): "Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial". En: *Lancet*, 375: 1624-1633.
- Hanselaar, A. G. (2002): "Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program". En: *Acta Cytol*, 46(4): 619-629.
- Council of the European Union (2003): "Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC)". En: *Off J Eur Union*, Nº L 327, pp. 34-38.
- Miles, A.; Cockburn, J.; Smith, R.A. et al. (2004): "A perspective from countries using organized screening programs". En: *Cancer*. 101: 1201-1213.
- Sullivan, T.; Sullivan, R. y Ginsburg, O.M. (2015): "Screening for Cancer: Considerations for Low- and Middle-Income Countries". En: Gelband, H.; Jha, P.; Sankaranarayanan, R. y Horton, S. (eds.), *Source: Cancer: Disease Control Priorities, Volumen 3*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. Disponible online en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343622/>>.
- Arbyn, M.; Anttila, A.; Jordan, J.; Ronco, G.; Schenck, U.; Segnan, N.; Wiener, H.; Herbert, A. y Von Karsa, L. (2010): "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening". En: *Ann. Oncol*, 21(3): 448-458.
- Von Karsa, L.; Lignini, T.A.; Patnick, J.; Lambert, R. y Sauvaget, C. (2010): "The dimensions of the CRC problem". En: *Best Pract. Res. Clin Gastroenterol*, 24(4): 381-396.
- Rodríguez-Moranta, F.; Trapero-Bertran, M.; Castells, A. et al. (2008): "Endoscopic requirements of colorectal cancer screening programs in average-risk population. Estimation according to a Markov model". En: *Gastroenterol Hepatol*, 31(7): 405-412.
- Rabeneck, L.; Horton, S.; Zauber, A.G. y Earle, C. (2015): "Colorectal Cancer". En: Gelband, H.; Jha, P.; Sankaranarayanan, R. y Horton, S. (eds.), *Source: Cancer: Disease Control Priorities, Volumen 3*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- Quintero, E.; Hassan, C.; Senore, C. y Saito, Y. (2012): "Progress and challenges in colorectal cancer screening". En: *Gastroenterol Res Pract*, 8(4): 69-85.
- Pignone, M.; S. Saha, R. Hoerger, y Mandelblatt, J. (2002): "Cost-Effectiveness Analyses of Colorectal Cancer Screening: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Annals of Internal Medicine*, 137 (2): 96-104.
- Pignone, M.; L. Russell, y Wagner, J. (eds.) (2005): *Economic Models of Colorectal Cancer Screening in Average-Risk Adults*. Washington, DC: National Academies Press.

23. Bray, F.; Ren, J.S.; Masuyer, E. y Ferlay, J. (2005): "Estimates of Global Cancer Prevalence for 27 Sites in the Adult Population in 2008". En: *International Journal of Cancer*, 132: 1133-1145.
24. Park, S.M.; Yun, Y.H. y Kwon, S. (2005): "Feasible Economic Strategies to Improve Screening Compliance for Colorectal Cancer in Korea". En: *World Journal of Gastroenterology*, 11 (11): 1587-1593.
25. Tsoi, K.K.F.; Ng, S.S.M.; Leung, M.C.M. y Sung, J.J.Y. (2008): "Cost-Effectiveness Analysis on Screening for Colorectal Neoplasm and Management of Colorectal Cancer in Asia". En: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 353-363.
26. Wong, S.S.; Leong, A.P.K. y Leong, T.Z. (2004): "Cost- Effectiveness Analysis of Colorectal Cancer Screening Strategies in Singapore: A Dynamic Decision Analytic Approach". En: *Studies in Health Technology Information*, 107 (Pt 1): 104-110.
27. Wu, G.H.-M.; Wang, Y.-M.; Yen, A.M.-F.; Wong, J.-M.; Lai, H.-C. et al. (2006): "Cost-Effectiveness Analysis of Colorectal Cancer Screening with Stool DNA Testing in Intermediate-Incidence Countries". En: *BMC Cancer*, 6: 136-148.
28. Espinola, N.; Maceira, D. y Palacios, A. (2016): "Costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en la Argentina". En: *Acta Gastroenterol Latinoam*, 46: 8-17.
29. Zauber, A.G.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.B. et al. (2008): "Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med*, 149: 659.
30. Knudsen, A.B.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Rutter, C.M.; Savarino, J.E.; Van Ballegooijen, M. et al. (2010): "Cost-Effectiveness of Computed Tomographic Colonography Screening for Colorectal Cancer in the Medicare Population". En: *Journal of the National Cancer Institute*, 102: 1238-1252.
31. Sharp, L.; Tilson, L.; Whyte, S.; O'Ceilleachair, A.; Walsh, C.; Usher, C. et al. (2012): "Cost-Effectiveness of Population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy". En: *Br J Cancer*, 106: 805-816.
32. Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A. y Brenner, H. (2010): "Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – an overview". En: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24: 439-449.
33. Lansdorp-Vogelaar, I.; Van Ballegooijen, M.; Zauber, A.G. et al. (2009): "Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening". En: *J Natl Cancer Inst.*, 101(20): 1412-1422. doi: 10.1093/jnci/djp319. Epub 2009 Sep 24.
34. Ginsberg, G.M.; Lim, S.S.; Lauer, J.A.; Johns, B.P. y Sepulveda, C.R. (2010): "Prevention, Screening and Treatment of Colorectal Cancer: A Global and Regional Generalized Cost-Effectiveness Analysis". En: *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 8: 2-17.
35. Ginsberg, G.M.; Lauer, J.A.; Zelle, S.; Baeten, S. y Baltussen, R. (2012): "Cost Effectiveness of Strategies to Combat Breast, Cervical, and Colorectal Cancer in Sub-Saharan Africa and South East Asia: Mathematical Modeling Study". En: *British Medical Journal*, 344: E614.
36. Goss, P.E.; Lee, B.L.; Badovinac-Crnjevic, T. et al. (2013): "Planning cancer control in Latin America and the Caribbean". En: *Lancet Oncol*, 14: 391-436.
37. Winawer, S.J.; Krabshuis, J.; Lambert, R. et al. (2011): "World Gastroenterology Organization Guidelines Committee. Cascade colorectal cancer screening guidelines: a global conceptual model". En: *J Clin Gastroenterol.*, 45(4): 297-300. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182098e07.
38. Young, G.P.; Symonds, E.L.; Allison, J.E. et al. (2015): "Advances in Faecal Occult Blood Tests: The FIT Revolution". En: *Dig Dis Sci*, 60: 609-622.
39. Von Karsa, L.; Patnick, J.; Segnan, N. et al. (2013): "European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication". En: *Endoscopy*, 45(1): 51-59. doi:10.1055/s-0032-1325997.
40. El Zoghbi, M. y Cummings, L. (2016): "New era of colorectal cancer screening". En: *World J Gastrointest Endosc*, 10; 8(5): 252-258.
41. Castells, A. (2015): "Choosing the optimal method in programmatic colorectal cancer screening: current evidence and controversies". En: *Ther Adv Gastroenterol*, 8(4): 221-233.
42. Faivre, J.; Dancourt, V.; Lejeune, C. et al. (2004): "Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study". En: *Gastroenterology*, 126(7): 1674-1680.
43. Kronborg, O.; Jørgensen, O.D.; Fenger, C. y Rasmussen, M. (2004): "Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds". En: *Scand J Gastroenterol*, 39: 846-851.
44. Lindholm, E.; Brevinge, H. y Haglund, E. (2008): "Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer". En: *Br J Surg*, 95: 1029-1036.
45. Scholefield, J.H.; Moss, S.M.; Mangham, C.M.; Whynes, D.K. y Hardcastle, J.D. (2012): "Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up". En: *Gut*, 61:1036-1040.
46. Shaukat, A.; Mongin, S.J.; Geisser, M.S. et al. (2013): "Long-term mortality after screening for colorectal cancer". En: *N Engl J Med*, 369: 1106-1114.
47. Hardcastle, J.D.; Chamberlain, J.O.; Robinson, M.H. et al. (1996): "Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer". En: *Lancet*, 348 (9040): 1472-1477.
48. Mandel, J.S.; Church, T.R.; Bond, J.H. et al. (2000): "The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer". En: *N Engl J Med.*, 343(22): 1603-1607.
49. Mandel, J.S.; Bond, J.H.; Church, T.R. et al. (1993): "Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study". En: *N Engl J Med.*, 328(19): 1365-1371.
50. Lin, J.S.; Piper, M.; Perdue, L.A. et al. (2016): "Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *JAMA*, 315(23): 2576-2594.
51. Lang, C.A.; Ransohoff, D.F. (1994): "Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy?" En: *JAMA*, 271(13): 1011-1013.
52. Robinson, M.H.; Hardcastle, J.D.; Moss, S.M. et al. (1999): "The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer". En: *Gut*, 45(4): 588-592.
53. Jørgensen, O.D.; Kronborg, O.; Fenger, C. (2002): "A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds". En: *Gut*, 50(1): 29-32.
54. Hewitson, P.; Glasziou, P.; Irwig, L. et al. (2007): "Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD001216.
55. Hewitson, P.; Glasziou, P.; Watson, E. et al. (2008): "Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update". En: *Am J Gastroenterol*, 103(6): 1541-1549.
56. Heresbach, D.; Manfredi, S.; D'Halluin, P.N.; Bretagne, J.F. y Branger, B. (2006): "Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test". En: *Eur. J.*

- Gastroenterol. Hepatol. 18(4): 427-433.
57. Kerr, J.; Day, P.; Broadstock, M.; Weir, R. y Bidwell, S. (2007): "Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer". En: *N. Z. Med.* 120 (1258). Disponible online en: <<http://www.nzma.org.nz/journal/120-1258/2629/>>.
  58. Parra-Blanco, A.; Gimeno-García, A.Z.; Quintero, E. et al. (2010): "Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening". En: *J Gastroenterol*, 45: 703-712.
  59. Hol, L.; Wilschut, J.A.; Van Ballegooijen, M. et al. (2009): "Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels". En: *Br J Cancer*, 100: 1103-1110.
  60. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Laheij, R.J. et al. (2008): "Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population". En: *Gastroenterology*, 135: 82-90.
  61. Dancourt, V.; Lejeune, C.; Lepage, C.; Gailliard, M.C.; Meny, B. y Faivre, J. (2008): "Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms". En: *Eur J Cancer*, 44: 2254-2258.
  62. Wong, B.C.; Wong, W.M.; Cheung, K.L. et al. (2003): "A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population". En: *Aliment Pharmacol Ther.*, 18: 941-946.
  63. Cole, S.R.; Young, G.P. (2001): "Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer". En: *Med J Aust.*, 175: 195-198.
  64. Allison, J.E.; Sakoda, L.C.; Levin, T.R. et al. "Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics". En: *J Natl Cancer Inst.*, 99(19): 1462-1470.
  65. Whitlock, E.P.; Lin, J.S.; Liles, E.; Beil, T.L. y Fu, R. (2008): "Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann. Intern. Med.*, 149(9): 638-658.
  66. Guittet, L.; Bouvier, V.; Mariotte, N. et al. (2007): "Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population". En: *Gut*, 56: 210-214.
  67. Hol, L.; Van Leerdam, M.; Van Ballegooijen, M.; Van Vuuren, A.; Van Dekken, H.; Reijerink, J. et al. (2010): "Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy". En: *Gut*, 59: 62-68.
  68. Allison, J.E.; Fraser, C.G.; Halloran, S.P. et al. (2014): "Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT)". En: *Gut Liver*, 8: 117-130.
  69. Brenner, H. y Tao, S. (2013): "Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy". En: *Eur J Cancer*, 49(14): 3049-3054.
  70. Cheng, T.I.; Wong, J.M.; Hong, C.F. et al. (2002): "Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests". En: *J Formos Med Assoc.*, 101(10): 685-690.
  71. Chiu, H.M.; Lee, Y.C.; Tu, C.H. et al. (2013): "Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test". En: *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 11(7): 832-838.
  72. De Wijkerslooth, T.R.; Stoop, E.M.; Bossuyt, P.M. et al. (2012): "Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia". En: *Am J Gastroenterol.* 107(10): 1570-1578.
  73. Graser, A.; Stieber, P.; Nagel, D. et al. (2009): "Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population". En: *Gut*, 58(2): 241-248.
  74. Imperiale, T.F.; Ransohoff, D.F.; Itzkowitz, S.H. et al. (2014): "Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening". En: *N Engl J Med.*, 370(14): 1287-1297.
  75. Levy, B.T.; Bay, C.; Xu, Y. et al. (2014): "Test characteristics of faecal immunochemical tests (FIT) compared with optical colonoscopy". En: *J Med Screen*, 21(3): 133-143.
  76. Morikawa, T.; Kato, J.; Yamaji, Y.; Wada, R.; Mitsushima, T.; Shiratori, Y. (2005): "A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population". En: *Gastroenterology*, 129(2): 422-428.
  77. Nakama, H.; Yamamoto, M.; Kamijo, N. et al. (1999): "Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia". En: *Hepatogastroenterology*, 46(25): 228-231.
  78. Ng, S.C.; Ching, J.Y.; Chan, V. et al. (2013): "Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for screening individuals with a family history of colorectal cancer". En: *Aliment Pharmacol Ther.* 38(7): 835-841.
  79. Park, D.I.; Ryu, S.; Kim, Y.H. et al. (2010): "Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening". En: *Am J Gastroenterol.* 105(9): 2017-2025.
  80. Sohn, D.K.; Jeong, S.Y.; Choi, H.S. et al. (2005): "Single immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia". En: *Cancer Res Treat*, 37(1): 20-23.
  81. Hernandez, V.; Cubiella, J.; Gonzalez-Mao, M.C. et al. (2014): "COLONPREV Study Investigators. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening". En: *World J Gastroenterol.* 20(4): 1038-1047.
  82. Lee, Y.H.; Hur, M.; Kim, H. et al. (2015): "Optimal cut-off concentration for a faecal immunochemical test for haemoglobin by Hemo Tech NS-Plus C15 system for the colorectal cancer screening". En: *Clin Chem Lab Med.*, 53(3): e69-e71.
  83. Brenner, H.; Haug, U. y Hundt, S. (2010): "Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochemical faecal occult blood tests". En: *Int J Cancer.*, 127(7): 1643-1649.
  84. Brenner, H.; Haug, U. y Hundt, S. (2010): "Sex differences in performance of fecal occult blood testing". En: *Am J Gastroenterol.* 105(11): 2457-2464.
  85. Morikawa, T.; Kato, J.; Yamaji, Y. et al. (2007): "Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas". En: *Am J Gastroenterol.* 102(10): 2259-2264.
  86. Faivre, J.; Dancourt, V.; Denis, B. et al. (2012): "Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer". En: *Eur J Cancer*, 48: 2969-2976.
  87. Raginel, T.; Puvinel, J.; Ferrand, O. et al. (2013): "A population based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening". En: *Gastroenterology*, 144: 918-925.
  88. Leggett, B.A. y Hewett, D.G. "Colorectal cancer screening". En: *Intern Med J*, 45: 6-15.
  89. Kuipers, E.J.; Rösch, T.; Bretthauer, M. (2013): "Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions". En: *Nat Rev Clin Oncol*, 10: 130-142.

90. Brenner, H. y Tao, S. (2013): "Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head to head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy". En: *Eur J Cancer*, 49: 3049-3054.
91. Tan, W.S.; Tang, C.L. y Koo, W.H. (2013): "Opportunistic screening for colorectal neoplasia in Singapore using faecal immunochemical occult blood test". En: *Singapore Med J*, 54: 220-223.
92. Fu, W.P.; Kam, M.H.; Ling, W.M.; Ong, S.F.; Suzannah, N.; Eu, K.W. (2009): "Screening for colorectal cancer using a quantitative immunochemical faecal occult blood test: a feasibility study in an Asian population". En: *Tech Coloproctol*, 13: 225-230.
93. Levi, Z.; Rozen, P.; Hazazi, R. et al. (2007): "A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia". En: *Ann Intern Med*, 146: 244-255.
94. Cole, S.R.; Young, G.P.; Esterman, A. et al. (2003): "A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer". En: *J Med Screen*, 10: 117-122.
95. Hoffman, R.M.; Steel, S.; Yee, E.F. et al. (2010): "Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial". En: *Prev Med*, 50: 297-299.
96. Vart, G.; Banzi, R. y Minozzi, S. (2012): "Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis". En: *Prev Med*, 55: 87-92.
97. Whitlock, E.P.; Lin, J.S.; Liles, E. et al. (2008): "Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med*, 149 (9): 638-658.
98. Oort, F.A.; Terhaar Sive Droste, J.S.; Van Der Hulst, R.W. et al. (2010): "Colonoscopy-controlled intra-individual comparisons to screen relevant neoplasia: faecal immunochemical test vs. guaiac-based faecal occult blood test". En: *Aliment Pharmacol Ther*, 31: 432-439.
99. Lee, J.K.; Liles, E.G.; Bent, S. et al. (2014): "Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis". En: *Ann Intern Med*, 160: 171.
100. Nakama, H.; Kamijo, N.; Fujimori, K. et al. (1997): "Relationship between fecal sampling times and sensitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer: a comparative study". En: *Dis Colon Rectum*, 40: 781-784.
101. Van Roon, A.H.; Hol, L.; Van Vuuren, A.J. et al. (2012): "Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial". En: *Am J Gastroenterol*, 107: 99-107.
102. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Laheij, R.J. et al. (2009): "Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme". En: *Br J Cancer*, 101 (8): 1274-1281.
103. Rozen, P.; Comaneshter, D.; Levi, Z. et al. (2010): "Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use". En: *Cancer*, 116: 2115-2125.
104. Fraser, C.G.; Rubeca, T.; Rapi, S. et al. (2014): "Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening". En: *Clin Chem Lab Med*, 52: 1211-1216.
105. Ventura, L.; Mantellini, P.; Grazzini, G. et al. (2014): "The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence". En: *Dig Liver Dis*, 46: 82-86.
106. Brown, L.F. y Fraser, C.G. (2008): "Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal immunochemical tests". En: *Ann Clin Biochem*, 45: 604-605.
107. Vilkin, A.; Rozen, P.; Levi, Z. et al. (2005): "Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test". En: *Am J Gastroenterol*, 100: 2519-2525.
108. Guittet, L.; Guillaume, E.; Levillain, R. et al. (2011): "Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening". En: *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 20: 1492-1501.
109. Grazzini, G.; Ventura, L.; Zappa, M. et al. (2010): "Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district". En: *Gut*, 59: 1511-1515.
110. Symonds, E.L.; Osborne, J.M.; Cole, S.R. et al. (2015): "Factors affecting faecal immunochemical test positive rates: demographic, pathological, behavioural and environmental variables". En: *J Med Screen*, 22(4): 187-193.
111. Australian Institute of Health and Welfare (2013): National Bowel Cancer Screening Program Monitoring report July 2011-June 2012. Canberra.
112. Chiang, T.H.; Lee, Y.C.; Tu, C.H. et al. (2011): "Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract". En: *CMAJ*, 183: 1474-1481.
113. Quintero, E.; Castells, A.; Bujanda, L.; Cubiella, J.; bSalas, D.; Lanas, A. et al. (2012): "Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening". En: *N Engl J Med*, 366: 697-706.
114. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Azzoni, A. Bisanti, L.; Cardelli, A. et al. (2007): "Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and fit for colorectal cancer screening". En: *Gastroenterology*, 132: 2304-2312.
115. Jensen, C.D.; Corley, D.A.; Quinn, V.P. et al. (2016): "Fecal Immunochemical Test Program Performance Over 4 Rounds of Annual Screening. A Retrospective Cohort Study". En: *Ann Intern Med*, 164: 456-463.
116. Hundt, S.; Haug, U. y Brenner, H. (2009): "Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection". En: *Ann Intern Med*, 150: 162-169.
117. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Verbeek, A.L. et al. (2011): "Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis". En: *Int J Cancer*, 128: 1908-1917.
118. Lieberman, D. (2012): "Colorectal cancer screening: practice guidelines". En: *Dig Dis*, 30 Suppl 2: 34-38.
119. Duffy, M.J.; Van Rossum, L.G.; Van Turenhout, S.T. et al. "Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper". En: *Int J Cancer*, 128(1): 3-11.
120. Vatandoost, N.; Ghanbari, J.; Mojaver, M. et al. (2016): "Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers". En: *J Cancer Res Clin Oncol*, 142(2): 341-351.
121. Kinzler, K.W. y Vogelstein, B. (1996): "Lessons from hereditary colorectal cancer". En: *Cell*, 87 (2): 159-170.
122. Lidgard, G.P.; Dominco, M.; Bruinsma, J.J. et al. (2013): "Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 1313-1318.
123. Ahlquist, D.A. (2015): "Multi-Target Stool DNA Test: A New High Bar for Noninvasive Screening". En: *Dig Dis Sci*, 60: 623-633.
124. Tanaka, T.; Tanaka, M.; Tanaka, T. e Ishigamori, R. (2010): "Biomarkers for colorectal cancer". En: *Int J Mol Sci*, 11: 3209-3225.
125. Coppedè, F.; Lopomo, A.; Spisni, R. y Migliore, L. (2014): "Genetic

- and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer". En: *World J Gastroenterol*, 20: 943-956.
126. Kim, H.J.; Yu, M.H.; Kim, H.; Byun, J. y Lee, C. (2008): "Noninvasive molecular biomarkers for the detection of colorectal cancer". En: *BMB Rep*, 41: 685-692.
127. Wang, X.; Kuang, Y.Y. y Hu, X.T. (2014): "Advances in epigenetic biomarker research in colorectal cancer". En: *World J Gastroenterol*, 20: 4276-4287.
128. Ahlquist, D.A.; Skoletsky, J.E.; Boynton, K.A. et al. (2000): "Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel". En: *Gastroenterology*, 119 (5): 1219-1227.
129. Traverso, G.; Shuber, A.; Levin, B.; Johnson, C.; Olsson, L.; Schoetz, D. Jr. et al. (2002): "Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors". En: *N Engl J Med*, 346: 311-320.
130. Imperiale, T.; Ransohoff, D.; Itzkowitz, S.; Turnbull, B. y Ross, M. (2004): "Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average risk population". En: *N Engl J Med*, 351: 2704-2714.
131. Chen, W.; Han, Z.; Skoletsky, J.; Olson, J.; Sah, J.; Myeroff, L. et al. (2005): "Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene". En: *J Natl Cancer Inst*, 97: 1124-1132.
132. Itzkowitz, S.; Jandorf, L.; Brand, R.; Rabeneck, L.; Schroy, P. 3rd, Sontag, S. et al. (2007): "Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 111-117.
133. Ahlquist, D.A.; Sargent, D.J.; Loprinzi, C.L. et al. (2008): "Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia". En: *Ann Intern Med*, 149: 441-450.
134. Heigh, R.I.; Yab, T.C.; Taylor, W.R.; Hussain, F.T.N.; Smyrk, T.C.; Mahoney, D.W. et al. (2014): "Detection of Colorectal Serrated Polyps by Stool DNA Testing: Comparison with Fecal Immunochemical Testing for Occult Blood (FIT)". En: *PLoS ONE*, 9(1): e85659.
135. Robertson, D.J. y Dominitz, J.A. (2014): "Stool DNA and colorectal-cancer screening". En: *N Engl J Med*, 370: 1350-1351.
136. Anderson, J.C. y Shaw, R.D. (2014): "Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening". En: *Curr Gastroenterol Rep*, 16: 403 doi: 10.1007/s11894-014-0403-3.
137. Dhaliwal, A.; Vlachostergios, P.J.; Oikonomou, K.G. et al. (2015): "Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: molecular targets and perspectives". En: *World J Gastrointest Oncol*, 7(10): 178-183.
138. S/A (2014): "A stool DNA test (Cologuard) for colorectal cancer screening". En: *JAMA*, 312(23): 2566. doi: 10.1001/jama.2014.15746.
139. Ahlquist, D.A. (2015): "Multi-target stool DNA test: a new high bar for noninvasive screening". En: *Dig Dis Sci*, 60: 623-633.
140. Hutchinson, L. (2014): "Screening: Where does stool DNA testing FIT in the CRC screening menu?". En: *Nat Rev Clin Oncol*, 11(5): 239. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.60.
141. Song, K.; Fendrick, A.M. y Ladabaum, U. (2004): "Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis". En: *Gastroenterology*, 126: 1270-1279.
142. Skally, M.; Hanly, P. y Sharp, L. (2013): "Cost effectiveness of fecal DNA screening for colorectal cancer: a systematic review and quality appraisal of the literature". En: *Appl Health Econ Health Policy*, 11: 181-192.
143. Lansdorp-Vogelaar, I.; Kuntz, K.M.; Knudsen, A.B. et al. (2010): "Stool DNA testing to screen for colorectal cancer in the Medicare population: a cost-effectiveness analysis". En: *Ann Intern Med*, 153 (6): 368-377.
144. Binefa, G.; Rodríguez-Moranta, F.; Teule, A. et al. (2014): "Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine". En: *World J Gastroenterol*, 20: 6786-6808.
145. Shah, R.; Jones, E.; Vidart, V. et al. (2014): "Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23: 1712-1728.
146. Winawer, S.J.; Stewart, E.T.; Zauber, A.G. et al. (2000): "A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group". En: *N Engl J Med*, 342: 1766-1772.
147. 147. Rockey, D.C.; Paulson, E.; Niedzwiecki, D. et al. (2005): "Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison". En: *Lancet*, 365: 305-311.
148. 148. Burling, D.; Halligan, S.; Slater, A.; Noakes, M.J. y Taylor, S.A. (2006): "Potentially Serious Adverse Events at CT Colonography in Symptomatic Patients: National Survey of the United Kingdom 1". En: *Radiology*, 239: 464-471.
149. Fletcher, R.H. (2002): "Rationale for combining different screening strategies". En: *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 12 (1): 53.
150. Lieberman, D.A. y Weiss, D.G. (2001): "One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon". En: *N. Engl. J. Med.*, 345(8): 555-560.
151. Schoenfeld, P.; Cash, B.; Flood, A.; Dobhan, R.; Eastone, J.; Coyle, W.; Kikendall, J.W.; Kim, H.M.; Weiss, D.G.; Emory, T.; Schatzkin, A. y Lieberman, D. (2005): "Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia". En: *N. Engl. J. Med.*, 352(20): 2061-2068.
152. Wallace, M.B.; Kemp, J.A.; Trnka, Y.M. et al. (1998): "Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy?". En: *Ann Intern Med*, 129 (4): 273-8.
153. Levin, T.; Palitz, A.; Grossman, S.; Conell, C. et al. (1999): "Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy". En: *JAMA*, 281: 1611-1617.
154. Imperiale, T.; Wagner, D.; Lin, C.Y. et al. (2000): "Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings". En: *N Engl J Med*, 343: 169-174.
155. Levin, T.R.; Palitz, A.; Grossman, S. et al. (1999): "Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy". En: *JAMA*, 281 (17): 1611-1617.
156. Soetikno, R.M.; Kaltenbach, T.; Rouse, R.V. et al. (2008): "Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults". En: *JAMA*, 299 (9): 1027-1035.
157. Lieberman, D.A.; Weiss, D.G.; Bond, J.H. et al. (2000): "Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380". En: *N Engl J Med*, 343 (3): 162-168.
158. Atkin, W.S.; Cook, C.F.; Cuzick, J. et al. (2002): "UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial". En: *Lancet*, 359(9314): 1291-1300.
159. Atkin, W.; Edwards, R.; Kralj-Hans, I. et al. (2010): "Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial". En: *Lancet*, 375: 1624-1633.
160. Segnan, N.; Armaroli, P.; Bonelli, L. et al. (2011): "Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial - SCORE". En: *J Natl Cancer Inst*, 103: 1310-1322.
161. Bretthauer, M.; Gondal, G.; Larsen, K. et al. (2002): "Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention)". En: *Scand J Gastroenterol*, 37: 568-573.
162. Holme, Ø.; Løberg, M.; Kalager, M. et al. (2014): "Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a

- randomized clinical trial". En: *JAMA*, 312(6): 606-615.
163. Castells, A.; Bessa, X.; Quintero, E.; Bujanda, L.; Cubiella, J.; Salas, D. et al. (2013): "Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies". En: *J Natl Cancer Inst*, 105: 878-886.
  164. Schoen, R.E.; Pinsky, P.F.; Weissfeld, J.L. et al. (2012): "PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy". En: *N Engl J Med*, 366(25): 2345-2357.
  165. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B. et al. (2002): "SCORE Working Group-Italy. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy": SCORE". En: *J Natl Cancer Inst*, 94(23): 1763-1772.
  166. Weissfeld, J.L.; Schoen, R.E.; Pinsky, P.F. et al. (2005): "PLCO Project Team. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial". En: *J Natl Cancer Inst*, 97(13): 989-997.
  167. Elmunzer, B.J.; Hayward, R.A.; Schoenfeld, P.S. et al. (2012): "Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". En: *PLoS Med*, 9(12): e1001352.
  168. Littlejohn, C.; Hilton, S.; Macfarlane, G.J. y Phull, P. (2012): "Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer". En: *Br J Surg*, 99(11): 1488-1500.
  169. Bresalier, R.S. (2015): "Flexible Sigmoidoscopy: More Than a Unilateral Breast Exam?". En: *Dig Dis Sci*, 60: 634-638.
  170. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B. et al. (2005): "Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates". En: *J. Natl. Cancer Inst*, 97(5): 347-357.
  171. Rasmussen, M.; Kronborg, O.; Fenger, C.; Jørgensen, O.D. (1999): "Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer: a randomized study". En: *Scand J Gastroenterol*, 34(1): 73-78.
  172. Verne, J.E.C.W.; Aubrey, R.; Love, S.B.; Talbot, I.C. y Northover, J.M. (1998): "Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing". En: *BMJ*, 317(7152): 182-185.
  173. Hoff, G.; Thiis-Evensen, E.; Grotmol, T.; Sauar, J.; Vatn, M.H.; Moen, I.E. (2001): "Do undesirable effects of screening affect all-cause mortality in flexible sigmoidoscopy programmes? Experience from the Telemark Polyp Study 1983-1996". En: *Eur J Cancer Prev*, 10(2): 131-137.
  174. Jain, A.; Falzarano, J.; Jain, A.; Decker, R.; Okubo, G. y Fujiwara, D. (2002): "Outcome of 5,000 flexible sigmoidoscopies done by nurse endoscopists for colorectal screening in asymptomatic patients". En: *Hawaii Med J*, 61(6): 118-120.
  175. Kim, J.S.; Kim, B.W.; Kim, J.I. et al. (2013): "Endoscopic clip closure versus surgery for the treatment of iatrogenic colon perforations developed during diagnostic colonoscopy: a review of 115,285 patients". En: *Surg Endosc*, 27(2): 501-504.
  176. Levin, T.R.; Conell, C.; Shapiro, J.A.; Chazan, S.G.; Nadel, M.R. y Selby, J.V. (2002): "Complications of screening flexible sigmoidoscopy". En: *Gastroenterology*, 123(6): 1786-1792.
  177. Senore, C.; Ederle, A.; Fantin, A. et al. (2011): "Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting". En: *J Med Screen*, 18(3): 128-134.
  178. Tam, M.S. y Abbas MA. (2013): "Perforation following colorectal endoscopy: what happens beyond the endoscopy suite?". En: *Perm J*, 17(2): 17-21.
  179. Viiala, C.H. y Olynyk, J.K. (2007): "Outcomes after 10 years of a community-based flexible sigmoidoscopy screening program for colorectal carcinoma". En: *Med J Aust*, 187(5): 274-277.
  180. Wallace, M.B.; Kemp, J.A.; Meyer, F. et al. (1999): "Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy by nonphysician endoscopists". En: *Am J Med*, 107(3): 214-218.
  181. Atkin, W.S.; Hart, A.; Edwards, R. et al. (1998): "Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening". En: *Gut*, 42(4): 560-565.
  182. Gondal, G.; Grotmol, T.; Hofstad, B. et al. (2003): "The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years". En: *Scand J Gastroenterol*, 38(6): 635-642.
  183. Brevinge, H.; Lindholm, E.; Buntzen, S. y Kewenter, J. (1997): "Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population". En: *Int J Colorectal Dis*, 12(5): 291-295.
  184. Valori, R.; Rey, J-F.; Atkin, W.S. et al. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition - Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis". En: *Endoscopy*, 44(S 03): SE88-SE105.
  185. Rasmussen, M.; Fenger, C. y Kronborg, O. (2003): "Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult- II". En: *Scand. J. Gastroenterol*, 38(1): 114-118.
  186. Kato, J.; Morikawa, T.; Kuriyama, M. et al. (2009): "Combination of sigmoidoscopy and a fecal immunochemical test to detect proximal colon neoplasia". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7 (12): 1341-1346.
  187. Zauber, A.; Knudsen, A.; Rutter, C.M.; Lansdorf-Vogelaar, I. y Kuntz, K.M. (2015): "Evaluating the Benefits and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: A Collaborative Modeling Approach". En: *AHRQ Publication No. 14-05203-EF-2*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
  188. US Preventive Services Task Force (2016): "Screening for Colorectal Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement". En: *JAMA*, 315(23): 2564-2575.
  189. Rex, D.K.; Johnson, D.A.; Anderson, J.C. et al. (2009): "American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009" [corrected]. En: *Am J Gastroenterol*. 104(3): 739-750.
  190. Vasen, H.; Tomlinson, I. y Castells, A. (2015): "Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes". En: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12: 88-97.
  191. Robertson, D.J.; Kaminski, M.F. y Bretthauer, M. (2015): "Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer". En: *Gut*, 64: 982-990.
  192. Garborg, K. (2012): "Colorectal Cancer Screening". En: *Surg Clin N Am*, 95: 979-989.
  193. Kaminski, M.F.; Bretthauer, M.; Zauber, A.G. et al. (2012): "The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer". En: *Endoscopy*, 44: 695-702.
  194. Screesco trial. Diponible online en: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078804>>.
  195. Dominitz, J.A. y Robertson, D.J. (2014): "Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM)". Disponible online en: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239082>>.
  196. Brenner, H.; Chang-Claude, J.; Seiler, C.; Rickert, A. y Hoffmeister, M. (2011): "Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population based, case-control study". En: *Ann Intern Med*, 154: 22-30.

197. Baxter, N.; Goldwasser, M.; Paszat, L.; Saskin, R.; Urbach, D. y Rabeneck, L. "Association of colonoscopy and death from colorectal cancer". En: *Ann Intern Med*, 150: 1-8.
198. Brenner, H.; Chang-Claude, J.; Seiler, C. y Hoffmeister, M. (2011): "Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study". En: *Gut*, 61: 1576-1582.
199. Brenner, H.; Chang-Claude, J.; Seiler, C. y Hoffmeister, M. (2011): "Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy". En: *J Clin Oncol*, 29: 3761-3767.
200. Imperiale, T.; Glowinski, E.; Lin-Cooper, C.; Larkin, G.; Rogge, J. y Ransohoff, D. (2008): "Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy". En: *N Engl J Med*, 359: 1218-1224.
201. Zauber, A.G.; Winawer, S.J.; O'Brien, M.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Van Ballegooijen, M.; Hankey, B.F. et al. (2012): "Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths". En: *N Engl J Med*, 366: 687-696.
202. Nishihara, R.; Wu, K.; Lochhead, P.; Morikawa, T.; Liao, X.; Qian, Z.R. et al. (2013): "Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy". En: *N Engl J Med*, 369: 1095-1105.
203. Kahi, C.J.; Anderson, J.C. y Rex, D.K. (2013): "Screening and surveillance for colorectal cancer: state of the art". En: *Gastrointest Endosc*, 77: 335-350.
204. Singh, H.; Nugent, Z.; Demers, A.A. et al. (2010): "The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer". En: *Gastroenterology*, 139:1128-37.
205. Brenner, H.; Stock, C. y Hoffmeister, M. (2014): "Effect of Screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies". En: *BMJ*, 348: g2467 doi: 10.1136/bmj.g2467.
206. Winawer, S. (1993): "Colorectal cancer screening comes of age". En: *N Engl J Med*, 328: 1416-1417.
207. Citarda, F.; Tomaselli, G.; Capocaccia, R.; Barcherini, S. y Crespi, M. (2001): "Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence". En: *Gut*, 48: 812-815.
208. Zauber, A.; Winawer, S.; O'Brien, M.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Van Ballegooijen, M.; Hankey, B. et al. (2012): "Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths". En: *N Engl J Med*, 366: 687-696.
209. Samadder, N.J.; Curtin, K.; Tuohy, T.M.; Pappas, L.; Boucher, K.; Provenzale, D. et al. (2014): "Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study". En: *Gastroenterology*, 146: 950-960.
210. Hewett, D.G.; Kahi, C.J. y Rex, D.K. (2010): "Does colonoscopy work?". En: *J Natl Compr Canc Netw*, 8: 67-77.
211. Hewett, D.G.; Kahi, C.J. y Rex, D.K. (2010): "Efficacy and effectiveness of colonoscopy: how do we bridge the gap?". En: *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 20: 673-684.
212. Le Clercq, C.M.; Bouwens, M.W.; Rondagh, E.J.; Bakker, C.M.; Keulen, E.T.; De Ridder, R.J. et al. (2014): "Post colonoscopy colorectal cancers are preventable: a population based study". En: *Gut*, 63: 957-963.
213. Pohl, H.; Srivastava, A.; Bensen, S.P.; Anderson, P.; Rothstein, R.I.; Gordon, S.R. et al. (2013): "Incomplete polyp resection during colonoscopy: results of the Complete Adenoma Resection (CARE) study". En: *Gastroenterology*, 144: 74-80.
214. Arain, M.A.; Sawhney, M.; Sheikh, S.; Anway, R. Thyagarajan, B.; Bond, J.H. et al. (2010): "CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle". En: *Am J Gastroenterol*, 105: 1189-1195.
215. Sawhney, M.S.; Farrar, W.D.; Gudiseva, S.; Nelson, D.B.; Lederle, F.A.; Rector, T.S. et al. (2006): "Microsatellite instability in interval colon cancers". En: *Gastroenterology*, 131: 1700-1705.
216. Leggett, B. y Whitehall, V. (2010): "Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis". En: *Gastroenterology*, 138: 2088-2100.
217. Rosty, C.; Hewett, D.G.; Brown, I.S.; Leggett, B.A.; y Whitehall, V.L. (2013): "Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management". En: *J Gastroenterol*, 48: 287-302.
218. Pullens, H.J. y Siersema, P.D. (2014): "Quality indicators for colonoscopy: current insights and caveats". En: *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 6 (12): 571-583.
219. Rex, D.K.; Cutler, C.S.; Lemmel, G.T.; Rahmani, E.Y.; Clark, D.W. y Helper, D.J. (1997): "Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies". En: *Gastroenterol*. 112(1): 24-28.
220. Barclay, R.L.; Vicari, J.J.; Doughty, A.S.; Johanson, J.F. y Greenlaw, R.L. (2006): "Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy". En: *N Engl J Med*, 355: 2533-2541.
221. Kahi, C.J.; Hewett, D.G.; Norton, D.L.; Eckert, G.J. y Rex, D.K. (2011): "Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 42-46.
222. Hetzel, J.T.; Huang, C.S.; Coukos, J.A.; Omstead, K.; Corda, S.R.; Yang, S. et al. (2010): "Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort". En: *Am J Gastroenterol*, 105: 2656-2664.
223. Kaminski, M.F.; Regula, J.; Kraszewska, E.; Polkowski, M.; Wojciechowska, U.; Didkowska, J. et al. (2010): "Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer". En: *N Engl J Med*, 362: 1795-1803.
224. Corley, D.A.; Jensen, C.D.; Marks, A.R.; Zhao, W.K.; Lee, J.K.; Doubeni, C.A. et al. (2014): "Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death". En: *N Engl J Med*, 370: 1298-1306.
225. Van Rijn, J.C.; Reitsma, J.B.; Stoker, J. et al. (2006): "Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review". En: *Am J Gastroenterol*, 101: 343-350.
226. Brenner, H.; Altenhofen, L.; Kretschmann, J. et al. (2015): "Trends in Adenoma Detection Rates during the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program". En: *Gastroenterology*, 149 (2): 356-366.
227. Ko, B.M. (2014): "Colon cancer screening with image-enhanced endoscopy". En: *Clinical Endoscopy*, 47: 504-508.
228. Sharma, P.; Gupta, N.; Kuipers, E.J. et al. (2014): "Advanced imaging in colonoscopy and its impact on quality". En: *Gastrointestinal Endoscopy*, 79: 28-36.
229. Hazewinkel, Y. y Dekker, E. (2011): "Colonoscopy: basic principles and novel techniques". En: *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 8: 554-564.
230. Jover, R.; Zapater, P.; Polania, E. et al. (2013): "Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies". En: *Gastrointest Endosc*, 77: 381-389.
231. Lieberman, D.A. (2008): "Nonpolypoid colorectal neoplasia in the United States: the parachute is open". En: *JAMA*, 299 (9): 1068-1069.
232. Robertson, D.J.; Greenberg, E.R.; Beach, M. et al. (2005): "Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance". En: *Gastroenterology*, 129 (1): 34-41.
233. Heresbach, D.; Barrioz, T.; Lapalus, M.G. et al. (2008): "Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies". En: *Endoscopy*, 40 (4): 284-290.

234. Rex, D.K. (2006): "Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy". En: *Am J Gastroenterol*, 101: 2866-2877.
235. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Technology Committee (2011): "Devices to improve colon polyp detection". En: *Gastrointest Endosc*, 73: 1092-1097.
236. Subramanian, V.; Mannath, J.; Hawkey, C.J. et al. (2011): "High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis". En: *Endoscopy*, 43 (6): 499-505.
237. Rex, D.K.; Petrini, J.L.; Baron, T.H. et al. (200): "Quality indicators for colonoscopy". En: *Am J Gastroenterol*, 101: 873-885.
238. Mysliwiec, P.A.; Brown, M.L.; Klabunde, C.N. y Ransohoff, D.F. (2004): "Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy". En: *Ann Intern Med*, 141: 264-271.
239. Bampton, P.A.; Sandford, J.J. y Young, G.P. (2007): "Achieving long-term compliance with colonoscopic surveillance guidelines for patients at increased risk of colorectal cancer in Australia". En: *Int J Clin Pract*, 61: 510-513.
240. Siersema, P.D.; Rastogi, A.; Leufkens, A.M. et al. (2012): "Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup". En: *World Journal of Gastroenterology*, 18: 3400-3408.
241. Leufkens, A.M.; DeMarco, D.C.; Rastogi, A. et al. (2011): "Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study". En: *Gastrointestinal Endoscopy*, 73: 480-489.
242. Mamula, P.; Tierney, W.M.; Banerjee, S. et al. (2011): "Devices to improve colon polyp detection". En: *Gastrointestinal Endoscopy*, 73: 1092-1097.
243. Hewett, D.G. y Rex, D.K. (2010): "Improving colonoscopy quality through health-care payment reform". En: *Am J Gastroenterol*, 105: 1925-1933.
244. Sovich, J.L.; Sartor, Z. y Misra, S. (2015): "Review Article Developments in Screening Tests and Strategies for Colorectal Cancer". En: *Bio Med Research International*, Volumen 2015, ID 326728, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/326728>.
245. Kahi, C.J.; Ballard, D.; Shah, A.S.; Mears, R. y Johnson, C.S. (2013): "Impact of a quarterly report card on colonoscopy quality measures". En: *Gastrointest Endosc*, 77: 925-931.
246. Rex, D.K.; Hewett, D.G.; Raghavendra, M. y Chalasani, N. (2010): "The impact of videorecording on the quality of colonoscopy performance: a pilot study". En: *Am J Gastroenterol*, 105: 2312-2317.
247. Rex, D.K. (2011): "Can we fix colonoscopy? Yes!". En: *Gastroenterology*, 140: 19-21.
248. Stoop, E.M.; De Haan, M.C.; De Wijkerslooth, T.R. et al. "Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial". En: *Lancet Oncol*. 13(1): 55-64.
249. Cheng, T.I.; Wong, J.M.; Hong, C.F. et al. "Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests". En: *J Formos Med Assoc*, 101(10): 685-690.
250. Johnson, C.D.; Chen, M.H.; Toledano, A.Y. et al. (2008): "Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers". En: *N Engl J Med*, 359(12): 1207-1217.
251. Zalis, M.E.; Blake, M.A.; Cai, W. et al. (2012): "Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation". En: *Ann Intern Med*, 156(10): 692-702.
252. Bair, D.; Pham, J.; Seaton, M.B.; Arya, N.; Pryce, M. y Seaton, T.L. (2009): "The quality of screening colonoscopies in an office-based endoscopy clinic". En: *Can J Gastroenterol*. 23(1): 41-47.
253. Berhane, C. y Denning, D. (2009): "Incidental finding of colorectal cancer in screening colonoscopy and its cost effectiveness". En: *Am Surg*, 75(8): 699-703.
254. Bokemeyer, B.; Bock, H. Hüppe, D. et al. (2009): "Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases". En: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 21(6): 650-655.
255. Castro, G.; Azrak, M.F.; Seeff, L.C. y Royalty, J. (2013): "Outpatient colonoscopy complications in the CDC's Colorectal Cancer Screening Demonstration Program: a prospective analysis". En: *Cancer*, 119(suppl 15): 2849-2854.
256. Cotterill, M.; Gasparelli, R. y Kirby, E. (2005): "Colorectal cancer detection in a rural community: development of a colonoscopy screening program". En: *Can Fam Physician*, 51: 1224-1228.
257. Crispin, A.; Birkner, B.; Munte, A.; Nusko, G. y Mansmann, U. (2009): "Process quality and incidence of acute complications in a series of more than 230,000 outpatient colonoscopies". En: *Endoscopy*, 41(12): 1018-1025.
258. Ferlitsch, M.; Reinhart, K.; Pramhas, S. et al. (2011): "Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy". En: *JAMA*, 306(12): 1352-1358.
259. Kim, J.S.; Kim, B.W.; Kim, J.I. et al. (2013): "Endoscopic clip closure versus surgery for the treatment of iatrogenic colon perforations developed during diagnostic colonoscopy: a review of 115,285 patients". En: *Surg Endosc*, 27(2): 501-504.
260. Levin, T.R.; Zhao, W.; Conell, C. et al. (2006): "Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system". En: *Ann Intern Med*, 145(12): 880-886.
261. Nelson, D.B.; McQuaid, K.R.; Bond, J.H.; Lieberman, D.A.; Weiss, D.G. y Johnston, T.K. (2002): "Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy". En: *Gastrointest Endosc*, 55(3): 307-314.
262. Pox, C.P.; Altenhofen, L.; Brenner, H.; Theilmeier, A.; Von Stillfried, D. y Schmiegel, W. (2012): "Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer". En: *Gastroenterology*, 142(7): 1460-1467.
263. Rutter, C.M.; Johnson, E.; Miglioretti, D.L.; Mandelson, M.T.; Inadomi, J. y Buist, D.S. (2012): "Adverse events after screening and follow-up colonoscopy". En: *Cancer Causes Control*. 23(2): 289-296.
264. Stock, C.; Ihle, P.; Sieg, A.; Schubert, I.; Hoffmeister, M. y Brenner, H. (2013): "Adverse events requiring hospitalization within 30 days after outpatient screening and nonscreening colonoscopies". En: *Gastrointest Endosc*, 77(3): 419-429.
265. Strul, H.; Kariv, R.; Leshno, M. et al. (2006): "The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years". En: *Am J Gastroenterol*. 101(2): 255-262.
266. Xirasagar, S.; Hurley, T.G.; Sros, L.; Hebert, J.R. (2010): "Quality and safety of screening colonoscopies performed by primary care physicians with standby specialist support". En: *Med Care*, 48(8): 703-709.
267. Zafar, H.M.; Harhay, M.O.; Yang, J.; Armstrong, K. (2014): "Adverse events following computed tomographic colonography compared to optical colonoscopy in the elderly". En: *Prev Med Rep*, 1: 3-8.
268. Ko, C.W.; Riffle, S.; Michaels, L. et al. (2010): "Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(2): 166-173.
269. Suissa, A.; Bentur, O.S.; Lachter, J. et al. (2012): "Outcome and

- complications of colonoscopy: a prospective multicenter study in northern Israel". En: *Diagn Ther Endosc.*, 2012: 612542.
270. Loffeld, R.J.; Engel, A. y Dekkers, P.E. (2011): "Incidence and causes of colonoscopic perforations: a single-center case series". En: *Endoscopy*, 43(3): 240-242.
271. Rathgaber, S.W. y Wick, T.M. (2006): "Colonoscopy completion and complication rates in a community gastroenterology practice". En: *Gastrointest Endosc.*, 64(4): 556-562.
272. Sieg, A.; Hachmoeller-Eisenbach, U. y Eisenbach, T. (2001): "Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists". En: *Gastrointest Endosc.*, 53(6): 620-627.
273. Singh, H.; Penfold, R.B.; DeCoster, C. et al. (2009): "Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority". En: *Gastrointest Endosc.*, 69(3 pt 2): 665-671.
274. Rabeneck, L.; Paszat, L.F.; Hilsden, R.J. et al. (2008): "Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice". En: *Gastroenterology*, 135: 1899-1906.
275. Warren, J.L.; Klabunde, C.N.; Mariotto, A.B. et al. (2009): "Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population". En: *Ann Intern Med*, 150: 849-857.
276. Lee, J.K.; Levin, T.R. y Corley, D.A. (2013): "The road ahead: what if gastroenterologists were accountable for preventing colorectal cancer?". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 204-207.
277. Mysliwiec, P.A.; Brown, M.L.; Klabunde, C.N. y Ransohoff, D.F. (2004): "Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy". En: *Ann Intern Med*, 141: 264-271.
278. Bampton, P.A.; Sandford, J.J. y Young, G.P. (2002): "Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with a moderate risk of colorectal neoplasia". En: *Med J Aust*, 176: 155-157.
279. Bampton, P.A.; Sandford, J.J. y Young, G.P. (2007): "Achieving long-term compliance with colonoscopic surveillance guidelines for patients at increased risk of colorectal cancer in Australia". En: *Int J Clin Pract*, 61: 510-513.
280. Kaminski, M.; Polkowski, M.; Kraszewska, E.; Rupinski, M.; Butruk, E. y Regula, J. (2014): "A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy". En: *Gut*, 63: 1112-1119.
281. Ma, G. y Ladabaum, U. (2014): "Personalizing colorectal cancer screening: a systematic review of models to predict risk of colorectal neoplasia". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12: 1624-1634.
282. Wong, M.; Lam, T.; Tsoi, K.; Chan, V.; Hirai, H.; Ching, J. et al. (2014): "Predictors of Advanced colorectal neoplasia for colorectal cancer screening". En: *Am J Prev Med*, 46: 433-439.
283. Imperiale, T.F.; Monahan, P.O.; Stump, T.E. et al. (2015): "Derivation and validation of a scoring system to stratify the risk of advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults". En: *Ann Intern Med.*, 163(5): 339-346.
284. Abuli, A.; Bessa, X.; Gonzalez, J.; Ruiz-Ponte, C.; Caceres, A.; Muñoz, J. et al. (2010): "Susceptibility genetic variants associated with colorectal cancer risk correlate with cancer phenotype". En: *Gastroenterology*, 139: 788-796.
285. Dunlop, M.; Tenesa, A.; Farrington, S. et al. (2013): "Cumulative impact of common genetic variants and other risk factors on colorectal cancer risk in 42,103 individuals". En: *Gut*, 62: 871-881.
286. Ferrucci, J.T. (2001): "Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics". En: *AJR Am J Roentgenol*, 177 (5): 975-988.
287. Johnson, C.D. (2009): "CT Colonography: Coming of Age". En: *AJR*, 193: 1239-1242.
288. McFarland, E.; Fletcher, J.; Pickhardt, P. et al. (2009): "ACR Colon Cancer Committee White Paper: Status of CT Colonography". En: *J Am Coll Radiol.*, 6 (11): 756-772.
289. Yee, J.; Rosen, M.; Blake, M. et al. (2010): "ACR Appropriateness Criteria® on Colorectal Cancer Screening". En: *J Am Coll Radiol*, 7 (9): 670-678.
290. Copel, L.; Sosna, J.; Kruskal, J.B.; Raptopoulos, V.; Farrell, R.J.; Morrin, M.M. (2007): "CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy". En: *Radiology*, 244: 471-478.
291. Yucel, C.; Lev-Toaff, A.S.; Moussa, N.; Durrani, H. (2008): "CT colonography for incomplete or contraindicated optical colonoscopy in older patients". En: *Am J Roentgenol*. 190: 145-150.
292. Halligan, S.; Wooldrage, K.; Dadswell, E. et al. (2013): "Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): A multicenter randomized trial". En: *Lancet*, 381: 1185-1193.
293. Neerincx, M.; Terhaar Sive Droste, J.S.; Mulder, C.J. et al. (2010): "Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during followup". En: *Endoscopy*, 42: 730-735.
294. Cheng, R.W.; Chiu, Y.C.; Wu, K.L. et al. (2015): "Predictive factors for inadequate colon preparation before colonoscopy". En: *Tech Coloproctol*, 19: 111-115.
295. Pullens, H.J.; Van Leeuwen, M.S.; Laheij, R.J.; Vleggaar, F.P.; Siersema, P.D. (2013): "CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield?". En: *Dis Colon Rectum*, 56: 593-599.
296. Kim, B.; Park, S.H.; Pickhardt, P.J. et al. (2014): "Adenomatous neoplasia: postsurgical incidence after normal preoperative CT colonography findings in the colon proximal to an occlusive cancer". En: *Radiology*, 273: 99-107.
297. Brenner, D.J. y Georgsson, M.A. (2005): "Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern?". En: *Gastroenterology*, 129: 328-337.
298. Bellows, C.; Gagliardi, G. y Bacigalupo, L. (2015): "Review of Computed Tomographic Colonography from a Surgeon's Perspective". En: *J Gastrointest Liver Dis*, 24(2): 215-223.
299. Fletcher, J.G.; Silva, A.C.; Fidler, J.L. et al. "Noncathartic CT colonography: image quality assessment and performance and in a screening cohort". En: *AJR Am J Roentgenol*. 201(4): 787-794.
300. Johnson, C.D.; Fletcher, J.G.; MacCarty, R.L. et al. (2007): "Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults". En: *AJR Am J Roentgenol*. 189(3): 672-680.
301. Kim, Y.S.; Kim, N.; Kim, S.H. et al. (2008): "The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-row multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in an asymptomatic population in Korea". En: *J Clin Gastroenterol.*, 42(7): 791-798.
302. Lefere, P.; Silva, C.; Gryspeerdt, S. et al. (2013): "Teleradiology based CT colonography to screen a population group of a remote island; at average risk for colorectal cancer". En: *Eur J Radiol.*, 82(6): e262-e267.
303. Macari, M.; Bini, E.J.; Jacobs, S.L. et al. (2004): "Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography". En: *Radiology*, 230(3): 629-636.
304. Pickhardt, P.J.; Choi, J.R.; Hwang, I. et al. (2003): "Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults". En: *N Engl J Med.*, 349(23): 2191-2200.
305. Kim, D.H.; Pickhardt, P.J.; Taylor, A.J. et al. (2007): "CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia". En: *N Engl J Med*, vol. 357: 1403-1412.

306. Regge, D.; Laudi, C.; Galatola, G. et al. (2009): "Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer". En: *JAMA*, 301 (23): 2453-2461.
307. Fini, L.; Laghi, L.; Hassan, C. et al. (2014): "Noncathartic CT colonography to screen for colorectal neoplasia in subjects with a family history of colorectal cancer". En: *Radiology*, 270: 784-790.
308. MacCarty, R.L.; Johnson, C.D.; Fletcher, J.G. y Wilson, L.A. (2006): "Occult colorectal polyps on CT colonography: implications for surveillance". En: *AJR Am J Roentgenol*, 186: 1380-1383.
309. Van Gelder, R.E.; Nio, C.Y.; Flor, I.E.J. et al. (2004): "Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer". En: *Gastroenterology*, 127: 41-48.
310. De Haan, M.C.; Van Gelder, R.E.; Graser, A.; Bipat, S. y Stoker, J. (2011): "Diagnostic value of CT- colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis". En: *Eur Radiol*, 21: 1747-1763.
311. Badiani, S.; Hernandez, S.T.; Karandikar, S.; Roy-Choudhury, S. (2011): "CT colonography to exclude CRC in symptomatic patients". En: *Eur Radiol*, 21: 2029-2038.
312. Atkin, W.; Dadswell, E.; Wooldrage, K. et al. (2013): "Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): A multicenter randomized trial". En: *Lancet*, 381: 1194-1202.
313. Arnesen, R.B.; Adamsen, S.; Svendsen, L.B.; Raaschou, H.O.; Von Benzon, E.; Hansen, O.H. (2005): "Missed lesions and false-positive findings on computed tomographic colonography: a controlled prospective analysis". En: *Endoscopy*, 37: 937-944.
314. Pickhardt, P.J.; Kim, D.H. y Robbins, J.B. (2010): "Flat (nonpolypoid) colorectal lesions identified at CT colonography in a U.S. screening population". En: *Acad Radiol*, 17: 784-790.
315. Kakugawa, Y.; Saito, Y.; Matsuda, T.; Nakajima, T.; Miyake, M. y Iinuma, G. (2013): "Colorectal laterally spreading tumors by computed tomographic colonography". En: *Int J Mol Sci*, 14: 23629-23638.
316. Togashi, K.; Utano, K.; Kijima, S. et al. (2014): "Laterally spreading tumors: limitations of computed tomography colonography". En: *World J Gastroenterol*, 20: 17552-17557.
317. Pooler, B.D.; Kim, D.H.; Hassan, C.; Rinaldi, A.; Burnside, E.S. y Pickhardt, P.J. (2013): "Variation in diagnostic performance among radiologists at screening CT colonography". En: *Radiology*, 268: 127-134.
318. Jensch, S.; De Vries, A.H.; Peringa, J.; Bipat, S.; Dekker, E.; Baak, L.C.; Bartelsman, J.F.; Heutink, A.; Montauban Van Swijndregt, A.D. y Stoker, J. (2008): "CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population". En: *Radiology*, 247(1): 122-132.
319. Roberts-Thomson, I.C.; Tucker, G.R.; Hewett, P.J.; Cheung, P.; Sebben, R.A.; Khoo, E.E.; Marker, J.D. y Clapton, W.K. (2008): "Single-center study comparing computed tomography colonography with conventional colonoscopy". En: *World J Gastroenterol*, 14(3): 469-473.
320. Benson, M.; Pier, J.; Kraft, S. et al. (2012): "Optical colonoscopy and virtual colonoscopy numbers after initiation of a CT colonography program: long term data". En: *J Gastrointest Liver Dis*, 21(4): 391-395.
321. Stoop, E.M.; De Haan, M.C.; De Wijkerslooth, T.R. et al. (2012): "Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: A randomized controlled trial". En: *Lancet Oncol*, 13: 55-64.
322. An, S.; Lee, K.H.; Kim, Y.H. et al. (2008): "Screening CT colonography in an asymptomatic average-risk Asian population: a 2-year experience in a single institution". En: *AJR Am J Roentgenol*, 191(3): W100-W106.
323. Edwards, J.T.; Mendelson, R.M.; Fritschi, L. et al. (2004): "Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study". En: *Radiology*, 230(2): 459-464.
324. Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group (2006): "A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice". En: *Med J Aust*, 184(11): 546-550.
325. Iannaccone, R.; Laghi, A.; Catalano, C. et al. (2004): "Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps". En: *Gastroenterology*, 127 (5): 1300-1311.
326. Fletcher, R.H. y Pignone, M. (2008): "Extracolonic findings with computed tomographic colonography: asset or liability?". En: *Arch Intern Med*, 168: 685-686.
327. Zalis, M.E.; Barish, M.A.; Choi, J.R. et al. (2005): "CT colonography reporting and data system: a consensus proposal". En: *Radiology*, 236 (1): 3-9.
328. Pickhardt, P.J.; Kim, D.H.; Meiners, R.J. et al. (2010): "Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults". En: *Radiology*, 255(1): 83-88.
329. ewari, V.; Tewari D y Gress FG. (2013): "Computed Tomography Colonography for Colorectal Cancer Screening". En: *Gastroenterol Hepatol*; 9(3): 158-163.
330. Pickhardt, P.J. y Hanson, M.E. (2010): "Incidental adnexal masses detected at low-dose unenhanced CT in asymptomatic women age 50 and older: implications for clinical management and ovarian cancer screening". En: *Radiology*, vol. 257: 144-150.
331. Mulhall, B.P.; Veerappan, G.R. y Jackson, J.L. (2005): "Meta-analysis: computed tomographic colonography". En: *Ann Intern Med*, 142 (8): 635-650.
332. Cai, W.; Zhang, D.; Lee, J.G.; Shirai, Y.; Kim, S.H. y Yoshida, H. (2013): "Dualenergy index value of luminal air in fecal-tagging computed tomography colonography: Findings and impact on electronic cleansing". En: *J Comput Assist Tomogr*, 37: 183-194.
333. Yu, L.; Liu, X.; Leng, S. et al. (2009): "Radiation dose reduction in computed tomography: techniques and future perspective". En: *Imaging Med*, 1: 65-84.
334. Lubner, M.G.; Pickhardt, P.J.; Tang, J. y Chen, G.H. (2011): "Reduced image noise at low-dose multidetector CT of the abdomen with prior image constrained compressed sensing algorithm". En: *Radiology*, 260: 248-256.
335. Pendsé, D.A. y Taylor, S.A. (2013): "Complications of CT colonography: a review". En: *Eur J Radiol*, 82: 1159-1165.
336. De Haan, M.C.; Pickhardt, P.J. y Stoker, J. (2015): "CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening". En: *Gut*, 64(2): 342-350.
337. Hassan, C.; Pickhardt, P.J.; Laghi, A. et al. (2008): "Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis". En: *Arch Intern Med*, 168: 696-705.
338. Vanness, D.J.; Knudsen, A.B.; Lansdorp-Vogelaar, I. et al. (2011): "Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three-cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations". En: *Radiology*, 261: 487-498.
339. Lansdorp-Vogelaar, I.; Van Ballegooijen, M.; Zauber, A.G.; Boer, R.; Wilschut, J. y Habbema, J.D. (2009): "At what costs will screening with CT colonography be competitive? A cost-effectiveness approach". En: *Int J Cancer*, 124: 1161-1168.

340. Mamonov, A.V.; Figueiredo, I.N.; Figueiredo, P.N. y Tsai, Y.H. (2014): "Automated polyp detection in colon capsule endoscopy". En: *IEEE Trans Med Imaging*, 33: 1488-1502.
341. Spada, C.; Hassan, C.; Galmiche, J.P. et al. (2012): "Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline". En: *Endoscopy*, 44(5): 527-536.
342. Fireman, Z. y Kopelman, Y. (2007): "The colon - the latest terrain for capsule endoscopy". En: *Dig. Liver Dis*, 39(10): 895-899.
343. Tran, K. (2007): "Capsule colonoscopy: PillCam Colon, Issues Emerg". En: *Health Technol.*, 106: 1-4.
344. Eliakim, R.; Yassin, K.; Niv, Y. et al. (2009): "Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy". En: *Endoscopy*, 41(12): 1026-1031.
345. Gay, G.; Delvaux, M.; Frederic, M. y Fassler, I. (2010): "Could the Colonic Capsule PillCam Colon Be Clinically Useful for Selecting Patients Who Deserve a Complete Colonoscopy?: Results of Clinical Comparison With Colonoscopy in the Perspective of Colorectal Cancer Screening". En: *Am. J. Gastroenterol.*, 105(5): 1076-1086.
346. Sieg, A.; Friedrich, K. y Sieg, U. (2009): "Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice". En: *Am. J. Gastroenterol.*, 104(4): 848-854.
347. Van Gossum, A.; Muñoz-Navas, M.; Fernandez-Urrien, I. et al. (2009): "Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer". En: *N. Engl. J. Med.*, 361(3): 264-270.
348. Rokkas, T.; Papaxoinis, K.; Triantafyllou, K.; Ladas, S.D. (2010): "A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps". En: *Gastrointest Endosc.*, 71(4): 792-798.
349. Sacher-Huvelin, S.; Coron, E.; Gaudric, M. et al. (2010): "Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer". En: *Aliment Pharmacol Ther.*, 32: 1145-1153.
350. Rex, D.K.; Adler, S.N.; Aisenberg, J. et al. (2014): "Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population". En: *Gastroenterology*, 148: 948-957.
351. Rondonotti, E.; Borghi, C.; Mandelli, G. et al. (2014): "Accuracy of capsule colonoscopy and computed tomographic colonography in individuals with positive results from the fecal occult blood test". En: *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 12: 1303-1310.
352. Holleran, G.; Leen, R.; O'Morain, C. y McNamara, D. (2014): "Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology". En: *Endoscopy*, 46: 473-478.
353. Spada, C.; Hassan, C.; Barbaro, B. et al. (2015): "Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial". En: *Gut*, 64(2): 272-281.
354. Eliakim, R. y Adler, S.N. (2015): "Colon PillCam: Why Not Just Take a Pill?". En: *Dig Dis Sci*, 60: 660-663.
355. Spada, C.; Barbaro, F.; Andrisani, G. et al. (2014): "Colon capsule endoscopy: What we know and what we would like to know". En: *World J Gastroenterol*, 20(45): 16948-16955.
356. Spada, C.; Pasha, S.F.; Gross, S.A. et al. (2016): "Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis". En: *Clin Gastroenterol Hepatol.*, S1542-3565 (16) 30151-3.
357. Imperiale, T.J. (2012): "Noninvasive screening tests for colorectal cancer". En: *Digestive Diseases*, 30 (2): 16-26.
358. Sovich, J.L.; Sartor, Z. y Misra, S. (2015): "Developments in Screening Tests and Strategies for Colorectal Cancer". En: *BioMed Research International*, Article ID 326728, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/326728>.
359. Wild, N.; Andres, H.; Rollinger, W. et al. (2010): "A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer". En: *Clinical Cancer Research*, 16 (24): 6111-6121.
360. Esteller, M. (2008): "Epigenetics in cancer". En: *N Engl J Med*, 358: 1148-1159.
361. Mitchell, P.; Parkin, R.; Kroh, E.; Fritz, B.; Wyman, S.; Pogosova-Agadjanyan, E. et al. (2008): "Circulating MicroRNAs as stable blood-based markers for cancer detection". En: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 10513-10518.
362. Esquela-Kerscher, A. y Slack, F. (2006): "Oncomirs - microRNAs with a role in cancer". En: *Nat Rev Cancer*, 6: 259-269.
363. Giraldez, M.; Lozano, J.; Ramirez, G.; Hijona, E.; Bujanda, L.; Castells, A. et al. (2013): "Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 681-688.
364. Mitchell, S.M.; Ross, J.P.; Drew, H.R. et al. (2014): "A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer". En: *BMC Cancer*, 14: 54. doi:10.1186/1471-2407-14-54.
365. Grutzmann, R.; Molnar, B.; Pilarsky, C.; Habermann, J.; Schlag, P.; Saeger, H. et al. (2008): "Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay". En: *PLoS ONE*, 3: e3759.
366. Li, M.; Chen, W.; Papadopoulos, N.; Goodman, S.; Bjerregaard, N.; Laurberg, S. et al. (2009): "Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples". En: *Nat Biotechnol*, 27: 858-863.
367. Lee, B.; Lee, E.; Jung, E.; Chun, H.; Chang, D.; Song, S. et al. (2009): "Aberrant methylation of APC, MGMT, RASSF2a, and WIF-1 genes in plasma as a biomarker for early detection of colorectal cancer". En: *Clin Cancer Res*, 15: 6185-6191.
368. DeVos, T.; Tetzner, R.; Model, F.; Weiss, G.; Schuster, M.; Distler, J. et al. (2009): "Circulating methylated SEPT9 DNA in Plasma is a biomarker for colorectal cancer". En: *Clin Chem*, 55: 1337-1346.
369. Cassinotti, E.; Melson, J.; Liggett, T.; Melnikov, A.; Yi, Q.; Replogle, C. et al. (2011): "DNA methylation patterns in blood of patients with colorectal cancer and adenomatous colorectal polyps". En: *Int J Cancer*, 131: 1153-1157.
370. Warren, J.; Xiong, W.; Bunker, A.; Vaughn, C.; Furtado, L.; Roberts, W. et al. (2011): "Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer". En: *BMC Med*, 9: 133.
371. Pack, S.; Kim, H.; Lim, S.; Kim, H.; Ko, J.; Lee, K. et al. (2012): "Usefulness of Plasma epigenetic changes of five major genes involved in the pathogenesis of colorectal cancer". En: *Int J Colorectal Dis*, 28: 139-147.
372. Church, T.; Wandell, M.; Lofton-Day, C.; Mongin, S.; Burger, M.; Payne, S. et al. (2014): "Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer". En: *Gut*, 63: 317-325.
373. Johnson, D.A.; Barclay, R.L.; Mergener, K. et al. (2014): "Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study". En: *PLoS One*, 9(6): e98238.
374. Lu, J.; Getz, G.; Miska, E. et al. (2005): "MicroRNA expression profiles classify human cancers". En: *Nature*, 435: 834-838.
375. Calin, G. y Croce, C. (2006): "MicroRNA signatures in human cancers". En: *Nat Rev Cancer*, 6: 857-866.
376. Giraldez, M.; Lozano, J.; Ramirez, G.; Hijona, E.; Bujanda, L.; Castells, A. et al. (2013): "Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 681-688.

377. Pedersen, S.; Symonds, E.; Baker, R. et al. (2015): "Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia". En: *BMC Cancer*, 15: 654.
378. Symonds, E.L.; Pedersen, S.K.; Baker, R.T. et al. (2016): "A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia". En: *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(1): e137. doi:10.1038/ctg.2015.67.
379. Rodia, M.T.; Ugolini, G.; Mattei, G. et al. (2016): "Systematic large-scale meta-analysis identifies a panel of two mRNAs as blood biomarkers for colorectal cancer detection". En: *Oncotarget*. doi: 10.18632/oncotarget.8108.
380. Rengucci, C.; Maio, G.D.; Menghi, M. et al. (2014): "Improved Stool DNA Integrity Method for Early Colorectal Cancer Diagnosis". En: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 23: 2553-2560.
381. Parikh, R.B. y Prasad, V. (2016): "Blood-Based Screening for Colon Cancer A Disruptive Innovation or Simply a Disruption?". En: *JAMA*, 315(23): 2519-2520.
382. Guyatt, G.; Gutterman, D.; Baumann, M.H.; Addrizzo-Harris, D.; Hylek, E.M.; Phillips, B.; Raskob, G.; Zelman Lewis, S.; Schunemann, H. (2006): "Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. Report from an American College of Chest Physicians Task Force". En: *Chest*, 129: 174-181.
383. Imperiale, T.F. y Ransohoff, D.F. (2010): "Understanding Differences in the Guidelines for Colorectal Cancer Screening". En: *Gastroenterology*, 138: 1642-1647.
384. Guyatt, G.H.; Oxman, A.D.; Vist, G.E. et al. (2008): "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations". En: *BMJ*, 336: 924-926.
385. Short, M.W.; Layton, M.C.; Teer, B.N. y Domagalski, J.E. (2015): "Colorectal Cancer Screening and Surveillance". En: *Am Fam Physician*, 91(2): 93-100.
386. Leddin, D.J.; Enns, R.; Hilsden, R. et al. (2010): "Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer 2010". En: *Can J Gastroenterol*, 24(12): 705-714.
387. Qaseem, A.; Denberg, T.D.; Hopkins, Jr. R.H. et al. (2012): "Screening for Colorectal Cancer: A Guidance Statement from the American College of Physicians". En: *Ann Intern Med.*, 156: 378-386.
388. Wilt, T.J.; Harris, R.P.; Qaseem, A. et al. (2015): "Screening for Cancer: Advice for High-Value Care from the American College of Physicians". En: *Ann Intern Med.*, 162(10): 718-725.
389. Brouwers, M.; Kho, M.E.; Browman, G.P. et al. (2010): "AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care". En: *CMAJ*, 182(18): E839-E842.
390. US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer (2008): "US Preventive Services Task Force Recommendation Statement". En: *Ann Intern Med.*, 149(9): 627-637.
391. Canadian Task Force on Preventive Health Care (2016): "Guidelines: Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care". En: *CMAJ*, 188(5): 340-348.
392. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2016): "Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colorectal Cancer Screening". Versión I. Disponible on line en: <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf)>.
393. Sung, J.J.; Ng, S.C.; Chang, F.K. et al. (2015): "An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening". En: *Gut*, 64: 121-132.
394. Yeoh, K.G.; Ho, K.Y.; Chiu, H.M. et al. (2011): "The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects". En: *Gut*, 60: 1236-1241.
395. Knudsen, A.B.; Zauber, A.N.; Rutter, C.M. et al. (2016): "Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies Modeling Study for the US Preventive Services Task Force". En: *JAMA*, 315(23): 2595-2609.
396. Ransohoff, D.F. y Sox, H.C. (2016): "Clinical Practice Guidelines for Colorectal Cancer Screening New Recommendations and New Challenges". En: *JAMA*, 315(23): 2529-2531.

# CAPÍTULO 5

## Pesquisa del cáncer colorrectal en grupos de riesgo aumentado

### VIGILANCIA COLONOSCÓPICA POSTPOLIPECTOMÍA

El adenoma es el principal precursor del cáncer colorrectal (CCR) y la lesión colónica más frecuentemente hallada en las colonoscopias realizadas por pesquisa.<sup>1</sup>

En este capítulo se abordará acerca de la necesidad de un plan de vigilancia con colonoscopia, luego de la polipectomía y de un correcto diagnóstico histológico.

Luego de la extracción de adenomas del colon, de un tercio a la mitad de los pacientes van a presentar adenomas en colonoscopias posteriores realizadas a los tres años. Más aún, entre un 0,3 y 0,9% de ellos presentarán cáncer dentro de los 5 años.<sup>2-9</sup> Muchas de estas lesiones representan pólipos pasados por alto en colonoscopias basales (pólipos perdidos), lo que nos remarca la importancia de realizar una colonoscopia de alta calidad.<sup>9-12</sup>

El objetivo principal de la vigilancia colonoscópica es prevenir el desarrollo de CCR a través de la resección de nuevos adenomas o de aquellos pasados por alto en estudio previos. La colonoscopia no es perfecta y no todos los CCR son prevenidos por este método, por lo cual la vigilancia también está dirigida a detectar CCR en estadios tempranos y, de este modo, mejorar la sobrevida de estos pacientes.<sup>7,13</sup>

La colonoscopia es un procedimiento invasivo con un riesgo de complicaciones bajo, aunque no despreciable, perforación en 0,06% de estudios diagnósticos y 2% en estudios con polipectomía y hemorragia (0,2%-2,7%, dependiendo del tamaño de la lesión).<sup>14-17</sup> También representa un alto costo para los sistemas de salud. En EE.UU., el 22% de las colonoscopias realizadas en mayores de 55 años corresponden a estudios de vigilancia y en muchas ocasiones se encuentra sobre indicada.<sup>9,18</sup> Por todo lo mencionado, es fundamental dirigir la vigilancia a aquellos pacientes que realmente se beneficien de ella, y con la mínima frecuencia necesaria para proveer protección contra el desarrollo de CCR con una baja tasa de complicaciones. A continuación describiremos los distintos factores de riesgo para el desarrollo de CCR, que determinarán posteriormente la

necesidad de vigilancia.

### FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES NEOPLÁSICAS AVANZADAS (LNA) Y CCR LUEGO DE LA RESECCIÓN BASAL DE ADENOMA

#### Factores relacionados al procedimiento endoscópico

##### A. Calidad de la colonoscopia

La sensibilidad de la colonoscopia no alcanza al 100% ni siquiera en colonoscopias completas.

Tanto adenomas como LNA y cáncer pueden ser pasados por alto, sobre todo en estudios con preparaciones deficientes.<sup>9,12,19,20</sup> La tasa de pólipos perdidos en colonoscopias tándem (dos estudios realizados en el mismo día) varía entre un 25 a 50%. Más preocupante aún es el hecho de que el 6% de las lesiones >1cm y un 4% de CCR también son pasados por alto por la colonoscopia.<sup>13</sup>

Estos hallazgos son similares a la tasa de detección de adenomas y de lesiones avanzadas en los primeros estudios de vigilancia postpolipectomía, lo que sugiere que la mayoría de las lesiones encontradas en los estudios de vigilancia temprana corresponden a pólipos perdidos.<sup>9,11,21</sup> La estratificación del riesgo para realizar vigilancia colonoscópica surge de asumir que los pacientes con múltiples adenomas o lesiones avanzadas presentan mayor riesgo de desarrollar nuevas lesiones de similares características, sumado a un mayor riesgo de otras lesiones pasadas por alto durante la colonoscopia. Por este motivo resulta esencial lograr llevar a cabo colonoscopias de alta calidad, con preparaciones adecuadas, un examen exhaustivo de la mucosa y resecciones completas de las lesiones encontradas.<sup>11,20</sup>

Las colonoscopias de vigilancia también deben ser realizadas con los máximos estándares de calidad.<sup>9,11,12,22</sup> La mayor parte de los cánceres de intervalo en pacientes, realizando colonoscopias de vigilancia, surge de lesiones resecaadas en forma incompleta o pasadas por alto durante el estudio.<sup>7,23-25</sup>

*Las colonoscopias de alta calidad realizadas con poca frecuencia son más efectivas en prevenir el CCR que aquellas de baja calidad realizadas frecuentemente.*

Las colonoscopias se deben llevar a cabo con preparaciones satisfactorias, en forma completa y con un adecuado tiempo de retirada (al menos 6 minutos), que permita una correcta evaluación de la mucosa.

A aquellos pacientes con estudios en los que no se logra la intubación cecal, se les recomienda repetir el estudio o realizar algún estudio alternativo complementario, especialmente en pacientes con alto riesgo de CCR.<sup>9,22</sup>

La decisión dependerá también de las características del paciente (edad, grupo de riesgo), de los hallazgos del estudio, del riesgo de repetir el estudio, del estado de salud y de la preocupación del paciente. También, de factores locales tales como las listas de espera y la posibilidad de ser realizado por otro endoscopista de mayor experiencia.

### B. Adenomas resecaados en forma incompleta

Un cuarto de todos los cánceres colorrectales que se diagnostican antes de los tres primeros años de realizada una colonoscopia se desarrollan en el sitio de la resección previa de una lesión.<sup>9,11,12,23</sup>

Las lesiones planas grandes resecaadas mediante fragmentos, como mencionamos previamente, presentan un mayor riesgo de tejido neoplásico residual. Por este motivo es importante la re-examinación del sitio de polipectomía a los 3 meses. Las áreas pequeñas de tejido residual pueden resecaarse endoscópicamente. En caso de presencia de áreas extensas de tejido residual se recomienda la resección quirúrgica.

## Factores relacionados con las características de los adenomas

### A. Número de adenomas

La presencia de múltiples adenomas en la colonoscopia de base es el predictor más consistente para el hallazgo de lesiones avanzadas y cáncer en colonoscopias de vigilancia.

Un meta-análisis de estudios de vigilancia con colonoscopia demostró que los pacientes con más de 3 adenomas en el estudio basal duplican el riesgo de encontrar LNA.<sup>26</sup> Un *pool* análisis posterior de Martínez y colaboradores<sup>27</sup> que incluyó 9.167 pacientes confirmó la asociación de más de 3 pólipos con el hallazgo de lesiones avanzadas y cáncer; sin embargo, el riesgo era 4 veces mayor ante la presencia de 5 o más adenomas.

La alta tasa de detección de lesiones avanzadas y cáncer en colonoscopias de vigilancia luego de la resección de múltiples adenomas probablemente resulte de: un alta tasa de pólipos perdidos sumado al potencial de dichos adenomas de desarrollar lesiones avan-

zadas.

### B. Tamaño del adenoma

Un meta-análisis publicado recientemente mostró que aquellos pacientes con al menos un pólipo mayor a 1cm y a 2cm en colonoscopias de base tenían 2 y 4 veces más de chance, respectivamente, de presentar lesiones avanzadas y cáncer en estudios de vigilancia.<sup>27</sup>

Se recomienda en lo posible la medición del pólipo en mm y con algún instrumento de medición,

ya que la visión endoscópica suele ser muy subjetiva. En lo posible se deberá tomar en cuenta la medición del patólogo. Este aspecto es importante ya que va a definir el intervalo de vigilancia.

### C. Histología

El componente histológico veloso o túbulo-veloso en adenomas presentes en las colonoscopias basales es un predictor inconsistente de posteriores lesiones avanzadas y cáncer. Tomando en cuenta ciertas características que de por sí representan un factor de riesgo contundente –como el número y el tamaño de los pólipos–, sumado al pobre acuerdo interobservador de las clasificaciones histológicas para definir adenoma veloso, la histología individualmente no debería tomarse como un factor de riesgo significativo para el posterior desarrollo de las lesiones mencionadas.

### D. Grado de displasia

Algunos estudios observacionales sugirieron una relación significativa entre displasia de alto grado (DAG) en las lesiones basales y el hallazgo de LNA y cáncer en estudios posteriores.<sup>26</sup> Sin embargo, un *pool* análisis que incluyó 6 estudios, luego de ajustar por diferentes factores de riesgo –tales como tamaño y número de pólipos–, la DAG no demostró ser un factor de riesgo independiente.<sup>27</sup> Debemos analizar esta evidencia con precaución ya que la prevalencia de DAG en pólipos menores a 10mm es sólo del 1% y, por lo tanto, los estudios publicados carecen del poder estadístico necesario para confirmar o descartar esta asociación. La vigilancia luego de la extracción de pólipos pequeños con DAG deberá ser discutida localmente por cada grupo dependiendo de su situación y las posibilidades.

## Factores relacionados con las características de los pacientes

### A. Edad y sexo

Aunque la edad avanzada ha demostrado ser un factor de riesgo para LNA, ésta no se considera un motivo para intensificar la vigilancia colonoscópica.<sup>28</sup> La

colonoscopia resulta menos efectiva y más riesgosa en pacientes ancianos. Además, el tiempo de progresión de un adenoma a cáncer, que es de aproximadamente 10 a 20 años, es similar a la expectativa de vida de un paciente de 75 años. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes a esta edad no se va a beneficiar de realizar vigilancia con colonoscopia.

Si bien el sexo masculino ha demostrado ser un factor de riesgo moderado en algunos estudios, aún no es claro si este factor debería influir en la vigilancia.<sup>28</sup>

### **B. Historia familiar**

Varios estudios demostraron que existe una mayor prevalencia de adenomas en colonoscopias

basales de pesquisa en aquellos pacientes con antecedentes familiares de CCR.<sup>29,30</sup> Si bien algunos estudios pequeños reportaron un mayor riesgo de LNA en la vigilancia colonoscópica de aquellos pacientes con antecedentes familiares de CCR, un estudio prospectivo de 1.287 pacientes y un meta-análisis posterior no pudieron confirmar esta asociación.<sup>27,31</sup> En consecuencia, no existe evidencia consistente para sustentar la recomendación de intensificar la vigilancia en pacientes con antecedentes familiares de CCR, a menos que se sospeche una condición hereditaria.

### **Recomendaciones e intervalos de vigilancia para los pólipos colorrectales**

Las recomendaciones de varios países Europeos, EE.UU. y de Asia han definido tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) basados en el número y en las características de los adenomas detectados en la colonoscopia de base.<sup>9,11,32-36</sup> La correcta estratificación, según el riesgo de los pacientes y la adecuación de los intervalos de vigilancia, reduciría la realización de estudios innecesarios, los costos y, finalmente, las complicaciones. Las recomendaciones para la vigilancia postpolipectomía sólo se aplican después de una colonoscopia de base de alta calidad con la eliminación completa de todas las lesiones neoplásicas detectadas.<sup>9,11,12,36</sup>

#### **A. Grupo de bajo riesgo**

Varios estudios realizados en pacientes bajo vigilancia colonoscópica identificaron un grupo de pacientes con un bajo riesgo de desarrollar LNA y CCR.<sup>11,18,31,37-39</sup> Excepto en uno de estos estudios hubo acuerdo en que la presencia de 1 o 2 adenomas confiere un riesgo bajo de LNA posteriores.<sup>31,40</sup> Como mencionamos previamente, hubo desacuerdo en cuanto al tamaño y a la histología, que son variables estrechamente relacionadas entre sí y resulta difícil separar el efecto de

cada variable.

Un estudio realizado en EE.UU. comparó el riesgo de LNA en vigilancia colonoscópica entre pacientes con 1-2 adenomas y aquellos sin ninguna lesión en colonoscopia de base.<sup>18</sup> Aunque los resultados demostraron que luego de 5 años no hubo diferencia entre ambos grupos, confirmando un bajo riesgo a los pacientes con 1-2 adenomas, debemos aclarar que en este estudio existió una importante pérdida de seguimiento de los pacientes incluidos.

Un reciente meta-análisis de Hassan y colaboradores<sup>40</sup> muestra que los pacientes con adenomas de bajo riesgo en el estudio inicial tienen una mayor probabilidad de LNA metacrónica que en los pacientes sin adenomas al inicio, aunque el riesgo absoluto fue bajo en ambos grupos.

El estudio nacional del pólipo en EEUU demostró que el riesgo acumulativo de CCR 6 años después de la colonoscopia basal era un 75% más bajo que en la población general.<sup>41</sup> En este estudio también se identificaron como pacientes de alto riesgo aquellos con más de 3 pólipos o aquellos con pólipos de gran tamaño, y como de bajo riesgo a aquellos con 1 a 2 adenomas pequeños.

---

*Por lo mencionado se considera como de bajo riesgo para el desarrollo de LNA o CCR a aquellos pacientes con 1 o 2 adenomas pequeños, independientemente de la histología en estudios basales.*

---



---

*El beneficio de la vigilancia con colonoscopia en este grupo de pacientes es pobre y probablemente poco costo-efectivo. La recomendación para este grupo es la de realizar pesquisa de rutina: 5 a 10 años.*

---

#### **B. Grupo de riesgo intermedio**

Ha sido demostrado que aquellos pacientes con 3 o más adenomas en estudios basales y particularmente si uno de ellos es mayor a 10mm presentan un mayor riesgo de LNA y CCR.<sup>27,39</sup>

En el estudio nacional de pólipos, el 9% de los pacientes con más de 3 adenomas y el 5% de aquellos con adenomas grandes en colonoscopias de base desarrollaban LNA en el primer estudio de vigilancia.<sup>41</sup> En comparación con lo mencionado, sólo el 1% de los pacientes que presentaban un adenoma pequeño desarrollaban LNA.

Otro estudio de la Cleveland Clinic demostró que, en comparación con la presencia de 1 o 2 adenomas en estudios basales, la presencia de más de 4 adenomas incrementaba 5 veces el riesgo de desarrollar

LNA, y la presencia de al menos un adenoma mayor a 10mm incrementaba 10 veces este riesgo.<sup>39</sup>

Dos estudios evaluaron el riesgo de desarrollar CCR a largo plazo luego de la extracción de pólipos colónicos grandes. En el primero de ellos, el riesgo de CCR fue 3 veces mayor en aquellos pacientes a los que se les reseco un adenoma >10 mm que en la población general.<sup>42</sup> En el segundo estudio, el riesgo fue 4 veces mayor luego de la extracción de adenomas >10 mm o con componente vellosos, y de hasta 7 veces mayor si los adenomas también eran múltiples.<sup>43</sup>

*Ya que la presencia de más de 3 adenomas o de 1 adenoma >10 mm confiere un incremento del riesgo de desarrollar LNA o CCR, se considera mandatorio realizar vigilancia colonoscópica en este grupo. Los resultados del estudio nacional de pólipos en EEUU sugieren que un intervalo de 3 años desde la colonoscopia de base es adecuado para la mayor parte de los pacientes en este grupo.*<sup>41</sup>

### C. Grupo de alto riesgo

Estudios recientes mostraron que una proporción no despreciable de pacientes realizando estudios de vigilancia a los 3 años aún presentaban un mayor riesgo de desarrollar neoplasias.<sup>11</sup> En el pool análisis de Martínez y colaboradores<sup>27</sup> la presencia de 5 adenomas o uno >20 mm incrementaba este riesgo 4 veces. Los pólipos perdidos y las resecciones incompletas probablemente sean la explicación de este incremento de riesgo.

*Por lo tanto, aquellos pacientes con más de 5 adenomas o uno mayor a 20mm se beneficiarían de realizar una vigilancia colonoscópica temprana a los 12 meses. Ya que 12 meses es poco tiempo para el desarrollo de lesiones de novo, el objetivo primordial va a ser detectar y reseccionar lesiones sincrónicas. Por este motivo la realización de una colonoscopia de alta calidad es fundamental.*

### Ajuste de la vigilancia

#### A. Significado de un estudio de vigilancia normal

Un estudio retrospectivo sobre 389 pacientes bajo vigilancia con colonoscopia anual mostró una tasa de detección de adenomas de sólo el 10% si la colonoscopia previa era normal, de 40% si tenía pólipos y de 70% si tenía múltiples pólipos.<sup>44</sup> Otro estudio demostró que sólo una colonoscopia de vigilancia negativa no descarta el subsecuente hallazgo de pólipos en posteriores estudios de vigilancia.<sup>45</sup>

Por ello, y ante la existencia de evidencia de pobre calidad metodológica, debemos asumir que aquellos pacientes de riesgo alto e intermedio continúan te-

niendo un alto riesgo pese a la presencia de un colonoscopia de vigilancia negativa. Luego de una segunda colonoscopia negativa podemos tener más confianza de no haber pasado por alto adenomas y, por ende, de que el riesgo va a ser menor.<sup>11</sup>

*Ante la falta de evidencia, en pacientes de riesgo intermedio se recomienda extender el intervalo a cinco años luego de un primer estudio de vigilancia negativo. Luego de dos estudios consecutivos negativos, la vigilancia puede suspenderse.*

En los pacientes de alto riesgo, luego de dos estudios anuales consecutivos negativos, se recomienda prolongar el intervalo a 2 años. Ante la falta de evidencia no se recomienda discontinuar la vigilancia.

#### B. Suspensión de la vigilancia

El beneficio de la realización de vigilancia debe ser medido según la edad y las comorbilidades del paciente. La edad que se considera como límite es la de 75 años; sin embargo, va a depender de la voluntad, de las comorbilidades y del tipo de pólipo.<sup>9</sup>

#### C. Desarrollo de síntomas en intervalos de vigilancia

Ya que la vigilancia reduce el riesgo de desarrollar neoplasias pero no lo elimina, la presencia de síntomas sugestivos nuevos debe ser tenida en cuenta para su estudio.<sup>9</sup>

### Vigilancia colonoscópica luego de la resección de otro tipo de lesiones

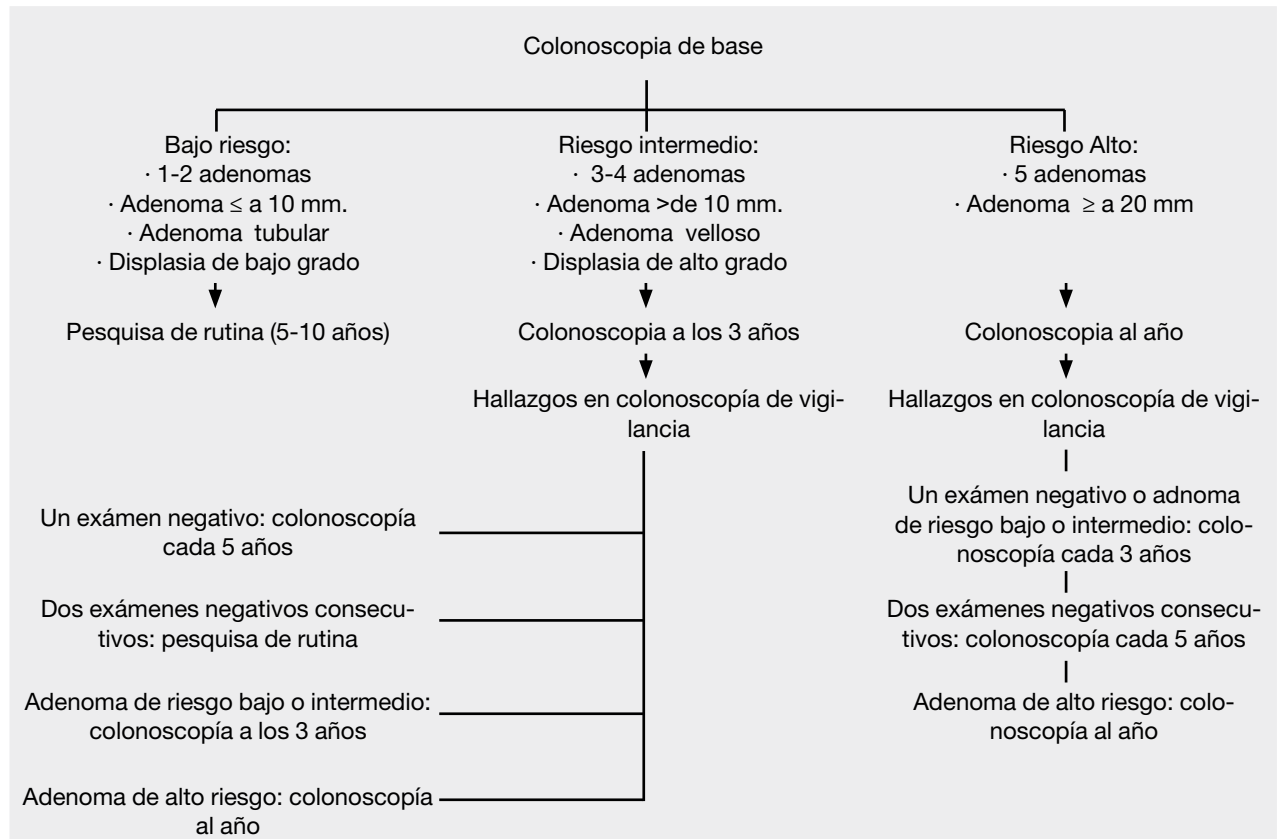
#### A. Resección de cáncer colorrectal pT1

Existen dos razones para realizar vigilancia luego de la extracción de este tipo de lesiones: evaluar la recurrencia y la detección de lesiones sincrónicas.

Por su naturaleza, los pólipos cáncer son lesiones con un alto riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas. Por este motivo se recomienda realizar una estrategia de vigilancia similar a la de los pacientes de alto riesgo. Esta recomendación asume que el estudio basal fue de alta calidad, que la resección del pólipo cáncer fue completa y que el sitio de resección fue re examinado previamente.

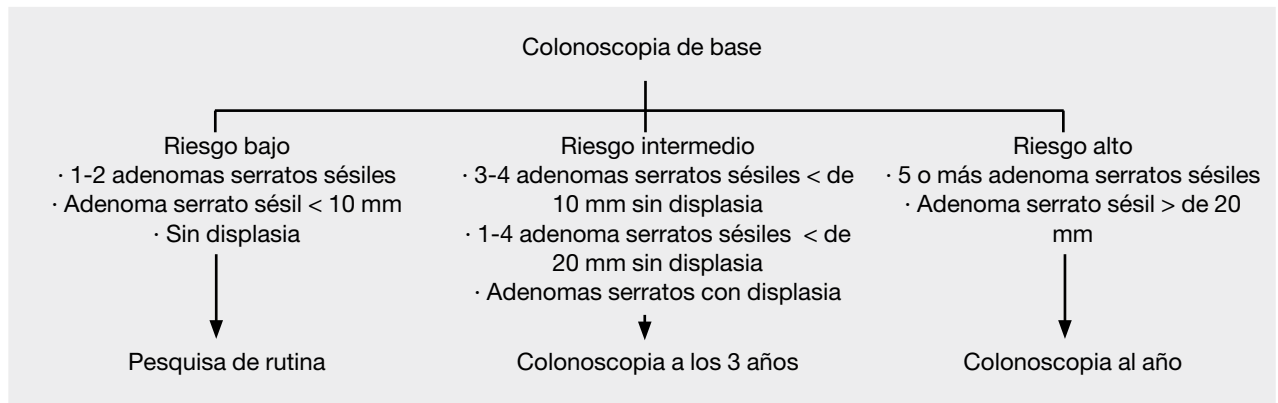
La recomendación para la vigilancia luego de la resección quirúrgica con intención curativa de un cáncer de colon es realizar una colonoscopia de calidad perioperatoria (previo a la misma o de 3 a 6 meses luego si no se pudo realizar) con el objetivo de descartar lesiones sincrónicas o pólipos con potencial de malignidad. Y la vigilancia luego de la cirugía: al año, 4 años,

GRÁFICO 26: ALGORITMO DE VIGILANCIA COLONOSCÓPICA LUEGO DE LA RESECCIÓN DE ADENOMAS.



Fuente: elaboración propia adaptado de Liberman<sup>9</sup> y Hassan<sup>11</sup>

GRÁFICO 27: ALGORITMO DE VIGILANCIA COLONOSCÓPICA LUEGO DE LA RESECCIÓN DE PÓLIPOS SERRATOS.



Fuente: elaboración propia adaptado de Liberman<sup>9</sup> y Hassan<sup>11</sup>

9 años posoperatorio y luego cada 5 años. Si se detectara alguna lesión en dichas endoscopías se adecuará la vigilancia en función de dichas lesiones.<sup>46</sup>

**B. Adenomas serratos**

Los adenomas serratos son lesiones que antes eran clasificados como pólipos hiperplásicos, hoy se los considera como lesiones premalignas (adenomas serratos sésiles y tradicionales) y que podrían ser precursores de hasta un 15% del CCR esporádico. Hoy

se sabe que su vía de desarrollo hacia CCR es distinta que la clásica APC del adenoma → carcinoma. En éste se observa mutación del BRAF, metilación de MLH1 e inestabilidad microsatelital. Por su morfología plana, su dificultad diagnóstica y su localización en el colon derecho se los considera unos de los principales responsables de la falla de la colonoscopia en el prevención del cáncer de colon del lado derecho.<sup>11,12,47</sup> La estrategia de vigilancia para pacientes con pólipos serratos propuesta por la mayoría de las sociedades cien-

tíficas internacionales se basan de estudios de pobre calidad metodológica.<sup>9,11,12</sup>

Estrategia de vigilancia con colonoscopia para adenomas aserrados:

- Bajo riesgo:
  - 1-2 pólipos aserrados, adenoma serrato < 10 mm, sin displasia → pesquisa de rutina (5-10 años)
- Riesgo intermedio:
  - 3-4 pólipos serratos < 10 mm sin displasia o
  - 1-4 pólipos serratos < 20 mm sin displasia

◦ Pólipos serratos con displasia citológica → colonoscopia a los 3 años.

- Alto riesgo:
  - 5 o más pólipos serratos
  - Pólipo serrato > 20 mm → colonoscopia al año

---

*La presencia de adenomas de alto riesgo en forma sintomática predice la presencia de lesiones avanzadas metacrónicas por lo que la vigilancia debiera ser aún más estricta con menor tiempo de intervalo entre endoscopías.*

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Imperiale, T. F.; Wagner, D. R.; Lin, C. Y.; Larkin, G. N.; Rogge, J. D. (2000). Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings, N. ENgl. J. Med., vol.343, Nº 3, pp. 169-174.
2. Nozaki, R.; Takagi, K.; Takano, M.; Miyata, M. (1997). Clinical investigation of colorectal cancer detected by follow-up colonoscopy after endoscopic polypectomy, Dis Colon Rectum, vol. 40, Nº 10 Suppl, pp. S16-622.
3. Alberts, D. S.; Martinez, M. E.; Hess, L. M. et al. (2005). Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence, J. Natl. Cancer Inst., vol 97, Nº 11, pp. 846-853.
4. Schatzkin, A.; Lanza, E.; Corle, D. et al. (2000). Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group, N. ENGL. J. Med, vol. 342, Nº 16, pp. 1149-1155.
5. Lund, J. N.; Scholefield, J. H.; Grainge, M. J. et al. (2001). Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomized trial, Gut, vol. 49, Nº 1, pp. 91-96.
6. Baron, J. A.; Cole, B. F.; Sandler, R. S. et al. (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, N. ENgl. J. Med., vol. 348, Nº 10, pp. 891-899.
7. Robertson, D. J.; Reenberg, E. R.; Beach, M. et al. (2005). Colorectal cancer in patients under close colonoscopic polypectomy, Dis Colon Rectum, vol. 36, Nº 12, pp. 1126-1131.
8. Arber, N.; Eagle, C. J.; Spicak, J. et al. (2006). Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps, N. ENgl. J. Med, vol 355, Nº 9, pp. 885-895.
9. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer Gastroenterology 2012; 143:844-857.
10. Rex, D. K.; Bond, J. H.; Winawer, S. et al. (2002). Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, Am. J. Gastroenterol., vol. 97, Nº 6, pp. 1296-1308.
11. Hassan C, Quintero E, Dumonceau J M et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2013; 45: 842-851
12. Bogie R, Sanduleanu S. Optimizing post-polypectomy surveillance: A practical guide for the endoscopist. Digestive Endoscopy 2016; 28: 348-359.
13. Bressler, B.; Paszat, L. F.; Vinden, C.; Li, C.; He, J.; Rabeneck, L. (2004). Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis, Gastroenterology, vol. 127, Nº 2, pp. 452-456.
14. Macrae, F. A.; Tan, K. G.; Williams, C. B. (1983). Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies, Gut, col 24, Nº 5, pp. 376-383.
15. Nivatvongs, S. (1986). Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies, Dis. Colon Rectum, vol. 29, Nº 12, pp. 825-830.
16. Wayne, J. D.; Lewis, B. S.; Yessayan, S. (1992). Colonoscopy: a prospective report of complications, J. Clin. Gastroenterol, vol. 1, Nº 4, pp. 347-351.
17. Rosen, L.; Bub, D. S.; Reed, J. F.; III & Nastase, S. A. (1993). Hemorrhage following colonoscopic polypectomy, Dis. Colon Rectum, vol. 36, Nº 12, pp. 1126-1131.
18. Lieberman, D. A.; Weiss, D. G.; Harford, W. V. et al. (2007). Five year colon surveillance after screening colonoscopy, Gastroenterology, vol. 133, Nº 4, pp. 1077-1085.
19. Rex, D. K. (2000). Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates, Gastrointest. Endosc., vol. 51, Nº 1, pp. 33-36.
20. Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, et al. (2011). The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. Gastrointest Endosc.; 73(6):1207-1214.
21. Pohl H, Robertson DJ. (2010) Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. Clin Gastroenterol Hepatol; 8:858-864
22. Short MW, Layton MC, Teer BN and Domagalski JE. Colorectal Cancer Screening and Surveillance. Am Fam Physician. 2015; 91(2):93-100.
23. Pabby, A.; Schoen, R. E.; Weissfeld, J. L. et al. (2005). Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial, Gastrointest. Endosc. vol. 61, Nº 3, pp. 385-391.
24. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. Gastroenterology. 2011; 140(1):65-72.
25. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med. 2014; 370 (14):1298-1306.
26. Saini, S. D.; Kim, H. M.; Schoenfeld, P. (2006). Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review, Gastrointest Endosc. vol. 64, Nº 4, pp. 614-626.
27. Martinez, M. E.; Baron, J. A.; Lieberman, D. A. et al. (2009). A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy, Gastroenterology, vol. 136, Nº 3, pp. 832-841.
28. Yamaji, Y.; Mitsushina, T.; Ikuma, H.; Watabe, H.; Okamoto, M.; Kawabe, T.; Wada, R.; Doi, H.; Omata, M. (2004). Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, Gut, vol. 53, Nº 4, pp. 568-572.
29. Bonelli, L.; Martinez, H.; Conio, M.; Bruzzi, P.; Aste, H. (1988). Family history of colorectal cancer as a risk factor for malignant tumours of the large bowel. A case control study, Int. J. Cancer, vol. 41, Nº 4, pp. 513-517.
30. Cannon-Albright, L. A.; Skolnick, M. H.; Bishop, D. T.; Lee, R. G.; Burt, R. W. (1988). Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers, N. ENgl. J. Med,

- vol. 319, Nº 9, pp. 533-537.
31. Martínez, M. E.; Sampliner, R.; Marshall, J. R.; Battacharyya, A. K.; Reid, M. E.; Alberts, D. S. (2001). Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas, *Gastroenterology*, vol. 120, Nº 5, pp. 1077-1083.
  32. Atkin, W. S.; Saunders, B. P. (2002). Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps, *Gut*, vol. 51 Suppl 5, pp. V6-V9.
  33. Bjork, J.; Borjesson, L.; Hertervig, E.; Lindmark, G.; Ost, A. (2003). Sporadic colorectal polyps. Updated guidelines for endoscopic surveillance. *Lakartidningen*, vol. 100, Nº 34, pp. 2584-2588.
  34. Winawer, S.J.; Zauber, A. G.; Fletcher, R. H. et al. (2006). Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society, *Gastroenterology*, vol. 130, Nº 6, pp. 1872-1885.
  35. Schmiegel, W.; Reinacher-Schick, A.; Arnold, D. et al. (2008). Update s3-guideline "colorectal cancer" 2008, *Z. Gastroenterol.*, vol. 46, Nº 8, pp. 799-840.
  36. Matsuda T, Chiu HM, Sano Y et al. Surveillance colonoscopy after endoscopic treatment for colorectal neoplasia: From the standpoint of the Asia-Pacific region. *Digestive Endoscopy* 2016; 28: 342-347.
  37. Van Stolk, R.; Beck, G. J.; Baron, J. A.; Haile, R.; Summer, R. (1998). Adenoma characteristic at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The polyp prevention Study Group, *Gastroenterology*, vol. 115, Nº 1, pp. 13-18.
  38. Zauber, A.; Winawer, S.; Waye, J.; Schapiro, M.; Stewart, E. T. (1999). Long term National Polyp Study(NPS) data on post-polypectomy surveillance. *Endoscopy* 31, E13.
  39. Noshirvani, K. C.; Van Stolk, R. U.; Rybicki, L. A.; Beck, G. J. (2000). Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy, *Gastrointest. Endosc.*, vol. 51, Nº 4 pt 1, pp. 433-437.
  40. Hassan C, Gimeno-García A, Kalager M et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence of advanced neoplasia after polypectomy in patients with and without low-risk adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 905-912.
  41. Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Ho, M. N. et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977-81
  42. Lotfi, A. M.; Spencer, R. J.; Ilstrup, D. M.; Melton, L. J. (1986). Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma, *Mayo Clin, Proc.*, vol. 61, Nº 5, pp. 337-343.
  43. Atkin, W. S.; Morson, B. C.; Cuzick, J. (1992). Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas, *N. Engl. J. Med.*, vol. 326, Nº 10, pp. 658-662.
  44. Khoury, D. A.; Opelka, F. G.; Beck, D. A. et al. (1996). Colon surveillance after colorectal cancer surgery, *Dis. Colon Rectum*, vol. 39, Nº 3, pp. 252-256.
  45. Wegener, M.; Borsch, G.; Schmidt, G. (1986). Colorectal adenomas. Distribution, incidence of malignant transformation, and rate of recurrence, *Dis. Colon Rectum*, vol. 29, Nº 6, pp. 383-387.
  46. Kahi Ch J, Boland R, Dominitz JA et al. (2016) Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*; 83, (3). 489-498.e10.
  47. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large non-neoplastic serrated polyps: association with synchronous neoplasia at screening colonoscopy and with interval neoplasia at follow-up colonoscopy. *Gastroenterology*. 2010;139 (5):1497-1502

## CÁNCER COLORRECTAL HEREDOFAMILIAR

El cáncer colorrectal (CCR) es considerado una enfermedad multifactorial. Influyen en su aparición causas externas (ambientales), los hábitos de vida y genéticas (propias del individuo), que interactúan y determinan la mayor o menor expresión de la enfermedad.<sup>1,2</sup> Debido a esto, el riesgo de padecer la enfermedad es variable en cada individuo y puede ser estratificado en distintos niveles clínicos como: población general, riesgo moderado y riesgo alto. El conjunto de rasgos y alteraciones genéticas que aumentan el riesgo de aparición de CCR (susceptibilidad genética) es muy heterogéneo y, en más de la mitad de los casos, actualmente desconocido.

La identificación y caracterización correcta del riesgo de padecer CCR es actualmente un estándar de cuidado que todo especialista debe ofrecer como parte de la práctica clínica habitual. No obstante, debido a la complejidad en la detección y manejo de los pacientes y familias con alto riesgo, la estratificación de riesgo y su evaluación debe realizarse dentro del marco de una consulta de Asesoramiento Genético en oncología, llevada a cabo por un profesional entrenado.

### Estratos de riesgo

El 25-30% de los casos de CCR presentan agregación familiar, donde la predisposición a desarrollar la enfermedad se encuentra aumentada.<sup>3-5</sup> Esta predisposición puede ser muy variable y abarcar casos donde el riesgo de desarrollar la enfermedad es muy elevado (80-100%) hasta casos donde la probabilidad es sutilmente mayor a la de la población general.<sup>6</sup>

*La historia familiar de cáncer colorrectal es considerado uno de los factores de riesgo de mayor peso para el desarrollo de la enfermedad, y el riesgo aumenta según el número de familiares afectados y la edad de aparición de la enfermedad.*<sup>7</sup>

Estudios realizados en gran cantidad de individuos sobre la expresión o número de copias de todo el genoma (Genome-Wide Association Studies) han logrado identificar numerosos genes y sus variantes polimórficas, que se asocian con aumentos leves del riesgo de CCR. Estas variantes suman sus efectos cuando concurren en un mismo individuo, pudiendo aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad en forma significativa, según el número de variantes presentes. Aún no existen en la actualidad recomendaciones de prevención específicas dirigidas a estos casos, que justifiquen su estudio sistemático en forma asistencial.<sup>8,9</sup>

En el otro extremo del espectro se encuentran los

TABLA 21: PRINCIPALES SÍNDROMES HEREDITARIOS CON ALTO RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL.

| Genes                 | Síndrome                           | Riesgo relativo CCR | Órganos/tumores asociados                                    |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------|--|
| MMR                   | Lynch                              | 30-80%              | Endometrio, ovario, vías urinarias, estómago, páncreas, etc. |
| APC                   | PAF                                | 100%                | Duodeno, desmoides, SNC, tiroides                            |
| MUTYH                 | MAP                                | 80%                 | Duodeno, ovarios, vejiga y piel                              |
| SMAD4<br>BMPRI<br>ENG | Poliposis juvenil                  | 17-68%              | Tiroides, endometrio, genitourinarios, etc.                  |
| STK11/<br>LKB1        | Peutz-Jeghers                      | 14-50%              | Intestino delgado, mama, útero, testículo, etc.              |
| PTEN                  | Síndrome de tumores hamartomatosos | 13%                 | Mama, tiroides, endometrio, riñones, y melanoma              |
| No establecido        | Síndrome de Poliposis Serrata      | 0-70%               | -  |

Referencias: SNC: sistema nervioso central. PAF: poliposis adenomatosa familiar. MAP: poliposis asociada a MYH. CCR: cáncer colorrectal.

TABLA 22: RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN HISTORIA FAMILIAR.

| Parentesco y número de afectados | Riesgo relativo (RR) |
|----------------------------------|----------------------|
| 1FPG                             | 1,8 - 2              |
| ≥ 1 FPG                          | 2,5                  |
| ≥ 2FPG                           | 3,9                  |
| ≥ 3 FPG                          | 8,5                  |
| ≥ FSG                            | 1,5 - 2,9            |

Referencias: FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado. Fuente: elaboración propia en base a meta-análisis de Butterworth y Baglietto.<sup>13,14</sup>

distintos síndromes de CCR hereditario producidos por mutaciones heredables en genes puntuales, que confieren riesgos muy elevados de desarrollar la enfermedad y en general se asocian también a la aparición de tumores en otros órganos. Estos casos explican aproximadamente un 25% de los CCR familiares y cada uno de ellos posee sus propios criterios de detección, diagnóstico y prevención definidos (tabla 21).

Los individuos con antecedentes familiares de CCR que no cumplen criterios específicos para sospechar

TABLA 23: PAUTAS DE SOSPECHA CLÍNICA Y DERIVACIÓN PARA ASESORAMIENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO EN CÁNCER COLORRECTAL.

- Edad temprana de diagnóstico (40-45 años)\*
- Adenomas ≥2 cm. en menores de 40 años
- ≥ 10 adenomas colónicos (acumulativo)
- CCR en más de una Generación Familiar
- CCR múltiple (sincrónico o metacrónico)
- Asociación con tumores extra colónicos (útero, ovario, estómago, lesiones cutáneas, etc. #
- Etnia de riesgo (x ej.: Judíos askenazi, etc.)

Referencias: \* Varía según distintas recomendaciones / # en el mismo individuo o en la genealogía

TABLA 24: ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL.

| Antecedente familiar                                     | Vigilancia   | Periodicidad                     |
|--|--|----------------------------------|
| FPG con CCR entre 50-60 años                             | Colonoscopia a los 40 años   | cada 5 años                      |
| FPG con CCR < 50 años                                    | Colonoscopia a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico familiar más temprano | cada 3 - 5 años según genealogía |
| FPG con CCR ≥ 60 años (#)                                | Colonoscopia a los 50 años   | cada 5 años                      |
| Dos FPG relacionados con CCR a cualquier edad            | Colonoscopia a los 40 años o 10 años del diagnóstico familiar más temprano       | cada 3 - 5 años según genealogía |
| Dos FSG relacionados con CCR a cualquier edad (#)        | Colonoscopia a los 50 años   | cada 5 años                      |
| Un FSG o cualquier FTG con CCR o Un FPG con adenomas (*) | Colonoscopia a los 50 años   | cada 10 años                     |

Referencias: FPG: familiar de primer grado. FSG: familiar de segundo grado. FTG: familiar de tercer grado. CCR: Cáncer colorrectal.

# Algunas guías sugieren colonoscopia desde los 40 años cada 10 años.

\* Considerados como población general / método preferible: colonoscopia.

ningún síndrome hereditario en relación al CCR, o que no han sido estudiados para ninguno de estos, deben igualmente ser asesorados y su riesgo puede ser calculado en forma empírica, con el objeto de adecuar las estrategias de prevención<sup>10-12</sup> (tabla 22).

### Asesoramiento genético y manejo empírico

El asesoramiento genético es el proceso mediante el cual se identifican y asesoran individuos y familias en riesgo de poseer cáncer familiar o hereditario, abarcando la complejidad de aspectos médicos, psicoso-

ciales y éticos que caracterizan a este síndrome. Este proceso forma parte del accionar de profesionales especializados en el área de la genética oncológica, trabajando en conjunto con un equipo multidisciplinario de profesionales. Además, abarca todos los pasos necesarios para la detección y para el seguimiento de estas familias. Dentro de los cuales se encuentran las características clínicas tanto individuales como personales (forma de aparición, edad de diagnóstico y agregación familiar de CCR), que permiten orientar el caso en estudio y son herramientas fundamentales para la derivación de pacientes hacia una consulta de evaluación y caracterización más exacta del riesgo (recomendación A).

En la tabla 4 se describen los principales hallazgos clínicos que presentan los CCR hereditarios, que permiten diferenciarlos de los esporádicos y son a la vez elementos fundamentales de sospecha y derivación, para profundizar el estudio individual y familiar del caso.<sup>15,16</sup> Estas son pautas de alarma importantes para todo profesional dedicado al manejo del CCR

en cualquiera de sus aspectos. Todo individuo que presente alguna de las siguientes características clínicas se beneficiaría de una consulta de asesoramiento genético oncológico, donde se evalúe el caso y la necesidad de avanzar con estudios moleculares dirigidos a algún síndrome en particular.

Cada uno de los síndromes hereditarios previamente descritos posee criterios clínicos diagnósticos definidos, que orientan al diagnóstico molecular. Además, cada gen involucrado requiere técnicas específicas de estudio y algoritmos diagnósticos que deben ser pedidos e interpretados por profesionales entrenados en estas patologías.<sup>17</sup>

En aquellos casos donde no se encuentra un diagnóstico de un síndrome específico, es posible aplicar estrategias de prevención empíricas, de acuerdo a los casos aparecidos en la genealogía. A continuación se resumen las estrategias sugeridas por la mayoría de las guías internacionales<sup>18</sup> (recomendación B) (tabla 24).

## BIBLIOGRAFÍA

- Daley, D.; Lewis, S.; Platzer, P. et al. (2008): "Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study". En: *Am J Hum Genet*, 82(3): 723-736.
- Dermitzakis, E.T. y Clark, A.G. (2009): "Genetics. Life after GWA studies". En: *Science*, 326(5950): 239-240.
- Mitchell, R.J.; Campbell, H.; Farrington, S.M. et al. (2005): "Prevalence of family history of colorectal cancer in the general population". En: *Br J Surg*, 92: 1161-1164.
- Stephenson, B.M.; Finan, P.J.; Gascoyne, J. et al. (1991): "Frequency of familial colorectal cancer". En: *Br J Surg*, 78: 1162-1166.
- Slattery, M.L.; Kerber, R.A. (1994): "Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database". En: *J Natl Cancer Inst*, 86: 1618-1626.
- Fuchs, C.S.; Giovannucci, E.L.; Colditz, G.A. et al. (1994): "A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer". En: *N Engl J Med*, 331(25): 1669-1674.
- Johns, L.E. y Houlston, R.S. (2001): "A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk". En: *Am J Gastroenterol*, 96: 2992-3003.
- Tenesa, A. y Dunlop, M.G. (2009): "New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies". En: *Nat Rev Genet*, 10(6): 353-358.
- Webb, E.; Broderick, P.; Lubbe, S.; Chandler, I.; Tomlinson, I. y Houlston, R.S. (2009): "A genome-wide scan of 10 000 gene-centric variants and colorectal cancer risk". En: *Eur J Hum Genet*, 17(11): 1507-1514.
- Dunlop, M.G. y Campbell, H. (1997): "Screening for people with a family history of colorectal cancer". En: *BMJ*, 314: 1779-1780.
- Burt, R.W. (2000): "Colon cancer screening". En: *Gastroenterology*, 119(3): 837-853.
- Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D. et al. (2003): "Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence". En: *Gastroenterology*, 124(2): 544-560.
- Baglietto, L.; Jenkins, M.; Severi, G.; Giles, G.; Bishop, D.T.; Boyle, P. et al. (2006): "Measures of familial aggregation depend on the definition of family history: Meta-analysis for colorectal cancer". En: *J Clin Epidemiol*, 59: 114-124.
- Butterworth, A.S.; Higgins, J.P.T. y Pharoah, P. (2006): "Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis". En: *Eur J Cancer*, 42: 216-227.
- Grady, W.M. (2003): "Genetic testing for high-risk colon cancer patients". En: *Gastroenterology*, 124: 1574-1594.
- Houlston, R.S.; Murday, V.; Harocopos, C. et al. (1990): "Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic". En: *BMJ*, 301: 366-368.
- NCCN (s/f): "Guidelines Genetic/Familial High Risk assessment: Colorectal". Disponible online en: <<https://www.nccn.org>>.
- Dove-Edwin, I. Sasienu, P.; Adams, J. y Thomas, H.J. (2005): "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study". En: *BMJ*, 331: 1047.

## SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch, previamente denominado "cáncer colorrectal hereditario no polipósico", es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante, y es el CCR hereditario más frecuente,<sup>1</sup> siendo responsable del 2-4% de todos los casos

de CCR.<sup>2</sup> Está asociado a mutaciones germinales en algún gen reparador del ADN ó *mismatch repair genes (MMR)*: MLH1 y MSH2 (80%), MSH6 (10-12%), y PMS2 (2-3%). Estos genes reparan los errores de apareamiento de bases nucleotídicas ocurridos normalmente durante la replicación del ADN; su mutación determina un estado de inestabilidad de mi-

crosatélites (IMS) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado, considerándose ambas alteraciones marcadores fenotípicos del síndrome.<sup>3</sup>

### Generalidades del síndrome de Lynch

Un individuo portador de una mutación en uno de estos genes tiene un riesgo acumulado a lo largo de su vida del 30-70% para desarrollar CCR, 30-70% para cáncer de endometrio, 10-15% para tumores de ovario o estómago, y un riesgo superior a la población general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar, cerebro (glioblastomas), páncreas y tumores cutáneos (queratoacantomas, adenomas o adenocarcinomas sebáceos de la piel) (figura 1).<sup>4-6</sup>

Se ha observado una correlación genotipo-fenotipo, en la cual los portadores de mutaciones en el MLH1 poseen mayor riesgo de CCR a edades jóvenes, en el MSH2 poseen mayor riesgo de tumores extracolónicos, en el MSH6 poseen mayor riesgo de cáncer de endometrio, y en el PMS2 presentan un menor riesgo absoluto de CCR y de cáncer de endometrio (15-20%).<sup>5</sup>

Las principales características clínicas de esta entidad son: diagnóstico del CCR a edades tempranas (promedio 45 años de edad); la afectación predominante del colon derecho (en el 70% de los casos); la alta incidencia de tumores colorrectales sincrónicos (10%) y metacrónicos (40%), la asociación con los tumores extracolónicos ya mencionados, y la presencia de tumores con histología sugestiva de IMS: carcinoma mucinoso, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o con reacción *Crohn-like*.<sup>6</sup>

### Identificación de individuos con riesgo de padecer Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch no tiene un fenotipo claro que facilite la sospecha diagnóstica, por lo que se han desarrollado criterios clínicos basados en la historia personal y familiar de tumores para identificar las familias con probable síndrome de Lynch. En 1989 el *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* propuso los criterios de Ámsterdam I para unificar las características clínicas del síndrome de Lynch<sup>7</sup> siendo estos modificados posteriormente para incluir el riesgo aumentado de tumores extracolónicos (criterios de Ámsterdam II, tabla 25).<sup>8</sup>

La baja sensibilidad de los criterios de Ámsterdam y su limitada aplicabilidad a la práctica clínica, ha llevado a establecer criterios menos restricti-

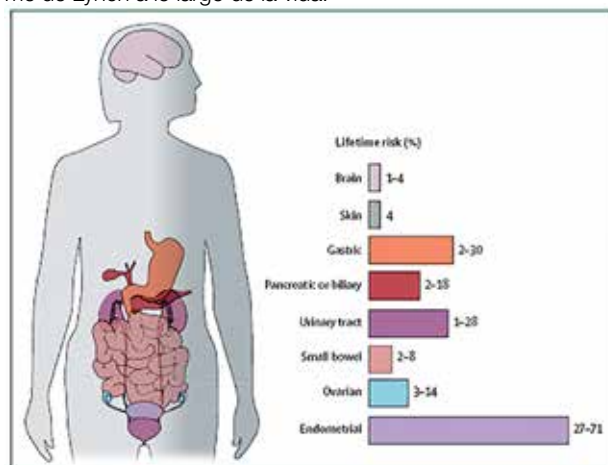
vos que permiten identificar a una mayor proporción de individuos con síndrome de Lynch. Estos criterios fueron elaborados por un grupo de trabajo del *National Cancer Institute* en Bethesda<sup>9</sup>, y posteriormente revisados, modificados y publicados en el 2004.<sup>10</sup> Son llamados "Criterios de Bethesda" (tabla 26) y se utilizan actualmente para identificar individuos con CCR en quienes deben realizarse los estudios moleculares específicos para confirmar o descartar la sospecha clínica de síndrome de Lynch. Además, en el último algoritmo diagnóstico del síndrome se agregó otro criterio de sospecha: mujeres con cáncer de endometrio antes de los 50 años de edad.<sup>3</sup>

### Cribado molecular del síndrome de Lynch

Una vez que se identifica un individuo con CCR y criterios de Bethesda, la sospecha de padecer un síndrome de Lynch debe confirmarse mediante la identificación de una mutación germinal en algún gen reparador del ADN. El estudio genético implica tecnología molecular que es altamente costosa y de disponibilidad limitada, por lo que, una vez que se identifican individuos con criterios de Ámsterdam, individuos con uno o más criterios de Bethesda, o mujeres con cáncer de endometrio antes de los 50 años de edad, se realizan estudios moleculares a modo de rastreo (*screening* o cribado molecular) para identificar un déficit del sistema reparador del ADN (SRA), y así seleccionar a aquellos individuos con sospecha clínica de síndrome de Lynch que deberían someterse a un estudio genético definitivo en su ADN.<sup>11</sup>

Existen dos métodos de cribado molecular disponibles para identificar un CCR con déficit del SRA: el estudio de IMS, y el estudio de la expresión inmuno-

Figura 1: Riesgo de tumores extracolónicos asociados al síndrome de Lynch a lo largo de la vida.



Fuente: Koonstra J et al. <sup>6</sup>

TABLA 25: CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II.

- Debe haber por lo menos tres o más familiares con algún tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, cáncer de endometrio, ovario, estómago, páncreas, vía biliar, vía urinaria, crebro, intestino delgado, glándulas sebáceas de la piel).
- Uno debe ser familiar en primer grado de los otros dos
- Debe haber dos generaciones sucesivas afectadas
- Uno debe tener diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad
- Debe descartarse poliposis adenomatosa familiar (P.A.F.)

Fuente: Elaboración propia, adaptado de Vasen F y col.<sup>8</sup>

histoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras del ADN.<sup>12</sup>

El estudio de IMS posee una sensibilidad del 90-95% para detectar individuos con síndrome de Lynch. El mismo se realiza comparando ADN tumoral vs. ADN normal (de tejido colónico adyacente o de leucocitos de sangre periférica), sobre un panel de 5 marcadores microsatelitales recomendados por el Panel de Bethesda.

Cuando existen cambios en 2 o más marcadores en el ADN tumoral comparado con el ADN normal, el tumor se clasifica como IMS; cuando existen cambios en 1 microsatélite o cuando no hay cambios en ninguno de los 5 marcadores se clasifica al tumor como MSS (estabilidad microsatelital). Muchos de los CCR consecuencia de una mutación germinal en el gen MSH6 evidencian MSS.<sup>13</sup>

El estudio IHQ de las proteínas reparadoras del ADN posee una sensibilidad del 90-95% para síndrome de Lynch, y se refiere a la tinción inmunohistoquímica de células del tejido tumoral en búsqueda de la expresión de las cuatro proteínas codificadas por los genes reparadores del ADN.

Un estudio IHQ normal es aquel en el cual las cuatro proteínas se expresan normalmente en el tejido tumoral en comparación con el tejido colónico normal adyacente. Un estudio IHQ anormal es aquel en el cual existe un déficit de expresión de alguna de las cuatro proteínas en el tejido de CCR en comparación con la tinción en la mucosa normal adyacente, y dirige el estudio genético al gen correspondiente.<sup>14</sup>

Las proteínas reparadoras del ADN suelen actuar en dímeros (MLH1 con PMS2 y MSH2 con MSH6); por lo tanto, si existe un déficit de expresión de MLH1/PMS2, se debe sospechar una mutación en el gen MLH1, y si existe un déficit de expresión de MSH2/MSH6, se debe sospechar una mutación

TABLA 26: CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS.

1. Individuo con CCR antes de los 50 años de edad
2. Individuo con CCR sincrónico o metacrónico, o CCR y un tumor asociado al síndrome de Lynch, sin límite de edad
3. Individuo con CCR antes de los 60 años de edad y patología sugestiva de Inestabilidad en microsatélites (IMS)\*
4. Individuo con CCR y uno o más familiares de primer grado con CCR o un tumor asociado, alguno con diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad.
5. Individuo con CCR y 2 o más familiares de primer o segundo grado con CCR o un tumor asociado, sin límite de edad.

Referencias:\* Histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like Fuente: Elaboración propia, adaptado de Umar A y col.<sup>10</sup>

en el gen MSH2. En cambio, si existe un déficit aislado de una sola proteína, se debe sospechar una mutación en el gen correspondiente.<sup>15</sup>

Sin embargo, es importante recalcar como ya se ha mencionado que el 10-15% de los CCR esporádicos presentan IMS debido a la hipermetilación de la región promotora del gen MLH1, generalmente consecuencia de una mutación somática del gen BRAF (la mutación V600E). Por lo tanto, cuando existe déficit de expresión de MLH1 en la IHQ, antes de estudiar el gen MLH debe descartarse tal mutación y/o la hipermetilación del MLH1.<sup>13</sup>

Cuando un CCR presenta IMS y/o déficit de alguna proteína reparadora del ADN en la IHQ, se considera que ese CCR posee un déficit del sistema reparador del ADN (SRA) y es definido como "dSRA" (déficit del sistema reparador del ADN). En cambio, los tumores con MSS y expresión conservada de las 4 proteínas en la IHQ presentan el sistema reparador del ADN intacto y son definidos como "iSRA".<sup>16</sup>

Ninguno de los dos métodos de cribado molecular posee una sensibilidad del 100% para detectar tumores con dSRA, por lo que son complementarios. En el 5-8% de los casos, existe IMS con expresión conservada de las 4 proteínas, o MSS con déficit de expresión de alguna de las proteínas reparadoras.<sup>4</sup> Por lo tanto, si se realizan los dos estudios moleculares de rastreo, se aumenta al 98-100% la probabilidad de identificar individuos con riesgo síndrome de Lynch.

### Algoritmo diagnóstico molecular del síndrome de Lynch (gráfico 28):<sup>17</sup>

1. Si existe expresión conservada de las cuatro

proteínas reparadoras en el tejido tumoral, se debe complementar con el estudio de IMS:

- Si el estudio de IMS clasifica el tumor como MSS, entonces se descarta el síndrome de Lynch, y se clasifica el CCR como esporádico.
  - Si el estudio de IMS clasifica el tumor como MSI, entonces se sospecha una mutación germinal en alguno de los 4 genes reparadores (con IHQ normal), y se debe realizar el estudio genético de los genes MLH1 y MSH2. Si no se encontrara ninguna mutación germinal en estos dos genes, se debería completar el análisis con el estudio genético de los genes MSH6 y PMS2.
2. Si existe déficit de expresión de alguna de las proteínas reparadoras en el tejido tumoral, la conducta a seguir depende de la proteína ausente:
- Si existe déficit de expresión de MLH1/PMS2 o de MLH1 aislada, debe realizarse el estudio de la mutación V600E del gen BRAF y/o el estudio de metilación de la región promotora del gen MLH1. Si el estudio de mutación V600E del gen BRAF y/o el estudio de metilación de la región promotora del gen MLH1 es/son positivos, se confirma el CCR como esporádico con IMS (descartándose un síndrome de Lynch). En cambio, si ambos estudios son negativos se descarta el CCR esporádico y debe analizarse el gen MLH1.
  - Si existe déficit de expresión de PMS2, debe realizarse el estudio genético del gen PMS2.
  - Si existe déficit de expresión de MSH2/MSH6 o déficit de MSH2 aislada, debe realizarse el estudio genético del gen MSH2.
  - Si existe déficit de expresión de MSH6 aislada, debe realizarse el estudio genético del gen MSH6.

### Estudio genético en el síndrome de Lynch

El estudio de las mutaciones responsables del síndrome de Lynch se realiza en ADN del individuo afectado. Estas mutaciones se presentan en forma heterocigota en la mayoría de los casos. El 70% de las mismas implican pequeñas mutaciones que afectan pocos nucleótidos (cambios en un nucleótido, pequeñas inserciones o deleciones) y son detectadas mediante la ampliación y secuenciación por PCR de las regiones codificantes (exones) y de las regiones vecinas de los exones de los genes implicados.<sup>18</sup> Sin embargo, en casi un tercio de los pacientes con síndrome de Lynch existen grandes deleciones o reor-

denamientos en algún gen reparador del ADN que no pueden ser detectadas cuando se realiza el rastreo de mutaciones puntuales por PCR y secuenciación. Para detectar este tipo de mutaciones es necesario el empleo del método *MLPA* (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) seguido de electroforesis capilar para su detección.<sup>19</sup> Así, el estudio genético germinal completo del síndrome de Lynch incluye tanto la secuenciación del ADN como el análisis con *MLPA*.<sup>4</sup> Sin embargo, aún cuando se utilizan las dos técnicas complementarias, la tasa de detección de mutaciones germinales patogénicas (causantes de la enfermedad) en individuos con dSRA es del 30-70%.<sup>20</sup>

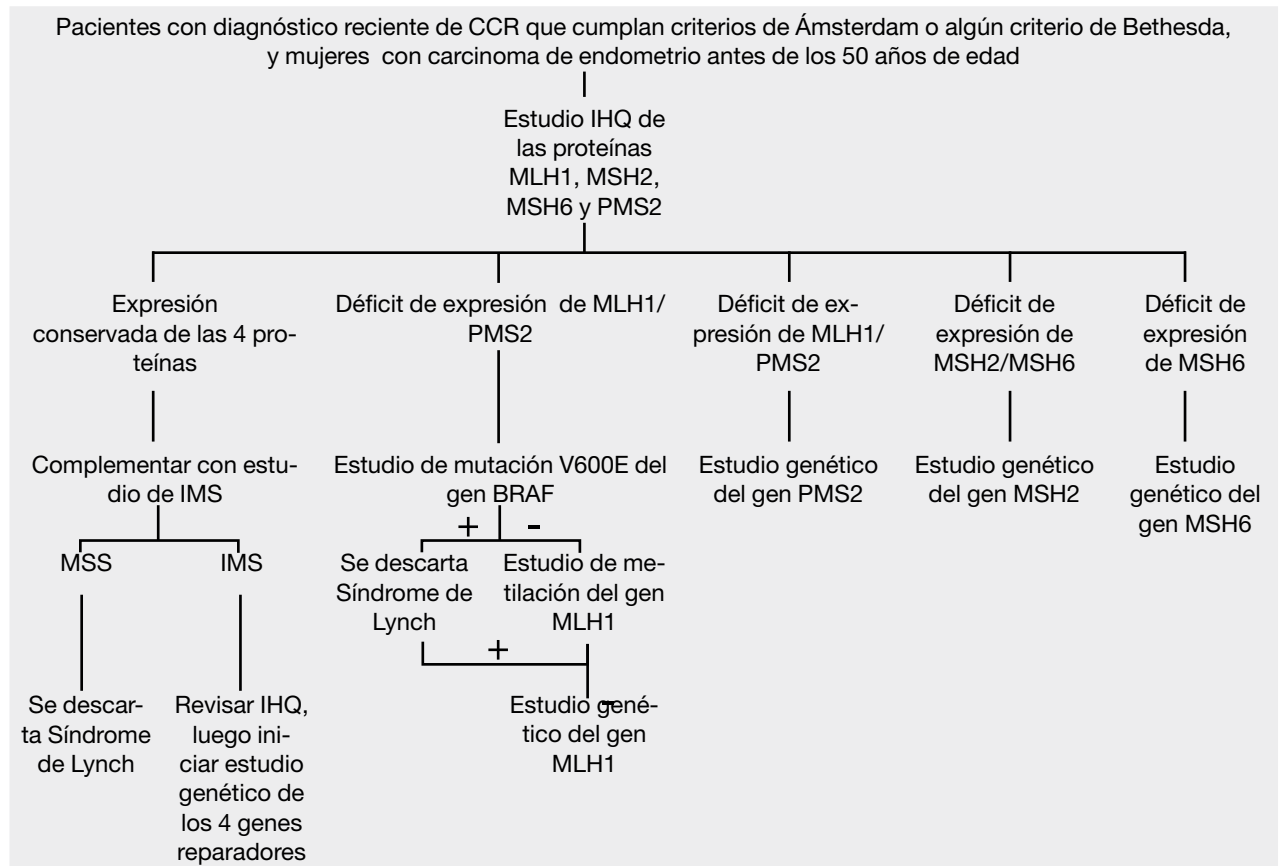
Cuando se identificaron por primera vez los genes responsables del síndrome de Lynch en 1992, las estrategias de secuenciación detectaban menos de la mitad de las mutaciones identificadas hoy en día con la nueva tecnología disponible.<sup>21</sup> Desde entonces y hasta ahora se pensaba que todos los casos con dSRA sin metilación del MLH1 eran consecuencia de un síndrome de Lynch, aún en el 30-70% de los casos en los cuales no se podía identificar una mutación en algún gen reparador del ADN. Así, se denominaba “probable síndrome de Lynch” a los individuos con dSRA en el CCR y test genético negativo. Un artículo muy reciente del mes de mayo de este año Rodríguez-Soler et al.<sup>22</sup> sugiere que podría haber más en esta historia.

Los autores analizaron 1705 individuos con CCR incluidos en 2 estudios multicéntricos poblacionales durante el 2000-2001 (EPICOLON I)<sup>23</sup> y 2006-2007 (EPICOLON II).<sup>24</sup> Realizaron los estudios de IMS e IHQ en todas las muestras de CCR, y seleccionaron los casos con IMS, déficit de expresión de alguna proteína en la IHQ y estudio de metilación del MLH1 negativo. Analizaron luego en estos casos los genes reparadores del ADN correspondientes según la pérdida de la expresión proteica en la IHQ.

Identificaron 56 casos con dSRA y metilación del MLH1 negativa (56/1705, 3.2% de la cohorte total), pero encontraron una mutación patogénica en algún gen reparador en solo 16 (16/1705, 0.9% de la cohorte total). Por lo tanto, la tasa de detección de una mutación germinal en individuos con dSRA y metilación del MLH1 negativa fue del 29% (16/56). A los 40 individuos con dSRA y estudio genético negativo (40/56, 71%) los denominaron “*Lynch-like syndrome*” o síndrome de Lynch-símil (SLS).

Luego compararon el riesgo de CCR, el riesgo de tumores extracolónicos, y la edad diagnóstica del CCR en familiares de primer grado (1°) de los indi-

GRÁFICO 28: ALGORITMO DE VIGILANCIA COLONOSCÓPICA LUEGO DE LA RESECCIÓN DE ADENOMAS.



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Desai T y colaboradores.<sup>2</sup>

viduos con SLS vs. los familiares 1° de los individuos con síndrome de Lynch confirmado y los familiares de los individuos con CCR esporádico (iSRA). Este análisis no había sido realizado previamente en la literatura médica.

Evidenciaron que la incidencia de CCR en los familiares de los individuos con SLS fue significativamente más baja que en los familiares de los individuos con síndrome de Lynch confirmado (probabilidad estandarizada de incidencia -SIR- de 2.12 vs. 6.04 respectivamente,  $p < 0.001$ ), y significativamente más alta que en los familiares de los individuos con CCR esporádico (SIR 2.12 vs. 0.48 respectivamente,  $p < 0.001$ ). El SIR para tumores extracolónicos fue más alto, aunque sin significación estadística, en los familiares de individuos con síndromes de Lynch (SIR 2.81) en comparación con los familiares de los individuos con SLS (SIR 1.69,  $p 0.09$ ) y con los familiares de los CCR esporádicos (1.2,  $p 0.5$ ).

Con respecto a la edad diagnóstica del CCR en los familiares, los familiares de 1° de los individuos con SLS desarrollaron la enfermedad a una edad similar que la de los familiares de los individuos con síndrome de Lynch (53.7 vs. 48.5,  $p 0.23$ ), y a una edad más

temprana que los familiares de los individuos con CCR esporádico (53.7 vs. 68.8,  $p 0.004$ ).<sup>22</sup>

El trabajo de Rodríguez-Soler y col.<sup>22</sup> plantea el nuevo concepto de SLS: casos de CCR con dSRA y metilación negativa/BRAF del MLH1 que no son síndrome de Lynch. Probablemente algunos estos sean verdaderos casos de síndrome de Lynch en los cuales no se ha podido identificar una mutación germinal en algún gen reparador mediante el conocimiento y la tecnología disponible en la actualidad. Sin embargo, las diferencias evidenciadas en los familiares de 1° de los individuos con SLS sugieren que podría existir otro mecanismo molecular, todavía no descubierto, generador de un déficit del SRA distinto a una mutación en algún gen reparador del ADN.<sup>21</sup>

Aunque el mecanismo para la generación del dSRA en este escenario es desconocido, se plantean tres probables alternativas: que existan mutaciones crípticas en alguno de los genes reparadores del ADN (o sea, existe una mutación patogénica pero esta no es identificada mediante el conocimiento y la tecnología disponible en la actualidad), que exista un proceso somático en los genes reparadores del ADN que

generen dSRA mediante mutaciones bialélicas somáticas de estos genes, y/o que existan otros genes no descubiertos hasta el momento (distintos a los reparadores del ADN) que generen dSRA.<sup>25</sup>

Con respecto a la segunda posibilidad, existen tres estudios recientes que han analizado este mecanismo con 23,<sup>26</sup> 18<sup>27</sup> y 35<sup>28</sup> casos de CCR con SLS. Ellos identificaron una inactivación somática bialélica del gen MLH1 o MSH2 en el 52, 69 y 65% de los casos de SLS respectivamente, y plantearon que este podría ser el mecanismo molecular subyacente en más de la mitad de los casos de SLS, aunque no pueden descartar que además exista en este escenario una mutación a nivel germinal.

Por último, existe la tercera alternativa: la presencia de genes con predisposición a CCR no descubiertos que generen dSRA. Esta posibilidad puede ser explorada mediante el estudio de exomas germinales en estos pacientes.<sup>25</sup> No hemos identificado en la bibliografía un estudio de este tipo en línea germinal en individuos con síndrome de Lynch-símil.

### Consejo genético en familiares de individuos con síndrome de Lynch y SLS

Una vez realizados los estudios moleculares correspondientes en un individuo con CCR y sospecha de síndrome de Lynch, debería aconsejarse a sus familiares de 1° la realización de una consulta de asesoramiento genético. En esta, si se logró identificar una mutación germinal patogénica en el individuo afectado, se debe ofrecer un estudio genético dirigido para identificar quienes heredaron la mutación (portadores sanos) y quienes no, y según los resultados adecuar las conductas de vigilancia. Además, también se deben indicar las conductas de vigilancia adecuadas a los familiares de individuos con SLS.<sup>29</sup>

### Vigilancia del cáncer en individuos con síndrome de Lynch

La vigilancia endoscópica del CCR es la única estrategia que demostró reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer en el síndrome de Lynch.<sup>29</sup> La vigilancia de los otros órganos en los cuales se pueden desarrollar los tumores asociados al síndrome no ha demostrado hasta el momento una reducción de su incidencia ni de su mortalidad; todavía no está claro que tipo de tumores extracolónicos se benefician de un programa de vigilancia, a qué edad se debería comenzar, ni los intervalos de la misma.<sup>29</sup>

*Vigilancia del CCR metacrónico en individuos con síndrome de Lynch y CCR:* los individuos que hayan desarrollado CCR deben ser incluidos en un programa

intensivo de vigilancia endoscópica anual del colon/recto remanente, ya que existe un riesgo elevado de padecer CCR metacrónico: un 16% y un 40% de estos individuos desarrollarán un segundo CCR dentro de los 10 y 30 años posteriores al diagnóstico inicial, respectivamente.<sup>30</sup>

Vos tot Nederveen Cappel W et al.<sup>31</sup> compararon la expectativa de vida de individuos con síndrome de Lynch y CCR en quienes se les realizaba una colectomía total vs. una resección segmentaria + colonoscopías anuales. Los resultados indicaron que la colectomía total en pacientes menores de 47 años de edad mejoraba las expectativas de vida en 2.3 años. Por lo tanto, en pacientes con síndrome de Lynch confirmado y CCR antes de los 50 años de edad el tratamiento de elección es la colectomía subtotal. Es importante destacar que en este estudio no se comparó la calidad de vida según los tipos de cirugía.

*Vigilancia del CCR en portadores sanos de síndrome de Lynch:* se debe iniciar la vigilancia endoscópica a los 20-25 años de edad en todos los individuos portadores sanos de una mutación germinal en algún gen reparador del ADN. En aquellas familias en las cuales exista un individuo con CCR antes de los 25 años, se recomienda iniciar la vigilancia 2-5 años antes del diagnóstico del CCR más temprano. No hay establecido hasta la fecha un límite de edad en la cual se debería finalizar la vigilancia; este límite debe basarse en el estado de salud de cada individuo.<sup>32</sup> El intervalo óptimo de las colonoscopías de seguimiento varía entre 1-2 años. No hay estudios que comparen los distintos intervalos; aunque un estudio finlandés evidenció que la colonoscopia cada 3 años redujo significativamente la incidencia y la mortalidad por CCR en estas familias,<sup>33</sup> la secuencia adenoma-carcinoma está acelerada en este síndrome, y por lo tanto los expertos recomiendan que el intervalo entre colonoscopías sea de 1-2 años hasta los 40 años, y anual a partir de esa edad.<sup>34</sup>

Los familiares en quienes el estudio mutacional dirigido resulte negativo, se descarta la presencia del síndrome de Lynch, y se aconseja realizar el cribado para CCR utilizado en individuos con riesgo promedio de CCR (colonoscopías desde los 50 años de edad, y cada 10 años vs. estudio de sangre oculta en materia fecal anual a partir de los 50 años) (tabla 27).<sup>35</sup>

*Vigilancia del cáncer de endometrio:* en mujeres con síndrome de Lynch, el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio es igual o mayor que el riesgo de desarrollar CCR, presentando un riesgo acumulado a lo

largo de la vida del 20-70%, comparado con el 3% de la población general. En series no seleccionadas de mujeres con cáncer de endometrio, aproximadamente el 1.8% de los casos se asocian al síndrome de Lynch.<sup>36</sup>

Existen pocos estudios sobre la eficacia de la vigilancia ginecológica en mujeres con síndrome de Lynch. Dos de ellos<sup>37,38</sup> evaluaron la utilidad de la ecografía transvaginal anual para detectar el carcinoma endometrial temprano en esta población, sin resultados positivos. En cambio, un tercer estudio evaluó la eficacia de una ecografía transvaginal + una biopsia endometrial anual y evidenció que esta medida es efectiva para la detección temprana del carcinoma endometrial en mujeres con síndrome de Lynch. Sin embargo, no demostró reducir la mortalidad por este tumor.<sup>39</sup>

Un estudio retrospectivo observacional en mujeres con síndrome de Lynch demostró la ausencia de cáncer de endometrio y de ovario en mujeres en las cuales se realizó una histerectomía + salpingooforectomía bilateral profiláctica, comparadas con una incidencia del 33% y del 5% de cáncer de endometrio y de ovario, respectivamente, en mujeres en quienes no se realizó ninguna cirugía.<sup>40</sup> Por lo tanto, aunque las guías recomiendan una ecografía transvaginal + biopsia endometrial anual a partir de los 30-35 años de edad, la única medida que ha demostrado la reducción de la mortalidad por cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de Lynch es la histerectomía profiláctica. Esta medida se recomienda especialmente en mujeres mayores a 45 años que hayan completado su planeamiento familiar.<sup>5</sup>

*Vigilancia del cáncer gástrico:* el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en individuos con síndrome de Lynch varía ampliamente entre distintas publicaciones (2-30%).<sup>41</sup> Se recomienda una endoscopia digestiva alta cada 1-2 años iniciando a los 30-35 años de edad, asociado a la erradicación del *Helicobacter pylori*, únicamente en familias con síndrome de Lynch que presenten antecedentes de cáncer gástrico.<sup>42</sup> Sin embargo, algunos expertos recomiendan estas medidas aún cuando no existan antecedentes de este tumor.<sup>43</sup>

*Vigilancia del cáncer de urotelio:* los individuos con síndrome de Lynch tienen un riesgo del 12% (1-28%) de desarrollar carcinoma del tracto urinario, especialmente de la pelvis renal y el uréter, a lo largo de su vida.<sup>41</sup> Las recomendaciones actuales difieren entre los distintos grupos: Lindor et al<sup>42</sup> sugiere realizar una citología urinaria anual a partir de los 30-35

TABLA 27: VIGILANCIA ENDOSCÓPICA DEL CCR EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME DE LYNCH, SLS Y CCR TEMPRANO ESPORÁDICO, Y EN SUS FAMILIARES DE 1° GRADO

|  | Edad de inicio de vigilancia endoscópica | Intervalo (años) |
|--|--|------------------|
| Individuos con SL y CCR                                      | luego de CCR                             | 1 *              |
| Portadores sanos de SL                                       | 20-25 años                               | 1-2 **           |
| Estudio dirigido negativo en familiares de individuos con SL | 50 años                                  | 10 ***           |
| Individuos con SLS y CCR                                     | luego del CCR                            | 02-mar           |
| Familiares de 1° de individuos con SLS                       | 20-25 años                               | 3                |
| Individuos con CCR<35a con iSRA                              | Luego del CCR                            | 3                |
| Familiares de 1° de individuos con CCR<35a con iSRA          | 10 años antes del caso de CCR más joven  | 3                |
| Individuos con CCR 35-50a con iSRA                           | Luego del CCR                            | 5                |
| Familiares de 1° de individuos con CCR 35-50a con iSRA       | 10 años antes del caso de CCR más joven  | 5                |

Referencias: \* vs. colectomía total + ileo-recto anastomosis, y control endoscópico anual del recto remanente, \*\* anual a partir de los 40 años, \*\*\* vs. Sangre oculta en materia fecal anual a partir de los 50 años. Fuente: Elaboración propia, adaptado de Cairns S y colaboradores<sup>5</sup>

años de edad en todos los individuos con síndrome de Lynch, y Vasen et al<sup>32</sup> sugiere una citología urinaria + una ecografía abdominal/renal anual o bianual, a partir de los 30-35 años de edad, únicamente en aquellas familias en las cuales exista el antecedente de cáncer urotelial.

*Vigilancia del cáncer de ovario:* el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con síndrome de Lynch es del 7% (3-14%), comparado con el 1.4% de la población general.<sup>44</sup> Aunque algunos grupos recomiendan una ecografía transvaginal + CA 125 anual a todas las mujeres a partir de los 30-35 años de edad, la evidencia disponible no justifica la vigilancia de estos tumores.<sup>44</sup> Como ya se mencionó, la salpingooforectomía bilateral profiláctica es la única medida que ha demostrado disminuir la incidencia del cáncer de ovario en mujeres con síndrome de Lynch.<sup>40</sup>

*Vigilancia del cáncer de páncreas:* el riesgo de padecer cáncer de páncreas en individuos con síndrome de Lynch es del 2-18%, un riesgo 7 veces mayor que

TABLA 28: VIGILANCIA DE TUMORES EXTRACOLÓNICOS EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME DE LYNCH.

| Tipo de Cáncer        | Riesgo de Cáncer en SL | Riesgo de cáncer en población general | Procedimiento para vigilancia del cáncer  | Edad de inicio de la vigilancia  | Frecuencia del procedimiento |
|-----------------------|------------------------|---------------------------------------|---|--|------------------------------|
| CCR                   | 52-82%                 | 1.9%                                  | VCC   | 20-25 años, o 2-5 años antes del caso de CCR más joven de la familia si fue antes de los 25 <sup>a</sup> | Anual                        |
| Endometrio            | 25-60%                 | 1.6%                                  | Ecografía TV + biopsias del endometrio al azar  | 30-35 <sup>a</sup>   | Anual                        |
|                       |                        |                                       | Considerar histerectomía preventiva   | Luego de completar planeamiento familiar   | -                            |
| Ovario                | 4-12%                  | 0.7%                                  | Considerar salpingo-ooforectomía bilateral  | A los 40 <sup>a</sup> o después de completar planeamiento familiar                                       | -                            |
|                       |                        |                                       | Considerar Eco TV + CA 125  | 30-35  | -                            |
| Estómago              | 6-13%                  | 0.3%                                  | Erradicación del H. pylori  | Individualizado  | -                            |
|                       |                        |                                       | Considerar VEDA, especialmente en familias asiáticas o con antecedentes de ca. gástrico | 30-35 <sup>a</sup>   | 2-5a                         |
| Intestino Delgado     | 3-6%                   | 0.1%                                  | Considerar estudio del ID en familias con antecedentes de cáncer de intestino delgado   | 30-35 <sup>a</sup>   | 3-5 <sup>a</sup>             |
| Pelvis renal/ureteral | 1-4%                   | <1%                                   | Considerar citología urinaria   | 25-30 <sup>a</sup>   | Anual                        |
| Páncreas              | 1-6%                   | 0.5%                                  | Considerar ecoendoscopia + CRMN en el contexto de protocolos de investigación           | Individualizado  | -                            |
| Tracto hepato-biliar  | 1.4-4%                 | 0.4%                                  | -   | -  | -                            |
| SNC                   | 1-3%                   | 0.4%                                  | Examen físico neurológico   | 25-30 <sup>a</sup>   | Anual                        |
| Neoplasias sebáceas   | 1-9%                   | <1%                                   | -   | -  | -                            |

Referencias: \*Algunos grupos sugieren estas medidas únicamente cuando hay antecedentes de dichos tumores en la familia VEDA: videoendoscopia digestiva alta, v.bil.: vía biliar Fuente: Elaboración propia adaptado de Vasen F. y colaboradores.<sup>48</sup>

el de la población general.<sup>45</sup> Existen estudios en marcha que están evaluando la eficacia de la vigilancia con ecoendoscopia, sin resultados conocidos todavía. Por ahora, no existe ninguna recomendación para la vigilancia de estos tumores en pacientes con síndrome de Lynch.<sup>44</sup>

*Vigilancia del cáncer de intestino delgado:* los pacientes con síndrome de Lynch poseen un riesgo del 4% de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado, 100 veces superior al de la población general. Los tu-

mores suelen presentarse en el duodeno o yeyuno, y la mayoría de ellos presentan un alto grado de IMS.<sup>45</sup> Aunque algunos expertos<sup>32</sup> recomiendan la vigilancia de los tumores del intestino delgado con cápsula endoscópica cada 2-3 años, iniciando a los 30-35 años de edad, todavía se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de esta medida.

*Vigilancia de los tumores de piel:* la presencia de tumores sebáceos de la piel (adenomas, epitelomas o carcinomas) y de queratoacantomas en individuos

con síndrome de Lynch se denomina síndrome de Muir-Torre, y tiene una prevalencia del 10-40% en esta enfermedad.<sup>46</sup> Estos tumores suelen aparecer en la cara, y en la mayoría de los casos, se desarrollan después del diagnóstico de otro tumor relacionado al síndrome. Se recomienda un examen dermatológico anual.<sup>32</sup>

*Vigilancia de los tumores de cerebro:* el riesgo de desarrollar tumores de cerebro en pacientes con síndrome de Lynch es del 2%; los tumores más frecuentes en este contexto son los glioblastomas multiformes y los astrocitomas, y cuando aparecen en pacientes con

CCR se denomina "síndrome de Turcot". Aunque presentan una baja incidencia, algunas series afirman que representan la tercera causa de muerte por cáncer en el síndrome de Lynch.<sup>47</sup> Debido al bajo riesgo de desarrollar tumores de cerebro, a la ausencia de métodos de vigilancia para estos tumores, y a la falta de estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia en síndrome de Lynch, no se recomienda ninguna medida hasta el momento.<sup>32</sup>

Un resumen de las recomendaciones de vigilancia de tumores extracolónicos en individuos con síndrome de Lynch se presentan en la tabla 28.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hampel H, Frankel W, Martin E. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-1860.
- Desai T, Barkel D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterol Clin N Am* 37 2008; 37: 47-72.
- Jenkins M, Baglietto L. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 489-498.
- Boland C., Thibodeau S. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.
- Cairns S., Scholefield J. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-689.
- Koornstra J., Mourit's M. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch Syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10: 400-408.
- Vasen F., Medin J. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 424.
- Vasen F., Watson P. New clinical criteria for hereditary colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterol* 1999; 116: 1453-1456.
- Rodriguez-Bigas M., Boland C. Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* for (1997): 1758-1762.
- Umar A., Boland C. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268.
- Julié C., Trésallet C. Identification in daily practice of patients with Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer): Revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2825-2835.
- Hampel H., Frankel W. Screening for the Lynch Syndrome (hereditary non polyposis colorectal cancer). *N Eng J Med* 2005; 352: 1851-1860.
- Piñol V., Castells A. Accuracy of the revised Bethesda guidelines microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary non polyposis hereditary colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 1986-1994.
- Baudhuin L., Burgart L. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Familial Cancer* 2005; 4: 255-265.
- Aarnio M., Sankila R. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-18.
- Grady W. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1574-1594.
- Burt R., Barthel J., Dunn K. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colorectal Cancer Screening 2010; 8: 8-61.
- Chao E., Velasquez J. Accurate classification of MLH1/MSH2 missense variants with multivariate analysis of protein polymorphisms-mismatch repair (MAPP-MMR). *Human mutation* 2008; 29: 852-860.
- Bolufer Gilabert P., Cuevas Cuerda D. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Plan oncológico Comunitat Valenciana 2009: 61-77.
- Stoffel E., Chittenden A. Genetic testing for hereditary colorectal cancer: challenges in identifying, counseling, and managing high-risk patients. *Gastroenterol* 2010; 139: 1436-1441.
- Boland R. The mystery of mismatch repair deficiency: Lynch or Lynch-like? *Gastroenterol* 2013; 144: 868-881.
- Rodriguez-Soler M., Pérez-Carbonell L., Guarinos C. Risk of cancer in cases of suspected Lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterol* 2013; 144: 868-881.
- Piñol V., Andreu M., Castells A. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 39-45.
- Piñol V., Castells A., Andreu M. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:1986-1994.
- Carethers J. Differentiating Lynch-like from Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 602-614.
- Mesenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch-syndrome like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 643-646.
- Hampel H, Tomsic J. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014; 147(6): 1308-1316.28. Geurts-Giele W, Leenen C, Dubbink H. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *The Journal of Pathology* 2014; 234 (4): 548-559.29. Vasen H., Boland C. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome.

- JAMA 2005; 293: 2028-2030.
28. Vos tot Nederveen Cappel W., Nagengast F. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1588-1594.
  29. Vos tot Nederveen Cappel W., Buskens E. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52: 1752-1755.
  30. Vasen H., Moslein G. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-362.
  31. Jarvinen H., Aarnio M. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterol* 2000; 118: 829-834.
  32. Jong A., Hendriks Y. Decrease in mortality in Lynch Syndrome families because of surveillance. *Gastroenterol* 2006; 130: 665-671.
  33. 35. Win A., Young J., Lindor N. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 958-964.
  34. Vasen H., Watson P. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1675-1678.
  35. Dove-Edwin I., Boks D. The outcome of the endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1708-1712.
  36. Rijcken F., Mourits M. Gynecologic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 74-80.
  37. Renkonen-Sinisalo L., Butzow R. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120: 821-824.
  38. Schmeler K., Lynch H. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-269.
  39. De Jong A., Hendriks Y. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665-671.
  40. Aarnio M., Mecklin J. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-433.
  41. Park Y., Shin K. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2994-2998.
  42. Lindor N., Petersen G. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296: 1507-1517.
  43. Watson P., Vasen H. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J cancer* 2008; 123: 444-449.
  44. Geary J., Sasieni P. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* 2008; 7: 163-172.
  45. South C., Hampel H. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer* 2008; 100: 277-281.
  46. Vasen F., Blanco I., Aktan-Collan K. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 0: 1-13.

## POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR Y OTRAS POLIPOSIS COLÓNICAS

Como se ha consignado en capítulos anteriores, el cáncer colorrectal (CCR) en más del 70% de los casos es esporádico. Solo un pequeño porcentaje (entre un 5 y 15%) es atribuible a síndromes hereditarios, siendo el más frecuente el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Síndrome de Lynch).<sup>1-6</sup>

Dentro de los síndromes de poliposis, el más frecuente es la Poliposis adenomatosa familiar (PAF), con una prevalencia de 1:6.850 a 1:31.250 nacidos vivos, con un riesgo de CCR del 100% si los pacientes no son diagnosticados y operados a tiempo.

De acuerdo a su histología, los pólipos se clasifican en:

1. Síndromes de poliposis adenomatosas: Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) con sus variantes fenotípicas y la Poliposis Asociada a MUTHY (antes MYH) o MAP, Poliposis asociada a corrección de lectura de polimerasa (PPAP), actualmente denominadas Poliposis asociadas a POLE o POLD1, Poliposis adenomatosa asociada a mutaciones bialélicas en los genes reparadores de daño del ADN (MMR), también denominada deficiencia constitucional de los genes reparadores de daños.
2. Síndromes de poliposis hamartomatosas: Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome de Poliposis Juvenil y Síndrome de Cowden.

3. Síndromes de poliposis mixta hereditario.

4. Síndrome de poliposis Serrata o Aserrada.

### Poliposis Adenomatosa Familiar

La Poliposis Adenomatosa Familiar es una enfermedad hereditaria que se produce por mutaciones germinales en el gen APC (brazo largo del cromosoma 5) y se transmite en forma autosómica dominante.<sup>7,11</sup>

Se caracteriza por la presencia de decenas a miles de pólipos adenomatosos colorrectales,<sup>12</sup> que presentan diversos fenotipos de acuerdo al número de adenomas. Se denomina poliposis atenuada aquella que presenta entre 20 y 99 adenomas, la forma clásica con cientos de pólipos pero en número menor a 1000 y las formas floridas o severas con más de 1000 pólipos o con una afectación llamada en alfombra.

Estos pólipos, siguiendo la secuencia adenoma-carcinoma, hacen que esta enfermedad tenga un riesgo de malignización cercano al 100%, de no mediar un diagnóstico y tratamiento temprano.<sup>5,7-9,13</sup>

Si bien la mutación responsable de la enfermedad se encuentra presente desde la concepción, los adenomas colorrectales suelen aparecer en la adolescencia, siendo excepcional la presencia de adenomas avanzados en menores de 10 años. La edad promedio

de aparición del CCR es entre los 35 y los 39 años.

La afectación colorrectal se da en el 100% de los casos, siendo asintomática u oligosintomática en su inicio. La triada sintomática más frecuente es la alteración del ritmo evacuatorio, con tendencia a la diarrea, la proctorragia y la mucorrea.

Debido a su carácter germinal, los pacientes podrán desarrollar distintas manifestaciones extracolónicas, algunas de las cuales, por el riesgo de transformación hacia carcinoma o por su propio comportamiento maligno, deberán ser buscadas (adenomas duodenales, cáncer de tiroides y tumores desmoides) y otras menos frecuentes permanecen aún sin indicación formal de pesquisa (hígado 1% y cerebro < 1%).

La asociación de pólipos colorrectales con lesiones en otros órganos son variantes fenotípicas de la misma enfermedad, llevando el nombre de quien las describiera: el Síndrome de Turcot (adenomas colorrectales y tumores del SNC, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas) y el Síndrome de Gardner (adenomas y múltiples manifestaciones extracolónicas a nivel de los tejidos blandos y duros: osteomas, adenomas duodenales, lipomas, quistes epidermoideos, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina).<sup>14</sup>

Si bien la PAF se produce por alteraciones genéticas, estas pueden no ser halladas hasta en un 20% de los pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico. En las últimas décadas se han comenzado a encontrar otros genes responsables de poliposis colónica indistinguibles clínicamente de la PAF producida por mutaciones en el gen APC.

La PAF representa un modelo de prevención del CCR en grupos de riesgo alto, donde la pesquisa en familiares de primer grado de las personas afectadas permite detectar posibles portadores diagnosticándolos en etapa pre neoplásica, disminuyendo la incidencia de CCR o en etapas tempranas del cáncer, con mayor curación. Es una recomendación fuerte que estas familias sean controladas en el contexto de un registro de cáncer familiar, que son grupos interdisciplinarios especializados en el manejo de pacientes donde el objetivo fundamental no es solo registrarlos en una base de datos, sino una búsqueda, citación activa y seguimiento de todos los familiares afectados o en riesgo.<sup>3,7,15-20</sup>

### *Manifestaciones extracolónicas*

*Afectación del tracto digestivo alto:* la afectación del tracto digestivo alto en la PAF es frecuente. Se ha descrito que entre el 50 y el 90% de estos pacientes presentan adenomas en el duodeno. El riesgo de

cáncer periampular también se encuentra aumentado con respecto a la población general, con una incidencia en este grupo del 3 al 5%.

La pesquisa se realiza con endoscopias altas, con endoscopio de visión frontal y lateral, a partir de los 20-25 años, continuando el seguimiento según los hallazgos. Para ello se utiliza el score de Spiegelman, en el cual toman en cuenta el número de pólipos, el tamaño, la histología y el grado de displasia (tablas 29 y 30).<sup>7,21-22</sup>

Se sugiere realizar tratamiento endoscópico siempre que sea posible, con resección de todas las lesiones mayores a 1cm. Los pacientes que presenten un Spiegelman 4 deberán ser evaluados en equipos multidisciplinarios para determinar la conducta a seguir. En aquellos con afectación duodenal severa y sospecha de malignidad o presencia de cáncer, la duodenopancreatectomía cefálica con gastroyeyunoanastomosis se encuentra indicada.<sup>23</sup> En aquellos casos donde se descarta malignidad, la duodenectomía con preservación pancreática es una opción aceptada.<sup>24</sup> Las resecciones menores, si bien son factibles, tienen altas tasas de recidiva.

Diversos estudios han demostrado que tanto el uso de Sulindac como el de Celecoxib a dosis de 800 mg/día disminuyen el número y tamaño de los pólipos durante el tratamiento, reapareciendo ante la suspensión. La utilización de estas drogas en nuestro país es poco viable debido a la falta de disponibilidad.

Si bien no es común la presencia de adenomas en el intestino delgado (más frecuente cuando hay afectación duodenal severa), en esos casos, se encuentran indicados estudios del intestino delgado (cápsula endoscópica, entero resonancia, entero tomografía o tránsito de intestino delgado).<sup>25</sup>

Se han descrito casos de adenocarcinomas a nivel de la ileostomía incluso años después de la colectomía (un promedio de 20 años posteriores) y en el reservorio íleo pélvico, donde se han reportado casos de adenocarcinoma en el manguito residual y, aunque menos frecuentemente, en la bolsa ileal, razón por la cual debe realizarse seguimiento endoscópico de los mismos en forma anual o bienal según los hallazgos.

A nivel gástrico, los pólipos suelen ser hiperplásicos, del tipo glandulares fúndicos. Menos frecuentemente pueden encontrarse pólipos adenomatosos, los cuales se ubican en el antro gástrico y deben manejarse endoscópicamente, si fuera posible; en caso contrario, y en presencia de displasia de alto grado o cáncer invasor, la gastrectomía se encuentra indicada.<sup>26</sup>

TABLA 29: SCORE DE SPIEGELMAN PARA POLIPOSIS DUODENAL EN PAF.

|                            | Características | Puntos |
|----------------------------|-----------------|--------|
| Número de poliplos         | 1-4             | 1      |
|                            | 5-20            | 2      |
|                            | Más de 20       | 3      |
| Tamaño de los poliplos     | 1-4 mm.         | 1      |
|                            | 5-20 mm.        | 2      |
|                            | Mayor de 20 mm. | 3      |
| Histología de los poliplos | Tubular         | 1      |
|                            | Túbulo-veloso   | 2      |
|                            | Veloso          | 3      |
| Grado de displasia         | Bajo grado      | 1      |
|                            | Alto grado      | 3      |

**Tumores desmoides:**<sup>12,27-30</sup> son lesiones histológicamente benignas, que por su comportamiento expansivo y localización pueden comprometer diferentes órganos, provocando una oclusión intestinal, compresión ureteral y/o vascular que pueden ser graves.

Son infrecuentes en la población general, pero en las PAF se encuentran entre el 3,5 y el 59% de los pacientes, siendo, junto al cáncer periampular, la segunda causa de muerte en estos pacientes.

Los más frecuentes son los desmoides, que se presentan a nivel de la pared abdominal luego de la cirugía. También pueden presentarse como placas blancuecinas y fibróticas ubicadas generalmente en la superficie del mesenterio del intestino delgado, que pueden distorsionar la estructura del mismo, o como masas con distintos patrones de crecimiento que pueden ocupar toda la cavidad abdominal e incluso atravesar la pared abdominal.

Según la localización se clasifican en: extraabdominales; de la pared abdominal; intraabdominales; y transabdominales.

Los tumores desmoides son altamente recidivantes, y si bien existen varias líneas de tratamiento, ninguno ha demostrado altas tasas de curación.

Church y colaboradores,<sup>12</sup> en el año 2005, propusieron una clasificación de los tumores desmoides que permite orientar el tratamiento, tomando en cuenta el tamaño, patrón de crecimiento y presencia de síntomas (tabla 31).

Los mejores resultados con cirugía se obtienen con la resección de los tumores desmoides ubicados en la pared abdominal. Para las lesiones ubicadas en el mesenterio, que involucran usualmente la raíz vascu-

TABLA 30: ESTADIOS DE SPIEGELMAN Y RECOMENDACIONES DE PESQUISA ENDOSCÓPICA.

| Estadio | Puntos | Intervalo de pesquisa                            |
|---------|--------|--|
| 0       | 0      | 4 años   |
| 1       | 1-4    | 2-3 años   |
| 2       | 5-6    | 1-2 años   |
| 3       | 7-8    | 6-12 meses                                       |
| 4       | 9-12   | 3-6 meses: por expertos. Evaluación para cirugía |

lar y suelen presentar una forma difusa, la quimioterapia con adriamicina y viblastina ha sido una de las terapias más exitosas, aunque en la actualidad una alternativa es el uso de Imatinib. En estas lesiones intraabdominales complejas, que involucran los ejes vasculares y son difusas, se deben extremar los cuidados, tratando de evitar las resecciones.

No existen aún recomendaciones de seguimiento, pero en aquellos individuos con PAF pertenecientes a familias con historia de desmoides, se encuentra indicada la tomografía de abdomen y pelvis preoperatoria.

En todos los pacientes con PAF el examen físico en busca de esta patología es de rutina. Ante su sospecha se deben realizar estudios de imágenes periódicos.

**Tumores de tiroides:**<sup>31-33</sup> la incidencia de carcinoma no medular de tiroides en pacientes con PAF es del 1 al 12%, siendo más frecuente en mujeres (10-20 a 1).

La variante más común es el cáncer papilar con un patrón particular, denominado morular cribiforme, que es multicéntrico y bilateral en la PAF, por lo cual el tratamiento es la tiroidectomía total con un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia del 95% a los 10 años.

El control sugerido por los distintos grupos es el examen físico anual de tiroides asociado a ecografía. En aquellos pacientes en los que se encuentren nódulos, está indicada la punción con aguja fina.<sup>31,34-35</sup>

**Hepatoblastomas:** se observa principalmente en niños menores de 5 años (aunque puede aparecer hasta los 16 años) con una incidencia de alrededor del 1%. En casos de familias con historia de hepatoblastoma, se debe realizar dosaje de  $\alpha$  feto proteína cada 3 a 6 meses, examen físico y ecografía hepática anual desde los 6 meses hasta los 5-6 años. Si no hay antecedentes, su pesquisa aún se encuentra en debate.

Otras manifestaciones: tumores del SNC, lipomas, quistes sebáceos, quistes epidermoides, osteomas,

dientes supernumerarios, engrosamiento de la cortical de huesos largos, hipertrofia del epitelio pigmentario de retina, se encuentran en un 60% de los pacientes con PAF. Fueron utilizados anteriormente como marcadores clínicos de la enfermedad, actualmente en desuso.

### Diagnóstico de PAF

El diagnóstico de PAF se basa en una fuerte sospecha clínico-endoscópica (cientos a miles de pólipos colorrectales) y la confirmación anatomopatológica de su naturaleza adenomatosa. La confirmación de la presencia del gen responsable (APC, MUTHY, Pole, POLD2), si bien no es indispensable para el manejo de estos pacientes, sí resulta importante para el seguimiento familiar, sobre todo en la MAP por su patrón de herencia autosómica recesiva.

Si un paciente se presenta con síntomas y mediante la colonoscopia encontramos la PAF, se recomienda el examen físico en busca de manifestaciones extracolónicas, examen proctológico para evaluar el recto y decidir el tipo de cirugía, endoscopia digestiva alta de visión frontal y lateral (20-25 años) y ecografía de tiroides. Además, debe confeccionarse el árbol familiar (familigrama) y proceder a la citación de todos los familiares en riesgo para registrarlos, solicitarles rectosigmoideoscopia flexible o rígida en caso de formas floridas (afectación rectal segura) o colonoscopia completa en la forma atenuada.<sup>7,9,14,36-37</sup>

El estudio genético se solicita siempre en el contexto de un Registro o Unidad de Asesoramiento genético en oncología.<sup>9,34,36-41</sup>

Al paciente con diagnóstico clínico de PAF se le solicita la secuenciación completa del gen APC con informe de la mutación y de las variantes genéticas, o un panel de poliposis (secuenciación del gen APC y la búsqueda de las mutaciones en el gen MUTHY). En más del 80% de los casos, se halla el gen responsable.

Una vez detectada la mutación responsable de la enfermedad en esa familia, se puede realizar el análisis dirigido a buscar la mutación en todos los familiares en riesgos mayores de 10 años. Si no se encuentra, significa que no la heredaron y por lo tanto son individuos sanos con el mismo riesgo de CCR que la población general. En cambio, si heredaron la mutación familiar, los familiares en riesgo deben comenzar con colonoscopias periódicas y se debe indicar la cirugía ante la aparición de los pólipos.

Si no se puede realizar el estudio genético, se indica la pesquisa endoscópica a partir de los 10-12 años con rectosigmoideoscopia flexible o rígida en caso de

TABLA 31: CLASIFICACIÓN DE TUMORES DESMOIDES EN PAF Y ORIENTACIÓN DEL TRATAMIENTO.

| Grado | Características  | Tratamiento   |
|-------|--|---|
| I     | Asintomático<br>Menos de 10 cm. de diámetro<br>Sin crecimiento   | Antiinflamatorias no esteroideas (AINEs). Si son hallados durante una laparotomía y son fáciles de remover, la resección es una opción. |
| II    | Poco sintomáticos<br>Menor de 10 cm. de diámetro<br>Sin crecimiento  | Resecables con mínimas secuelas: resección; Irresecables: tamoxifeno o raloxifeno asociado a AINEs                                      |
| III   | Medianamente sintomáticos o con obstrucción intestinal y/o uretral<br>Entre 10 y 20 cm. de diámetro<br>Crecimiento lento | AINEs, tamoxifeno, raloxifeno y vivblastina/metotrexate; Si no responden: adrimicina/decarbазina  |
| IV    | Severamente sintomáticos<br>Mayor de 20 cm. de diámetro<br>Crecimiento rápido  | Quimioterapia anti-sarcoma, radiación y en caso de complicaciones, resecciones quirúrgicas extremas                                     |

Fuente: elaboración propia en base a Church et al.<sup>12</sup>

formas floridas o colonoscopia en la forma atenuada (tabla 32).

### Tratamiento de la PAF

El tratamiento quirúrgico en la PAF está indicado una vez diagnosticada la enfermedad para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal. En los niños que presentan escasos pólipos, menores a 5 mm, puede contemporizarse posponiendo la cirugía hasta los períodos de recesos escolares o vacaciones. El momento correcto de la cirugía dependerá de la existencia de síntomas (2/3 de los pacientes con síntomas presentan CCR) que aceleren la indicación, del número y tamaño de los adenomas (a mayor número y mayor tamaño, mayor riesgo de malignización), de la presencia de displasia de alto grado o cáncer y en pacientes con mutaciones relacionadas a mayor riesgo de CCR. Todas estas son razones para que una vez realizado el diagnóstico el paciente sea operado a la brevedad.<sup>2,7,34</sup>

Si bien existen diversas opciones quirúrgicas, cada una de ellas presenta indicaciones precisas. En la actualidad, el abordaje laparoscópico es la opción más utilizada (tabla 33).<sup>42-46</sup>

TABLA 32: PESQUISA ENDOSCÓPICA COLÓNICA EN PAF.

| Intervalo endoscópico | Edad                                   |
|-----------------------|--|
| Anual                 | Desde los 10-12 años hasta los 24 años |
| Cada 2 años           | Hasta los 34 años                      |
| Cada 3 años           | Hasta los 44 años                      |
| Cada 3-5 años         | Hasta los 60 años                      |

Fuente: elaboración propia

### 1. Coloproctomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal.

Este procedimiento está indicado en pacientes con severa afectación colónica y rectal (más de 20 pólipos rectales), cáncer de recto curable que no invada esfínteres (estadios tempranos), recto con pólipos mayores a 3 cm o con presencia de displasia severa, preferencia del paciente y ante la necesidad de proctectomía luego de una anastomosis ileorrectal previa. Algunos autores sugieren que en aquellos individuos con mutaciones entre los codones 1.250 y 1.464, asociadas a mayor riesgo de cáncer de recto, esta técnica sería de elección aunque el recto inicialmente no se encuentre muy afectado.

El procedimiento consiste en la resección del colon y recto y la confección de un reservorio con el intestino delgado (bolsa o pouch ileal generalmente en J) con anastomosis ileoanal.

En mujeres jóvenes en edad fértil que deseen ser madres, se recomienda retardar lo más posible la coloproctomía (siempre que no exista neoplasia o displasia de alto grado rectal), debido a que la disecación pélvica ocasiona una disminución de la fertilidad.

Como se describió en los párrafos previos, luego de la cirugía debe continuarse con controles endoscópicos.<sup>7,34,47-48</sup>

La presencia de desmoides intraabdominales puede hacer peligrar la conversión de una ileorrectoanastomosis a un reservorio ileal. Por ello algunos autores sugieren que en casos con historia familiar de desmoides, la elección también sería una coloproctomía con reservorio ileal aun con recto poco afectado.

### 2. Colectomía total con ileorrectoanastomosis (IRA)

La colectomía total con ileorrectoanastomosis se encuentra indicada en pacientes que presentan un recto con escasa afectación (20 pólipos) –evaluado por un coloproctólogo experto en PAF– y en pacientes con un cáncer de colon avanzado.<sup>34,47</sup>

Al conservarse el recto, el paciente debe controlar-

TABLA 33: OPCIONES QUIRÚRGICAS EN LA PAF.

| Tipo de cirugía                            | Indicaciones   |
|--|--|
| Coloproctomía con reservorio ileal         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recto con más de 20 pólipos</li> <li>• Recto con pólipos mayores a 3 cm. o con presencia de displasia severa</li> <li>• Historia familiar de desmoides</li> <li>• Mutaciones entre los codones 1250 y 1464</li> <li>• Presencia del paciente</li> </ul> |
| Colectomía total con ileorrectoanastomosis | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recto con menos de 20 pólipos</li> </ul>  |
| Coloproctomía con ileostomía definitiva    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores desmoides que impidan una anastomosis ileoanal</li> <li>• Cáncer de recto interior que invade esfínteres</li> <li>• Incontinencia anal severa</li> <li>• Imposibilidad técnica de afectar un reservorio</li> </ul>                              |

Fuente: elaboración propia

se con endoscopia periódicamente y se deben resear todos los pólipos mayores a 5 mm hallados en estos estudios y enviarse a anatomía patológica.<sup>7</sup> Cuando la enfermedad rectal es severa, o aparezcan lesiones que no puedan ser reseadas endoscópicamente, se debe proceder a la proctectomía con o sin restauración del tránsito mediante un reservorio ileal o ileostomía, según sea posible.

No se recomienda realizar este procedimiento en pacientes con mala adherencia al seguimiento médico, ya que el riesgo de cáncer del recto remanente en este grupo es alto (12-29%).

### 3. Coloproctomía con ileostomía definitiva a lo Brooke

Se indica en aquellos pacientes con cáncer rectal bajo que invade esfínteres, estadios avanzados de cáncer de recto, personas con afección de la continencia anal y en pacientes con indicación de coloproctomía e imposibilidades técnicas de realizar un reservorio ileal (obesos, presencia de desmoides de mesenterio).<sup>47</sup>

Estos individuos deben continuar con controles cada dos años de la ileostomía, ya que existe riesgo de desarrollar adenocarcinoma a nivel del ostoma.

La *poliposis atenuada (PAFA)* es una variante fenotípica de la PAF producida generalmente por mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen APC. Se caracteriza por la aparición de los pólipos y el cáncer colorrectal generalmente en los 10 años posteriores

al promedio de aparición en las formas clásicas y por presentar una mayor afectación del colon proximal. Esta es la razón por la cual en este grupo se indica la colonoscopia para la pesquisa, a partir de los 20 años, cada 2 años.<sup>14,34</sup> El riesgo de desarrollar CCR alcanza al 80% a lo largo de la vida y presenta un riesgo similar de desarrollar manifestaciones extracolónicas que la PAF clásica.

En este grupo, la endoscopia terapéutica puede tener un lugar para el tratamiento de los casos con escasa afectación colorrectal, reservándose la cirugía para aquellos en los cuales el número de pólipos impide su competente resección, son de gran tamaño o presentan displasia de alto grado o neoplasia.

En cuanto a las manifestaciones extracolónicas, se deben seguir las mismas recomendaciones que en las formas clásicas.<sup>34</sup>

### Poliposis asociada a MUTYH

Esta forma de poliposis presenta un patrón de herencia autosómica recesiva (mutaciones bialélicas homocigotas o heterocigotas compuestas). Fenotípicamente, se puede expresar como una poliposis atenuada o clásica con 10 o hasta unos pocos cientos de adenomas y excepcionalmente con más de 500 pólipos (formas floridas).<sup>10,49-53</sup> Debido a que pueden coexistir pólipos serratos, también se puede expresar como una poliposis serrata.<sup>1,34,39</sup>

Se produce por mutaciones bialélicas en el gen MYH, siendo las dos más comúnmente halladas Y179C y G396D (antes denominadas Y165C y G382D).

El riesgo para CCR y la forma de presentación es similar a las formas atenuadas, con mayor afectación del colon proximal y una edad de aparición de alrededor de los 45 años.

Se ha descrito la presencia de manifestaciones extra intestinales, tales como adenomas duodenales, pólipos glandulares fúndicos gástricos y quistes epidermoideos, aunque con menor frecuencia que en la PAF. También se ha descrito un riesgo incrementado para otros tumores extra intestinales, tales como los cánceres de ovario, vejiga, piel y mama.

El seguimiento y tratamiento de los pacientes con mutaciones bialélicas es similar a la PAFA.<sup>1,7,34</sup>

Las mutaciones monoalélicas MUTYH se encuentran en el 1 al 2% de la población general y se asocian a un riesgo incrementado de CCR aún incierto (algunos estudios estiman que este riesgo es de 1.5 a 2 sobre la población general).<sup>10,39,54</sup>

No existe consenso sobre el seguimiento de los portadores monoalélicos, pero algunos autores sugieren

realizar una colonoscopia a los familiares de primer grado 10 años antes del caso de CCR mas joven y luego cada 5 años.<sup>10</sup>

### Poliposis asociada a corrección de lectura de polimerasa (PPAP) o poliposis asociadas a POLE o POLD<sup>110,55-57</sup>

Esta poliposis se presenta con adenomas colorrectales en número variable de 10 a 100, con un mayor riesgo de CCR a edades más tempranas. Se transmite en forma autosómica dominante, con una penetración que parecería ser alta y se asocia a mutaciones en los genes POLE y POLD 2.

Aún no existen recomendaciones sobre el tratamiento de la PPAP, ya que la frecuencia de los pólipos, del cáncer y de las manifestaciones extracolónicas aún no ha sido bien determinada, pero dependiendo del número de pólipos, el tratamiento endoscópico o la colectomía parecerían ser razonables.

En cuanto al seguimiento de las manifestaciones extracolónicas, en las mujeres portadoras del gen mutado POLD1 se debería contemplar la realización de una ecografía pélvica y biopsia selectiva de endometrio, ya que esta mutación se asocia a mayor riesgo de cáncer de endometrio.

### Poliposis adenomatosa asociada a mutaciones bialélicas de los MMR (genes reparadores de daños del ADN) o déficit constitucional de genes reparadores de daños (CMMRD)<sup>5,10,55</sup>

Esta poliposis se produce por mutaciones en los genes reparadores de daño del ADN (más frecuentemente PMS2 y MSH6) y su herencia es autosómica recesiva. Se presenta como una oligo poliposis con un número variable de adenomas (entre 10 y 100), con manchas café con leche en la piel y puede asociarse a tumores del tracto digestivo (colon 40%, intestino delgado 12%), de cerebro a enfermedades oncohematológicas (principalmente linfoma no Hodgkin), cáncer de endometrio y del tracto urinario.

El seguimiento de los portadores de mutaciones bialélicas en los MMR debe realizarse con:

- Colonoscopia cada 1 -2 años desde los 8 años de edad.
- Endoscopia digestiva alta y video cápsula endoscópica anual a partir de los 10 años.

### Síndrome de Poliposis Juvenil (PJ)

La Poliposis Juvenil se produce por mutaciones germinales en alguno de los siguientes genes: SMAD4 (cromosoma 18q1.1); BMPR1A (cromosoma 10q22-23); ENG (cromosoma 9q 4.1). Los dos pri-

meros son los más frecuentemente mutados. Su herencia es autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos del tipo juveniles en el tracto gastrointestinal, generalmente de aparición temprana (en la primera o segunda década de la vida). Su incidencia se encuentra entre 1:100.000 a 1:160.000 individuos.<sup>10,56,58-63</sup>

Al igual que los otros síndromes de poliposis, esta enfermedad se asocia a un riesgo incrementado de desarrollar tanto cáncer colorrectal (9 al 70%) como tumores malignos de otros órganos –estómago (21%), páncreas, duodeno e intestino delgado.

Se ha descrito que las mutaciones en el gen SMAD4 se asocian a telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH) (Síndrome de Osler Weber Rendú). Por lo tanto en aquellas familias portadoras de mutaciones en este gen debe realizarse el estudio genético a sus hijos dentro de los primeros 6 meses de vida, debido al riesgo de THH.<sup>10,58-63</sup>

**Criterios diagnósticos del Síndrome de Poliposis Juvenil<sup>64</sup>**

- Al menos 3 a 5 pólipos juveniles rectocolónicos; o
- múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal; o
- cualquier número de pólipos juveniles y una historia familiar de poliposis juvenil.

**Pesquisa y vigilancia en Poliposis Juvenil<sup>58-62</sup>**

La pesquisa es recomendada para todos los individuos con sospecha clínica o confirmada por diagnóstico genético de todos los familiares en riesgo (tabla 34). En caso de contar con la determinación genética, esta debe realizarse en una primera instancia al paciente con diagnóstico clínico (caso índice), y en caso de hallarse la mutación, realizar la misma a los familiares en riesgo.

Debe remarcarse que el estudio genético no es indispensable para el seguimiento de estas familias. Si no se pudiera realizar, ya sea por el costo, porque no hay algún familiar afectado vivo o porque en la familia no se pudo hallar la mutación, debe practicarse la pesquisa endoscópica, mediante endoscopías digestivas altas y bajas a partir de los 10-15 años.

El tratamiento de los individuos afectados dependerá de la posibilidad del control endoscópico del colon. Si no es factible por el número o el tamaño de los pólipos, la presencia de cambios adenomatosos o de displasia de alto grado o en individuos con poliposis colónica sintomática, la cirugía se encuentra indicada con las mismas variantes que en la PAF de-

pendiendo del grado de afectación rectal: colectomía total con ileorrectoanastomosis o coloproctectomía con reservorio ileal al igual que en la PAF.

**Manifestaciones extracolónicas en la Poliposis Juvenil. Vigilancia**

**Tracto digestivo alto:** los pólipos juveniles se encuentran en un 14% en el estómago, 7% en yeyuno íleon y 7% en duodeno y están asociados también un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. La pesquisa se realiza mediante endoscopías digestivas altas desde los 10 a 15 años de edad, con una frecuencia anual si hay pólipos, o cada 2 a 3 años si no los hubiera. En aquellos pacientes que presentan displasia de alto grado, cáncer gástrico o una poliposis gástrica severa, que no pueda ser tratada endoscópicamente, debe contemplarse la gastrectomía total o subtotal.

En caso de severa afectación duodenal, existencia de anemia inexplicable, enteropatía perdedora de proteínas u otros síntomas atribuibles a la afectación de intestino delgado, se encuentra indicado su estudio con enteroscopia, cápsula endoscópica, entero tomografía o entero resonancia.

**Malformaciones vasculares:** por el riesgo de desarrollar malformaciones vasculares asociadas a THH, se deben comenzar los controles dentro de los primeros 6 meses de vida con el examen cardiovascular, el hemograma y la evaluación de síntomas abdominales.

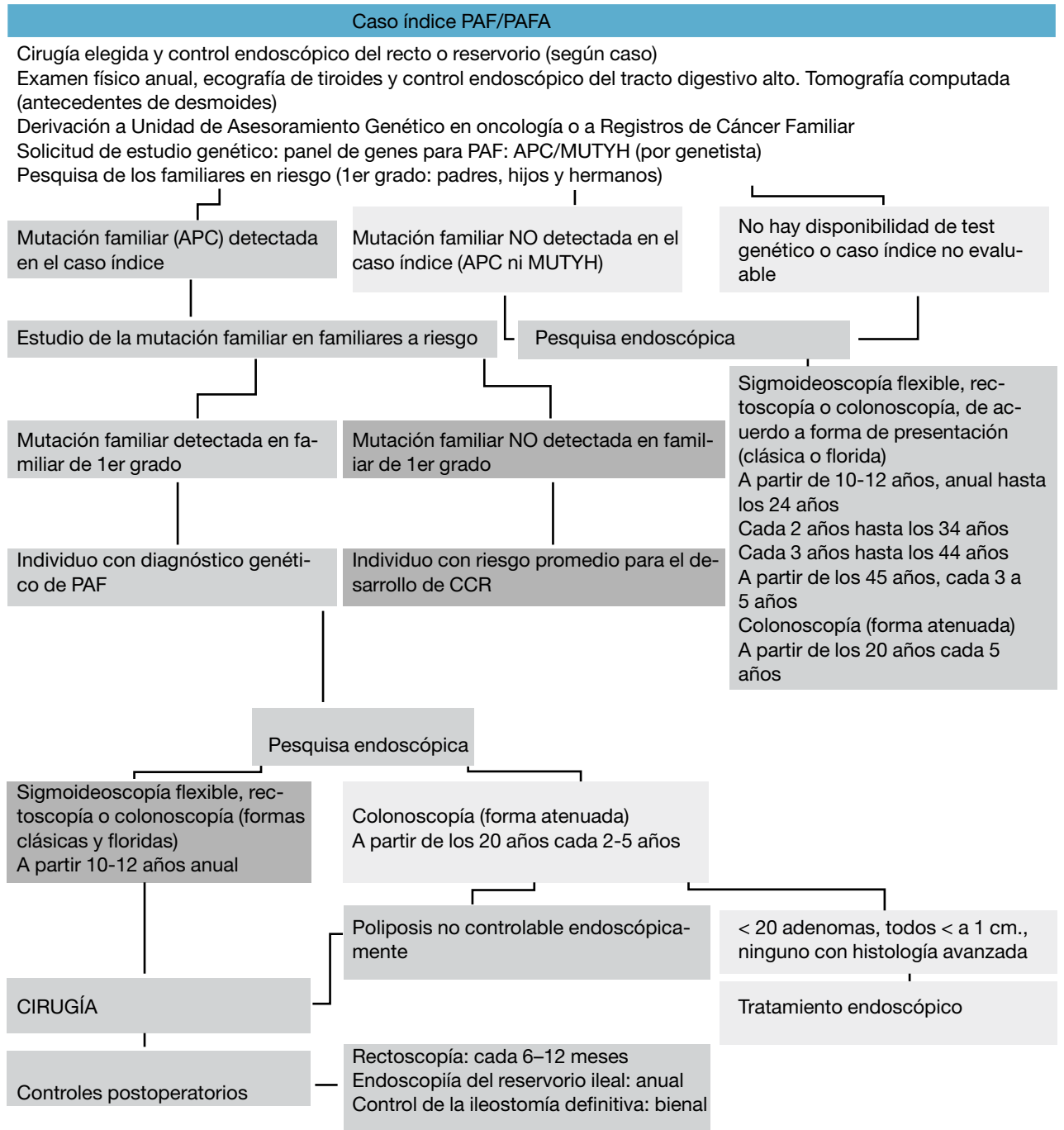
**Síndrome de Peutz Jeghers**

El Síndrome de Peutz Jeghers es una poliposis hamartomatosa gastrointestinal hereditaria, que se produce por mutaciones germinales en el brazo corto del cromosoma 19 – 19p13.3, en el gen LKB1 – STK11 con herencia autosómico dominante. Se presenta en 1:50.000 a 1:200.000 nacidos vivos.<sup>10,56,58-60</sup>

Este síndrome se caracteriza por la asociación de pólipos hamartomatosos asociados a hiperpigmentación de la mucosa oral y de la piel de las palmas de las manos y plantas de los pies.<sup>58-60</sup>

Los pólipos son más frecuentes en el intestino delgado (96%), seguidos de colon (27%), recto (24%) y estómago (24%), mientras que los sitios de malignización, en orden de frecuencia, son: colon y el recto (39%), estómago (29%), intestino delgado (13%), páncreas (11%). Entre los tumores extraintestinales se ha descrito: cáncer de pulmón (7-17%), el cáncer de mama (24-54%), el tumor de ovario de la cuerda sexual con túbulos anulares (SCTAT) (18-21%), el adenoma maligno de útero (adenocarcinoma bien diferenciado de endocervix: 10-23 %), tumor mucinoso

GRÁFICO 29: ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO EN PAF/PAFA.



de ovario y el tumor de células de Sertoli.<sup>10,58-60</sup>

Su diagnóstico por sospecha clínica es alto debido a que estos pacientes concurren con una historia previa de cuadros de oclusión o suboclusión intestinal que en la mayoría de los casos requirieron un abordaje quirúrgico; además, al examen físico se encuentran las manchas melánicas descriptas.

El diagnóstico clínico de Síndrome de Peutz Jeghers puede ser realizado si un individuo cumple dos o más de los siguientes criterios:<sup>64</sup>

- Dos o más pólipos hamartomatosos de tipo

Peutz Jeghers (confirmados histológicamente) en el intestino delgado.

- Hiperpigmentación mucocutánea en boca, labios, nariz, ojos, genitales o dedos.
- Historia familiar de Síndrome de Peutz Jeghers.

*Pesquisa y vigilancia en Síndrome de Peutz Jeghers*<sup>10,58-60</sup>

La pesquisa es recomendada para los individuos con sospecha clínica o confirmación diagnóstica por

TABLA 34: RESUMEN DE LA VIGILANCIA INDICADA EN EL SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL.

| Órgano (riesgo de cáncer)                         | Inicio                                 | Estudio  |
|---|--|--|
| Colon (9-70%)                                     | 10-15 años                             | Colonoscopia anual si hay pólipos, sino cada 2-3 años                                    |
| Estómago (21% en pacientes con pólipos múltiples) | 10-15 años                             | Endoscopia alta anual si hay pólipos sino cada 2-3 años                                  |
| Telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH)      | Dentro de los primeros 6 meses de vida | En individuos con mutaciones en el gen SMAD4, buscar lesiones vasculares asociadas a THH |

Fuente: elaboración propia

estudio genético y para todos los familiares en riesgo. En caso de contar con la determinación genética, esta debe realizarse en primera instancia al paciente con diagnóstico clínico de la enfermedad, y, en caso de hallarse la mutación, recién allí se ofrece realizarla a los familiares en riesgo.

Debemos remarcar que el estudio genético no es indispensable para el seguimiento de estas familias. Si este no se puede realizar por el costo, porque no hay algún familiar afectado vivo o porque en la familia no se pudo hallar la mutación, debe realizarse la pesquisa endoscópica, mediante endoscopías digestivas altas y bajas a partir de los 8 años (algunos autores sugieren a partir de la adolescencia).

Si se encuentran pólipos, deben researse y repetirse la endoscopia cada 2-3 años hasta los 50 años. Si no se detectan pólipos, se repite a los 18 años de edad, o antes en caso de aparición de síntomas. A partir de los 50 años de edad, repetir cada 1 o 2 años, por el aumento del riesgo de CCR a partir de esta edad.

Si por el número o el tamaño las lesiones no pudieran researse, si existieran cambios adenomatosos o displasia de alto grado o una poliposis colónica sintomática, la colectomía total con ileorrectoanastomosis se encuentra indicada.

**Manifestaciones extracolónicas en Síndrome de Peutz Jeghers. Vigilancia (tabla 35)**

**Tracto digestivo alto:** el tracto digestivo alto debe comenzar vigilarse con endoscopías digestivas altas

TABLA 35: RESUMEN DE LA VIGILANCIA INDICADA EN SÍNDROME DE PEUTZ JEGHERS.

| Órgano                | Inicio       | Estudio y frecuencia  |
|-----------------------|--------------|---|
| Cólon                 | Adolescencia | Colonoscopia cada 2-3 años (desde los 50 años, cada 1-2 años)   |
| Estómago              | Adolescencia | Endoscopia alta cada 2-3 años   |
| Mama                  | 25 años      | Mamografía y resonancia magnética anual (desde los 50 años, mamografía cada 1-3 años) Exámen clínico cada 6 meses |
| Intestino delgado     | 8-10 años    | Entero tomografía o entero resonancia según hallazgos o cada 2-3 años o antes si aparecen síntomas                |
| Páncreas              | 30-35 años   | Colangiorresonancia o ecoendoscopia cada 1-2 años   |
| Ovario, cérvix, útero | 18-20 años   | Exámen pélvico anual y PAP cada 2-3 años  |
| Testículos            | 10 años      | Exámen testicular y observación de aparición de síntomas feminizantes   |

Fuente: elaboración propia

y el intestino delgado mediante cápsula endoscópica, tránsito de intestino delgado, entero tomografía o entero resonancia, según la disponibilidad. Debe repetirse de acuerdo a los hallazgos, si no cada 2-3 años o antes si aparecen síntomas. Si no hay pólipos en el estudio inicial, el examen debe repetirse a los 18 años o antes si aparecen síntomas, repitiéndolo cada 3 años. En aquellos pacientes que presenten pólipos mayores de 1 cm o sintomáticos, si es posible, deben researse por endoscopia; cuando no sea viable o existan pólipos grandes en intestino delgado, la cirugía con enterotomía y polipectomías múltiples puede estar indicada (con enteroscopia intraoperatoria).

**Otras manifestaciones:** deben realizarse controles hematológicos (hemograma y análisis de función hepática anual), examen clínico anual, colangiorresonancia o eco endoscopia cada 1-2 años, a partir de los 30-35 años (pesquisa de cáncer de páncreas). En varones, examen testicular anual desde los 10 años de edad (si hubiera algún hallazgo sospechoso ultrasonografía testicular); en mujeres, realizar examen pélvico anual y PAP cada 2-3 años (pesquisa para cáncer de cuello uterino) a partir de los 18-20 años de edad y mamografía o resonancia magnética de mama

TABLA 36: CRITERIOS DE ESTUDIO MOLECULAR EN SÍNDROME DE COWDEN.

| Individuo perteneciente a familia con mutación en gen PTEN conocida   |
|---|
| Individuo con historia personal de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba</li> <li>• Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto</li> <li>• Macrocefalia y espectro autista</li> <li>• Dos o más triquilemomas diagnosticados por biopsia</li> <li>• Dos o más criterios mayores (uno de ellos microcefalia)</li> <li>• Un criterio mayor y tres menores</li> <li>• Cuatro o más criterios menores</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuo en riesgo con un familiar con diagnóstico de Cowden en quien el estudio molecular no ha sido realizado, que presente lo siguiente:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un criterio mayor cualquiera</li> <li>• Dos criterios menores</li> </ul> </li> </ul>   |

Fuente: adaptado de National Comprehensive Cancer Network, Genetic/Familial High Risk assessment: Colorectal.<sup>64</sup>

anual entre los 25 y 50 años y mamografía desde los 50 años cada 1 a 3 años.

Los familiares de primer grado de pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers deben ser evaluados anualmente desde su nacimiento con examen físico, objetivar la presencia de manchas melánicas o de pubertad precoz y en los varones buscar tumores testiculares.

### Síndrome de poliposis mixta hereditario<sup>65-68</sup>

Es un raro síndrome autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de un número variable de pólipos de distinta histología, incluyendo adenomas, pólipos hiperplásicos o serratos, pólipos juveniles y pólipos mixtos a nivel colónico. En algunos casos su diagnóstico diferencial con un síndrome de poliposis juvenil puede ser indistinguible, pudiendo también confundirse con una poliposis hiperplásica. La edad media de aparición de los pólipos es alrededor de los 28 años.

Aún no se ha reportado la asociación con manifestaciones extracolónicas y el riesgo exacto de desarrollo de cáncer colorrectal se desconoce, aunque estaría aumentado. Se produce por mutaciones en el gen GREM 1, y el tratamiento es similar a la PAF, dependiendo del número tamaño e histología de los pólipos.

### Síndromes de Tumores Hamartomatosos asociados a mutaciones en el gen PTEN

**Síndrome de Cowden**<sup>10,56,58-59</sup> síndrome de transmisión autosómica dominante caracterizado por múlti-

TABLA 37: CRITERIOS CLÍNICOS MAYORES Y MENORES DEL SÍNDROME DE COWDEN.

| Criterios mayores   | Criterios menores  |
|---|--|
| Lesiones mucocutáneas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triquilemoma</li> <li>• Queratosis palmo-plantar múltiple</li> <li>• Papilomatosis oral extensa</li> <li>• Pápulas faciales múltiples</li> <li>• Pigmentación macular penesana</li> </ul> | Otras lesiones tiroideas (adenomas, bocio, nódulos)<br><br>Retraso mental (IQ menor a 75)<br><br>Desorden de espectro autista<br><br>Hamartoma o ganglioneuroma intestinal único |
| Macrocefalia  | Enfermedad fibroquística de mama   |
| Cáncer de endometrio  | Lipomas  |
| Carcinoma tiroideo no medular   | Fibromas   |
| Hamartomas o ganglioneuromas intestinales múltiples   | Cáncer renal   |
|   | Fibromatosis uterina   |

Fuente: adaptado de National Comprehensive Cancer Network, Genetic/Familial High Risk assessment: Colorectal.<sup>64</sup>

ples lesiones hamartomatosas y neoplasias de origen endodérmico, mesodérmico y ectodérmico que afectan a diversos sistemas y órganos.

**Lesiones mucocutáneas:** especialmente en piel (pápulas faciales, queratosis sacra, fibromas escleróticos múltiples) y membranas mucosas (papilomatosis de la mucosa oral).

**Anormalidades tiroideas:** localización extra cutánea más frecuente, siendo el bocio y los adenomas las lesiones más comunes. El adenocarcinoma folicular de tiroides ha sido reportado en el 3 al 12% de los pacientes.

**Anormalidades mamarias:** el carcinoma de mama es el tumor maligno más frecuente. Es usualmente bilateral y de tipo ductal.

**Pólipos gastrointestinales:** ocurren en el 40 al 70% de los pacientes. Pueden incluir manifestaciones a nivel del sistema nervioso central como macrocefalia, gangliocitoma de cerebelo y algunas veces retardo mental.

### Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)<sup>58-59</sup>

Síndrome congénito que se caracteriza por macro-

cefalia, disfunción cognitiva y motora, lipomas viscerales y subcutáneos, hemangiomas, manchas pigmentarias peneanas y pólipos de tipo juvenil en el colon. No ha sido documentado aún un incremento del riesgo para CCR (tablas 36 y 37).

Tanto el Síndrome de Cowden como el SBRR presentan una alteración en el brazo largo del cromosoma 10 (10q21-23) en el gen PTEN.

### Síndrome de Poliposis Serrata

La Poliposis Hiperplásica/Serrata es un raro síndrome cuya incidencia es de alrededor de 1:100.000. Presenta un riesgo incrementado para el desarrollo de CCR, que varía de 0 a 50%.<sup>69-77</sup> En series pequeñas, se ha reportado una frecuencia de CCR mayor al 69%, mientras que en las grandes series fue del 37%. Si bien el riesgo es mayor, continúa siendo indefinido. Además, parecería existir un riesgo incrementado para el desarrollo de CCR en los familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de Poliposis Serrata.<sup>10,69,78</sup> Boparai y colaboradores<sup>79</sup> han encontrado un incremento del riesgo relativo de 5.4 en los familiares de primer grado.

Se ha descrito una importante relación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de Síndrome de Poliposis Hiperplásica.

Su diagnóstico es clínico y debe ser considerado cuando un individuo presenta al menos uno de los siguientes criterios empíricos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>64,80-84</sup>

- Al menos 5 pólipos serratos proximales al colon sigmoideo, con dos o más de ellos mayores a 1 cm.
- Cualquier número de pólipos serratos proximales al colon sigmoideo en individuos que tienen un familiar de primer grado afectado de Poliposis Serrata.
- Más de 20 pólipos serratos de cualquier tamaño, pero distribuidos en todo el colon.

**Nomenclatura:** dentro de la Poliposis Serrata se incluirán, para el conteo de las lesiones, pólipos hiperplásicos, adenomas/pólipos serratos sésiles, adenomas serratos tradicionales.

Se describen dos variantes clínicas:

- Tipo 1: poliposis adenomatosa serrata con la presencia de distintos tipos de pólipos hiperplásicos (lesiones serratas sésiles, adenoma serrato tradicional, pólipos mixtos o lesión serrata con displasia, pólipos hiperplásicos y adenomas conven-

cionales). Esta se asocia a importante riesgo de CCR.

- Tipo 2: poliposis hiperplásica/serrata, la cual comprende pequeños pólipos hiperplásicos clásicos (menores a 5 mm), con bajo riesgo de malignidad.

**Síndrome de Jass:** variante de Poliposis Serrata familiar, descrita en el año 2005. Son familias con predisposición hereditaria a desarrollar CCR por la vía serrata. Puede presentar inestabilidad en microsatélites (IMS) y frecuentemente se asocia a mutaciones somáticas del gen BRAF en el tumor y presencia de pólipos adenomatosos y serratos. Se ha ligado este síndrome a mutaciones en el cromosoma 2 (2q32.2-q33.3).<sup>83</sup>

### Vigilancia en Poliposis Serrata<sup>10,80-84</sup>

Una vez identificado el paciente, se debe indicar la colonoscopia y la evaluación de la familia, considerando en riesgo a los familiares de primer grado, quienes deberán comenzar la pesquisa a los 40 años de edad o 10 años antes de la edad del caso índice (en el caso con CCR al momento del diagnóstico) o a la edad del caso más joven diagnosticado (si dicho caso no presentará CCR). Los padres o hermanos mayores deberán realizarse la colonoscopia cuando se hace el diagnóstico en el caso índice.

La vigilancia de los individuos será cada 1-3 años con resección de todos los pólipos mayores a 0.5 cm.

En los familiares de primer grado, se indica colonoscopia cada 5 años si no se encontraran lesiones polipoideas en el estudio de base, y de preferencia con técnicas endoscópicas de magnificación.

En aquellos pacientes que al momento del diagnóstico presenten un CCR asociado, se los debe estadiar de la misma manera que se realiza con el cáncer esporádico.

No requiere otro tipo de estudios complementarios.

El estudio genético de los pacientes con Poliposis Serrata no está indicado como de rutina, pero debe evaluarse la posibilidad de realizar el estudio de mutaciones en el gen MUTYH en aquellos pacientes en que exista la presencia de adenomas asociados a las lesiones aserradas.

En esta entidad las recomendaciones se basan en opiniones de expertos.

### Cirugía en la Poliposis Serrata

En este grupo, el tratamiento es la resección en-

TABLAS 38 Y 39: RESUMEN DE LOS DISTINTOS SÍNDROMES DE POLIPOSIS.

| Síndrome                           | Genes                                      | Riesgo relativo de CCR | Manifestaciones extracolónicas  |
|------------------------------------|--|------------------------|---|
| PAF                                | <i>APC</i>                                 | 100%                   | Adenomas duodenales, desmoides, SNC, carcinoma papilar de tiroides, hígado, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, osteomas, quistes epidermoides, pólipos glandulares fúndicos |
| PAFA                               | <i>APC</i>                                 | 80%                    |   |
| CMMRD                              | <i>MMR</i>                                 | 40%                    | Intestino delgado, tracto urinario, enfermedades oncohematológicas, endometrio  |
| MAP                                | <i>MUTYH</i>                               | 80%                    | Duodeno, ovario, vejiga y piel  |
| Poliposis juvenil                  | <i>SMAD4</i><br><i>BMPRI</i><br><i>ENG</i> | 9-68%                  | Estómago, intestino delgado, páncreas<br>Telangiectasia hemorrágica hereditaria   |
| Peutz-Jeghers                      | <i>STK11/LKB1</i>                          | 14-57%                 | Intestino delgado, mama, útero, ovario, testículo, estómago, páncreas   |
| Síndrome de Poliposis Mixta        | <i>GREM 1</i>                              | ?                      |   |
| Síndrome de tumores hamartomatosos | <i>PTEN</i>                                | 10-13%                 | Mama, tiroides, endometrio, riñones, melanoma, tracto gastrointestinal alto e intestino delgado   |
| Síndrome de Poliposis Serrata      | <i>No establecido</i>                      | 0-70%                  |   |

| Síndrome   | Edad de comienzo   | Estudio  | Intervalo   |
|--|--|--|---|
| PAF  | 10-12 años   | Videosigmoideoscopia (formas clásica y florida)<br>Colonoscopia (forma atenuada) | Anual hasta los 23 años, cada 2 años hasta los 33 años, cada 3 años hasta los 43 años y cada 3 a 5 años en mayores de 44 años |
| MAP  | 25-30 años   | Colonoscopia   | 2-3 años  |
| Poliposis juvenil  | 10-15 años   | Colonoscopia   | 2-3 años  |
| Peutz-Jeghers  | Adolescencia   | Colonoscopia   | cada 2-3 años   |
| Síndrome de tumores hamartomatosos<br>Cowden ( <i>PTEN</i> ) | 35 años  | Colonoscopia   | Dependrá de los hallazgos   |
| Poliposis Serrata  | 40 años<br>10 años antes del caso del familiar más joven | Colonoscopia (de elección con cromosocopia o NBI)                                | 1-3 años  |

Fuente: elaboración propia

doscópica de todos los pólipos mayores o iguales a 5 mm, con un intervalo dependiente del número y tamaño de los pólipos (1 a 3 años). Se debe considerar la colectomía si el tratamiento o el seguimiento

endoscópico son inadecuados, o si existe displasia de alto grado. Aunque se sugiere considerar la colectomía total, aún no existe un fuerte consenso para elegir entre esta y una resección segmentaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aretz, S. (2010): "The Differential Diagnosis and Surveillance of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes". En: *Dtsch Arztebl Int*, 107(10): 163-173.
2. Al Sukhni, W.; Aronson, M. y Galliger, S. (2008): "Hereditary colorectal cancer syndromes: Familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome". En: *Surg Clin N Am*, 88: 819-844.
3. Bullock, S. (2003): "Results of national registration of familial adenomatous polyposis". En: *Gut*, 52: 742-746.
4. Gryfe, R. (2009): "Inherited Colorectal Cancer Syndromes". En: *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4): 198-208.
5. Vasen, H.F.A.; Tomlinson, I. y Castells, A. (2015): "Clinical management of hereditary colorectal cancer". En: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12: 88-97.
6. Ellis, C.N. (2008): "Colonic adenomatous polyposis syndromes: Clinical management". En: *Clin Colon Rectal Surg*, 21: 256-262.
7. Cairns, S.R.; Scholefield, J.H.; Steele, R.J. et al. (2010): "Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)". En: *Gut*, 59: 666-689.
8. Jewel Samadder, N. y Jaspersen, K. (2015): "Hereditary and common familial colorectal cancer: evidence for colorectal screening". En: *Dig Dis SCI*, 60: 737-747.
9. Half, E.; Bercovich, D. y Rozen, P. (2009): "Familial Adenomatous polyposis". En: *Orp J Rare Diseases*, 4: 1-23.
10. Syngal, S.; Brand, R.E.; Church, J.M. et al. (2015): "ACG Clinical Guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes". En: *Am J Gastroenterol*, 110: 223-262.
11. Jung, I.; Gurzu, S. y Turdean, G.S. (2015): "Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes". En: *World J Gastrointest Oncol*, 7(11): 347-355.
12. Church, J.; Lynch, C.; Neary, P. et al. (2005): "A desmoid Tumor-Staging System Separates Patients with Intra-Abdominal, Familial adenomatous Polyposis-Associated Desmoid Disease by Behavior and Prognosis". En: *Dis Colon Rectum*, 51: 897-901.
13. Valle, L.; Hernandez Illan, E.; Bellido, F. et al. (2014): "New insights into Pole and PolD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis". En: *Hum Molecular Genetics*, 23(13): 3506-3512.
14. Vasen, H.F.A.; Moslein, G.; Alonso, A. et al. (2008): "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)". En: *Gut*, 57: 704-713.
15. Garzon Benavides, M.; Pizarro Moreno, A.; García Lozano, R. et al. (2010): "Andalusian registry for familial adenomatous polyposis. Analysis of patients included". En: *Rev Esp Enferm Dig*, 102(11): 653-657.
16. Berk, T.; Cohen, Z. y Cullen, J.B. (1981): "Familial polyposis and the role of the preventive registry". En: *CMA*, 124: 1427-1428.
17. Reyes Moreno, J.; Vicens, D.G.; Vanrell, M. et al. (2007): "Mejoría de la supervivencia de la poliposis adenomatosa familiar después del establecimiento de un registro". En: *Med Clin*, 129(2): 51-52.
18. Barrow, P.; Khan, M.; Lallo, F. et al. (2013): "Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome". En: *Br J Surg*, 100: 1719-1731.
19. Mallinson, E.K.L.; Newton, K.F.; Bowen, J. et al. (2010): "The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis". En: *Gut*, 59: 1378-1382.
20. Dalpatadu, K.U.A.; Anwar, N.; Wijesuriya, S.R.E. et al. (2006): "Use of a familial adenomatous polyposis registry". En: *Ceylon Medical Journal*, 56: 66-69.
21. Gallagher, M.; Phillips, R.K.S. y Bullock, S. (2006): "Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis". En: *Familial Cancer*, 5: 263-273.
22. Brosens, L.A.A.; Keller, J.J.; Offerhaus, G.J.A. et al. (2005): "Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis". En: *Gut*, 54: 1034-1043.
23. Skipworth, J.R.; Morkane, C.; Raptis, D.A. et al. (1996): "Pancreaticoduodenectomy for advance duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis". En: *HPB*, 13: 342-348.
24. Stern, H.S. (1996): "The Canadian familial adenomatous polyposis registry: past, present and future". En: *J R Soc Med*, 89: 153-154.
25. Delperio, J.R.; Turrini, O. y Ewald, J. (2014): "Duodenectomie totale sans pancréatectomie pour polyposis adenomateuse familiale (avec video)". En: *Journal de Chirurgie Viscerale*, 151: 487-488.
26. Will, O.C.C.; Man, R.F.; Phillips, R.K.S. et al. (2008): "Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco regional review and current management strategies". En: *Pathology Research and Practice*, 204: 449-458.
27. Wang, X.Y.; Wei, X.; Dai, Y.H. et al. (2013): "Large gastric folds arising in polyposis syndromes". En: *Rev Esp ENferm Dig*, 105(7): 429-432.
28. Escobar, C.; Munker, R.; Thomas, J.O. et al. (2012): "Update on desmoid tumors". En: *Ann of Oncol*, 23: 562-569.
29. Kasper, B.; Ströbel, P. y Hohenberger, P. (2011): "Desmoid Tumors: Clinical Features and Treatment Options for advanced Disease". En: *The Oncologist*, 16: 682-693.
30. Calvert, G.T.; Monument, M.J.; Burt, R.W. et al. (2012): "Extra abdominal desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis". En: *Sarcoma*, 12: 1-11.
31. Sloane, J.; Ranchod, P.; Willams, G. et al. (2013): "Familial adenomatous polyposis: not all mases are desmoids". En: *Familial Cancer*, 12: 525-528.
32. Herraiz, M.; Barbesino, G.; Faquin, W. et al. (2007): "Prevalence of thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations". En: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 367-373.
33. Liyanapathirana, N.; Seneviratne, S.A.; Samarasekera, D.N. (2015): "A distinct variant of papillary thyroid carcinoma indicating familial adenomatous polyposis (FAP): a case report and brief review". En: *BMC Res Notes*, 8: 795-798.
34. Cetta, F. (2015): "FAP associated papillary thyroid carcinoma: a peculiar subtype of familial non medullary thyroid cancer". En: *Pathology Research International*, 1-6.
35. Bonis, P.; Ahnen, D. y Axel, L. (2011): "Familial adenomatous polyposis and MYH associated polyposis: Screening and management of patients and families". En: *Acta Gastroentrolg Belg*, 74(3): 421-426.
36. Groen, E.J.; Roos, A.; Muntinghe, F. et al. (2008): "Extra intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis". En: *Ann of Surg Oncol*, 15(9): 2439-2450.
37. Burt, R.W.; Bathel, J.S.; Drini, M. et al. (2010): "Colorectal cancer screening. Clinical Practice Guidelines in Oncology". En: *JNCCN*, 8(1): 8-61.
38. Levin, B.; Lieberman, D.; Mc Farland, T. et al. (2000): "Colorectal carcinomas arising in the hyperplastic polyposis syndrome progress through the chromosomal instability pathway". En: *AJP*, 157: 385-392.
39. Stoffel, E.M.; Mangu, P.B.; Gruber, S.B. et al. (2014): "Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline endorsement of the familial risk colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines". En: *J Clin Oncol*, 33: 209-217.
40. Leoz, M.L.; Carballal, S.; Moreira, L. et al. (2015): "The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management". En: *The Application of Clinical Genetic*, 8: 96-107.
41. Lynch, P. (2013): "When and how to perform genetic testing for inherited colorectal cancer syndromes". En: *J Natl Compr Canc Netw*, 11: 1577-1583.

42. Fernández Suárez, A.; Cordero Fernández, C.; García Lozano, R. et al. (2005): "Clinical and ethical implications of genetic counseling in familial adenomatous polyposis". En: *Rev Esp Enferm Dig*, 97(9): 654-665.
43. Campos, F.G. (2014): "Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations". En: *World J Gastroenterol*, 20(44): 16620-16629.
44. Warriar, S.K.; Kalady, M.F. (2012): "Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment". En: *Clin Colon Rectan Surg*, 25: 83-89.
45. Tulchinsky, H.; Keidar, A.; Goldman, G. et al. (2005): "Surgical treatment and long term outcome of patient with familial adenomatous polyposis: 16 years experience at the Tel Aviv Sourasky Medical Center". En: *IMAJ*, 7: 82-85.
46. Kartheuser, A.; Stangherlin, P.; Brandt, D. et al. (2015): "Restorative proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited". En: *Familial Cancer*, 5: 241-260.
47. Kalady, M. y Church, J. (2015): "Prophylactic Colectomy: rationale, indications and approach". En: *J Surg Oncology*, 115: 112-117.
48. Desai, T. y Barkel, D. (2008): "Syndromic colon cancer: Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 47-72.
49. Smith, J.C.; Schaffer, M.W.; Ballard, B.R. et al. (2013): "Adenocarcinoma after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis". En: *J Cancer Ther*, 4(1): 260-270.
50. Kastrinos, F. y Syngal, S. (2007): "Recently identified colon cancer predispositions: MYH and MSH6 mutations". En: *Semin Oncol*, 34(5): 418-424.
51. Kastrinos, F. y Syngal, S. (2012): "Inherited colorectal cancer syndromes. Cancer J 2011;17(6):405-415 Kerr SE, Thomas CB, Thibodeau SN, et al: APC Germline Mutations in Individuals Being Evaluated for Familial Adenomatous Polyposis A Review of the Mayo Clinic Experience with 1591 Consecutive Tests". En: *J Mol Diagn*, 1-13.
52. Peterlongo, P.; Mitra, N.; Sánchez, A. et al. (2006): "Increased frequency of disease causing MYH mutations in colon cancer families". En: *Carcinogenesis*, 27(11): 2243-2249.
53. Lefevre, J.H.; Rodríguez, C.M.; Mourra, N. et al. (2006): "Implications of MYH in colorectal polyposis". En: *Annals of Surg*, 244(6): 874-880.
54. Lubbe, S.J.; Di Bernardo, M.C.; Chandler, I.P. et al. (2009): "Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation". En: *J Clin Oncol*, 27(24): 3975-3980.
55. Jenkins, M.A.; Croitoru, M.E.; Monga, N. et al. (2006): "Risk of colorectal cancer in monallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population based case family study". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 312-314.
56. Vasen, H.F.A.; Ghorbanoghli, Z.; Bourdeaut, F. et al. (2014): "Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair deficiency proposed by the European consortium 'Care for CMMRD'". En: *J Med Genet*, 51: 283-293.
57. Lucci-Cordisco, E.; Risio, M.; Venesio, T. et al. (2013): "The growing complexity of the intestinal polyposis". En: *M J Med Gent A*, 161A(11): 2777-2785.
58. Valle, L. (2014): "Genetic predisposition to colorectal cancer: where we stand and future perspectives". En: *World J Gastroenterol*, 20(29): 9828-9849.
59. Gammon, A.; Jasperson, K.; Kohlmann, W. et al. (2009): "Hamartomatous polyposis syndromes". En: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 23(2): 219-231.
60. Campos, F.G.; Figueiredo, M.N. y Real Martínez, C.A. (2015): "Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes". En: *World J Gastrointest Surg*, 7(3): 25-32.
61. Manfredi, M. (2010): "Hereditary Hamartomatous Polyposis Syndromes: Understanding the disease risk as children reach adulthood". En: *Gastroenterology and hepatology*, 6(23): 185-196.
62. Stojcev, Z.; Borun, P.; Hermann, J. et al. (2013): "Hamartomatous polyposis syndromes". En: *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 11: 4.
63. Cichy, W.; Klincewicz, Plawski, A. (2014): "Juvenile polypoid syndrome". En: *Arch Med Sci*, 10(3): 570-577.
64. Jelsig, A.M.; Qvist, N.; Brusgaard, K. et al. (2014): "Hamartomatous polyposis syndromes: A review". En: *Orphanet J Rare Dis*, 15(9):101.
65. NCCN (s/f): "Guidelines Genetic/Familial High Risk assessment: Colorectal". Disponible online en: <<https://www.nccn.org>>.
66. Cao, X.; Eu, K.W.; Kumarasinghe, M.P. et al. (2006): "Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genomewide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function". En: *J Med Genet*, 43: 13.
67. Giardello, F.M. y Hamilton, S.R. (1997): "Hereditary mixed polyposis syndrome: a zebra or a horse dressed in pinstripes". En: *Gastroenterology*, 112: 643-659.
68. Thomas, H.J.W.; Whitelaw, S.C.; Cottrell, S.E. et al. (1996): "Genetic mapping of the hereditary mixed polyposis syndrome to chromosome 6q". En: *Am J Hum Genet*, 58: 770-776.
69. Whitelaw, S.C.; Murday, V.A.; Tomlinson, I.P.N. et al. (1997): "Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome". En: *Gastroenterology*, 112: 327-334.
70. Bomparai, K.S.; Dekker, E.; Polak, M.M. et al. (2011): "A serrated colorectal cancer pathway predominates over the classic WNT pathway in patients with hyperplastic polyposis syndrome". En: *Am J Pathol*, 178(6): 2700-2706.
71. Horii, J.; Kato, J.; Nagasaka, T. et al. (2013): "Development of invasive colon cancer with microsatellite instability in a patient with hyperplastic polyposis syndrome". En: *Jpn J Clin Oncol*, 42(5): 451-454.
72. Orlawska, J. (2013): "Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations". En: *Gastrointestinal Endoscopy*, 77(6): 858-871.
73. Toyoshima, N.; Sakamoto, T.; Makazu, M. et al. (2015): "Prevalence of serrated polyposis syndrome and its association with synchronous advanced adenoma and lifestyle". En: *Molecular and Clinical Oncology*, 3: 69-72.
74. East, J.E.; Vieth, M. y Rex, D.K. (2015): "Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance". En: *Gut*, 64: 991-1000.
75. East, J.E.; Saunders, B.P. y Jass, J.R. (2008): "Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 25-46.
76. Edelstein, D.L.; Axilbund, J.E.; Hyland, K.M. et al. (2013): "Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia". En: *Gut*, 62(3): 404-408.
77. Rex, D.K.; Ahnen, D.J.; Baron, J.A. et al. (2012): "Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel". En: *Am J Gastroenterol*, 107990: 1315-1330.
78. Hawkins, N.J.; Gorman, P.; Tomlinson, I.P.M. (2000): "Colorectal Carcinomas Arising in the Hyperplastic Polyposis Syndrome Progress through the Chromosomal Instability Pathway". En: *AJP*, 157: 385-392.
79. Win, A.K.; Walters, R.J.; Buchanan, D.D. et al. (2012): "Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis". En: *AM J Gastroenterol*, 107(5): 770-778.
80. Boparai, K.S.; Reitsma, J.B.; Lemmens, V. et al. (2013): "Increase colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome". En: *Gut*, 59: 1222-1225.
81. Rosty, C.; Hewett, D.G.; Brown, I.S. et al. (2013): "Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis

- and clinical management". En: J Gastroenterol, 48: 287-302.
82. Hazewinkel, Y.; López-Cerón, M.; East, J.E. et al. (2013): "Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging". En: Gastrointestinal Endoscopic, 77(6): 916-924.
83. Guarinos, C.; Sánchez Fortun, C.; Rodríguez Soler, M. et al (2012): "Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical as-

- pects". En: World J Gastroenterol, 18(20): 2452-2461.
84. Roberts, A.; Nancarrow, D.; Clendenning, M. et al. (2011): "Linkage to chromosome 2q32.2-q33.3 in familial serrated neoplasia (Jass syndrome)". En: Fam Cancer, 10: 245-254.
85. Jasperson, K.W.; Kanth, P.; Kirchoff, A.C. et al. (2013): "Serrated polyposis: colonic phenotype extracolonic features and familial risk in a large cohort". En: Dis Colon Rectum, 56: 1211-1216.

## VIGILANCIA POST CIRUGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL CON INTENCIÓN CURATIVA

A pesar de un tratamiento óptimo, entre un 30% y un 50% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) desarrollará una recurrencia del tumor, y la mayoría de los recaídos morirá por la enfermedad. Aproximadamente, el 80% de las recurrencias se produce dentro de los tres años posteriores al tratamiento y un 95% dentro de los primeros 5 años.<sup>1,2</sup>

Después de 5 años la tasa de recurrencia es menor de 1,5% por año y después de los 10 años es menor a 0,5% por año. Por lo tanto, las recomendaciones de vigilancia están en gran medida circunscriptas a los primeros 5 años luego de la cirugía.

El seguimiento posterior a un tratamiento con intención curativa tiene como objetivos evaluar posibles complicaciones terapéuticas, descubrir recurrencias potencialmente curables y/o identificar tumores metacrónicos.

Existen muchas guías internacionales de práctica clínica con recomendaciones para la vigilancia de los pacientes después de un tratamiento curativo del CCR elaboradas en base a meta análisis y a estudios controlados y randomizados. Las guías principales publicadas son: la guía de National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer-Rectal Cancer),<sup>3</sup> las guías de Cancer Care Ontario (CCO),<sup>5</sup> avaladas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO, Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement),<sup>6</sup> la guía de European Society of Medical Oncology (ESMO, Clinical Practice Guidelines for Colon<sup>7</sup> and Rectal Cancer)<sup>8</sup> y, recientemente, la guía de American Society of Colon and Rectal Surgeons<sup>9</sup> (ASCRS, Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer).

Las medidas de vigilancia sólo deben aplicarse a los pacientes que puedan ser susceptibles de resección de

la recaída y que no tengan comorbilidades graves que impidan otra resección quirúrgica y/o una terapia sistémica.<sup>6-8</sup> Los pacientes que no sean candidatos para la cirugía o que no sean candidatos para una terapia sistémica, debido a comorbilidades graves, no deberían realizar vigilancia. Por lo tanto, cuando se recomienda vigilancia deben considerarse fuertemente las comorbilidades del paciente, su edad, el nivel de su actividad, sus preferencias y su posibilidad de cumplimiento del programa de seguimiento elegido.

Las herramientas actuales para la vigilancia incluyen una combinación de la historia clínica, el examen físico, el laboratorio, las imágenes y la endoscopia en esquemas que varían en función del estadio inicial de la enfermedad, la situación clínica del paciente y la localización del tumor primario (colon versus recto).

La *evaluación clínica* debe incluir el interrogatorio acerca de antecedentes clínicos y quirúrgicos y el examen físico, dado que los síntomas pueden ser el primer signo de recurrencia en pacientes con CCR. Sin embargo, menos del 7% de los pacientes con recurrencia sintomática tienen enfermedad resecable. Por otro lado, los pacientes que tienen o han tenido CCR, especialmente aquellos que son mayores, tienen un mayor riesgo de enfermedades generales y de otros tumores malignos. Por lo tanto, las visitas al consultorio clínico proporcionan una oportunidad para un control general de su salud y para la detección de otros tumores primarios.

La *determinación sérica de CEA* debe realizarse en el contexto de las otras medidas de vigilancia. El CEA, aislado, sin otro examen auxiliar, no produjo beneficios en estudios individuales y demostró reducción de mortalidad solo en un meta-análisis.<sup>10</sup>

Sin embargo, la elevación del CEA, a menudo, es el primer signo de recurrencia. Un resultado positivo puede adelantarse entre un mes y medio y seis meses a la detección clínica y/o instrumental de la recurrencia con otros métodos diagnósticos. El monitoreo del CEA resulta efectivo aun en pacientes sin elevación preoperatoria del marcador. No hay evidencia de otros parámetros de laboratorio que resulten útiles para el seguimiento.<sup>7,8</sup> Muchos grupos agregan al CEA la determinación de CA 19-9 sérico.

Si bien parece contribuir a detectar recaídas, no hay guías que recomienden su uso rutinario.

La *Tomografía Computada* (TC) es útil para monitorear la presencia de lesiones metastásicas potencialmente resecables, principalmente en el hígado y el pulmón, sitios frecuentes de recurrencia sistémica del CCR.<sup>11</sup> La *TC de abdomen* presenta mayor sensibilidad que la ecografía para la detección de metástasis hepáticas. La *TC de tórax* puede detectar recurrencia pulmonar (aproximadamente en el 20% de los pacientes constituye el primer sitio de recaída). Debe subrayarse que la resección de metástasis hepáticas o pulmonares determina una sobrevida de 25 a 50% a los 5 años, justificando fuertemente la detección temprana en esos órganos a través de programas de vigilancia adecuados. No hay datos a favor del seguimiento con Rx de tórax.<sup>7,8</sup>

La *Videocolonoscopia* (VCC) completa se recomienda antes del tratamiento quirúrgico curativo para identificar lesiones sincrónicas. Si por un tumor primario infranqueable o por otra causa no se pudiera hacer una VCC completa, esta debería realizarse dentro de los 3 a 6 meses posteriores a la cirugía. Ni la realización de esta VCC ni el cierre de una ostomía deberían postergar el comienzo del tratamiento adyuvante postoperatorio, en tiempo (entre 20 y 45 días después de la cirugía) si es que tal tratamiento corresponde.

La vigilancia con VCC se realiza principalmente para la identificación y la resección de pólipos metacrónicos y/o recurrencias intraluminales y/o segundos tumores primarios.

La tomografía por emisión de positrones (*PET/TC*) no se recomienda para la vigilancia de rutina.

La mayoría de las guías recomiendan la vigilancia, con las herramientas ya mencionadas, en los pacientes operados por CCR con enfermedad en estadios II y III y en pacientes seleccionados con CCR en estadio IV, sin evidencias de enfermedad después de un tratamiento con intención curativa. Las ventajas de un seguimiento más intensivo en estos pacientes se ha demostrado de forma prospectiva en varios estudios<sup>12-14</sup> y en 3 meta-análisis de estudios controlados y randomizados diseñados para comparar los programas de vigilancia de baja y alta intensidad.<sup>11,15-17</sup> Además, un informe de base poblacional indica que las tasas de resecabilidad y la sobrevida aumentaron en pacientes tratados por recurrencia local y metástasis a distancia del cáncer colorrectal, proporcionando de este modo un soporte para un seguimiento más intensivo post-tratamiento en estos pacientes.<sup>18</sup>

Persisten controversias sobre el papel de la vigilan-

cia en pacientes en estadio I. CCO<sup>5</sup> y ASCO<sup>6</sup> no recomiendan la vigilancia por la falta de datos basados en evidencia. En cambio, NCCN<sup>3,4</sup> y ASCRS<sup>9</sup> consideran que un programa de vigilancia menos intensivo es apropiado. Los posibles daños incluyen la excesiva exposición a la radiación ante la repetición de las tomografías y el estrés psicológico asociado con las visitas de vigilancia y el riesgo de resultados falsos positivos de los diferentes estudios. Hay subgrupos de pacientes con estadio I que pueden tener alto riesgo de recaída en los que podría justificarse un programa de seguimiento, quizá de baja intensidad: aquellos con cáncer de recto luego de una escisión local, aquellos con pólipos malignos de alto riesgo que no realizaron una cirugía radical y los pacientes sometidos a cirugía radical con invasión linfovascular, márgenes positivos, pobremente diferenciados y/o con tumores T2.

#### *Recomendaciones para el seguimiento de pacientes operados con intención curativa por un cáncer de colon:*

- Efectuar historia clínica y examen físico cada 3 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses hasta completar los 5 años de la cirugía.
- Determinar CEA en sangre cada 3-6 meses los primeros 2 años, luego cada 6-12 meses hasta completar los 5 años de la cirugía.
- Hacer TC tórax, abdomen y pelvis anualmente durante 3 años (ASCO6/CCO5) o 5 años (NCCN3, ASCRS9).
- Efectuar VCC al año de la cirugía y luego repetirla a los 3 años y, posteriormente, cada 5 años, excepto que se encuentren lesiones que indiquen adenoma avanzado (pólipo vellosos, pólipo mayor a 1 cm, displasia de alto grado). En este caso, se debe repetir en un año. En pacientes con cáncer de colon antes de los 50 años o en síndromes hereditarios, puede estar indicado realizar VCC más frecuentes (cada 12 a 24 meses).

#### *Recomendaciones para el seguimiento de pacientes operados con intención curativa por un cáncer de recto:*

- Efectuar historia clínica y examen físico cada 3 meses los primeros 2 años; luego, cada 6 hasta completar los 5 años de la cirugía.
- Determinar CEA en sangre cada 3-6 meses los primeros 2 años; luego, cada 6-12 meses hasta completar los 5 años de la cirugía.
- Hacer TC de tórax, abdomen y pelvis anual-

mente por 5 años. ASCO<sup>6</sup>/CCO<sup>5</sup> recomiendan TC abdominal y tórax anualmente durante 3 años. En los pacientes de alto riesgo, la TC pelvis se debe considerar cada 6 a 12 meses durante los primeros 2-3 años, luego anualmente hasta los 5 años de la cirugía.

- Efectuar VCC al año de la cirugía y luego repetirla a los 3 años y, posteriormente, cada 5 años, excepto que se encuentren lesiones que indiquen adenoma avanzado (pólipo vellosos, pólipo mayor a 1cm, displasia de alto grado). En este caso, se debe repetir en un año. En pacientes con cáncer de colon antes de los 50 años o en síndromes hereditarios, puede estar indicado realizar VCC más frecuentes (cada 12 a 24 meses).
- En pacientes resecados sin tratamiento RT/QT preoperatorio: rectosigmoideoscopia (RSC) cada 6 meses por 2 años. NCCN<sup>4</sup> recomienda RSC con EUS o RMN cada 3-6 meses durante los primeros 2 años, luego cada 6 meses durante 5 años (en los pacientes tratados con resección transanal solamente).

El seguimiento rutinario en CCR con CEA y TC de tórax, abdomen y pelvis no se recomienda pasados los 5 años del diagnóstico.

Las recomendaciones ante niveles elevados de CEA después de la resección, según recomendaciones de la NCCN, deben incluir examen físico, VCC, TC de tórax, abdomen y pelvis, y la consideración de PET/TC. Si los resultados de los estudios por imágenes, incluyendo PET, son normales ante un aumento del CEA, repetir la exploración con TC cada 3-4 meses hasta que se identifique la enfermedad o los niveles de CEA se estabilicen o disminuyan.

La vigilancia de los pacientes operados con intención curativa por un CCR incluye un programa de prevención secundaria (vacunas, medidas de prevención de otras enfermedades; detección temprana a través de tamizaje periódico para un segundo cáncer primario como cáncer de mama, cáncer de cuello uterino o cáncer de próstata).

La evidencia indica que ciertas medidas preventi-

vas relacionadas con el estilo de vida, dejar de fumar, mantener un índice de masa corporal saludable, practicar ejercicio regularmente, y ciertos hábitos dietéticos se asocian con mejores resultados en supervivencia y en calidad de vida.

Un estudio de pacientes en estadios I a III de cáncer colorrectal mostró una asociación entre el aumento de la actividad física y menores tasas de mortalidad específica por CCR y menor mortalidad global.<sup>19</sup> Además, una reciente revisión sistemática y un meta-análisis sugieren que la actividad física realizada antes o después del diagnóstico disminuye la mortalidad por CCR.<sup>20</sup> Se observaron resultados similares en otro reciente meta-análisis de estudios prospectivos.<sup>21</sup>

El mecanismo de los beneficios de la actividad física y de la dieta probablemente está relacionado con el peso corporal, dado que el exceso de peso es un factor de riesgo para el CCR, que es modificable a través de cambios del estilo de vida.<sup>22</sup> Análisis recientes confirman el aumento del riesgo de recurrencia y muerte en pacientes obesos.<sup>23</sup>

Dejar de fumar tiene un impacto clínico en estos pacientes, dado que continuar con el hábito después del diagnóstico de cáncer colorrectal se ha relacionado con una baja supervivencia.<sup>24</sup>

La evidencia de estudios observacionales sugiere que una dieta baja en grasas y alta en fibra puede tener un efecto protector contra la recurrencia y la progresión del CCR.<sup>22</sup> El vínculo entre las carnes rojas y procesadas y la mortalidad en los sobrevivientes de CCR ha sido apoyado por datos recientes: pacientes con alto consumo tuvieron un mayor riesgo de mortalidad específica por CCR que aquellos con una ingesta baja (RR, 1.79; IC del 95%, 1.11-2.89).<sup>25</sup>

También hay alguna evidencia de que una mayor ingesta de productos lácteos puede estar asociada con un menor riesgo de muerte en pacientes con estadios I, II o III de CCR.<sup>26</sup>

Otras intervenciones, incluyendo la administración de vitamina D, el uso regular de aspirina o un inhibidor de la ciclooxigenasa, requieren más estudios para obtener una evidencia que justifique su uso rutinario para la prevención secundaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sargent, D.J.; Patiyil, S.; Yothers, G. et al. (2007): "End points for colon cancer adjuvant trials: Observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group". En: *J Clin Oncol*, 25: 4569-4574.
2. Seo, S.I.; Lim, S.B.; Yoon, Y.S. et al. (2013): "Comparison of recurrence patterns between ≤5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients". En: *J Surg Oncol.*, 108(1): 9-13.
3. NCCN (s/f): "Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer. Version 1.2016". Disponible online en: <<http://www.nccn.org>>.
4. NCCN (s/f): "Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer. Version 1.2016". Disponible online en: <<http://www.nccn.org>>.
5. Earle, C.; Annis, R.; Sussman, J. et al. (s/f): "Follow-up care, surveil-

- lance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer". Disponible online en: <<https://cancercares.on.ca>>.
6. Meyerhardt, J.A.; Mangu, P.B.; Flynn, P.J. et al. (2013): "American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement". En: *J Clin Oncol.*, 31: 4465-4470.
  7. Schmoll, H.J.; Van Cutsem, E.; Stein, A. et al. (2012): "ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making". En: *Ann Oncol.*, 23(10): 2479-2516.
  8. Glimelius, B.; Tiret, E.; Cervantes, A. y Arnold, D. (2013): "Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". En: *Ann Oncol.* 24 Suppl 6: 81-88.
  9. Steele, S.R.; Chang, G.J.; Hendren, S. et al. (2015): "Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons". En: *Dis Colon Rectum.*, 58(8): 713-725.
  10. Chau, I.; Allen, M.J.; Cunningham, D. et al. (2004): "The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer". En: *J Clin Oncol.*, 22: 1420-1429.
  11. Desch, C.E.; Benson, A.B.; Somerfield, M.R. et al. (2005): "American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline". En: *J Clin Oncol.*, 23: 8512-8519.
  12. Pietra, N.; Sarli, L.; Costi, R.; Ouchemi, C. et al. (1998): "Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer". En: *Dis Colon Rectum.*, 41: 1127-1133.
  13. Rodríguez-Moranta, F.; Saló, J.; Arcusa, A. et al. (2006): "Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial". En: *J Clin Oncol.*, 24: 386-393.
  14. Secco, G.B.; Fardelli, R.; Gianquinto, D. et al. (2002): "Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial". En: *Eur J Surg Oncol.*, 28: 418-423
  15. Jeffery, M.; Hickey, B.E.; Hider, P.N. (2007): "Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer". En: *Cochrane Database Syst Rev.*, 24(1): CD002200.
  16. Figueredo, A.; Rumble, R.B.; Maroun, J. et al. (2003): "Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline". En: *BMC Cancer*, 3: 26.
  17. Renehan, A.G.; Egger, M.; Saunders, M.P. y O'Dwyer, S.T. (2002): "Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials". En: *BMJ.* 324(7341): 813.
  18. Guyot, F.; Faivre, J.; Manfredi, S. et al. (2005): "Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer". En: *Ann Oncol.*, 16(5): 756-761.
  19. Meyerhardt, J.A.; Giovannucci, E.L.; Ogino, S. et al. (2009): "Physical activity and male colorectal cancer survival". En: *Arch Intern Med.*, 169(22): 2102-2108.
  20. Schmid, D. y Leitzmann, M.F. (2014): "Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis". En: *Ann Oncol.*, 25(7): 1293-1311.
  21. Je, Y.; Jeon, J.Y.; Giovannucci, E.L. y Meyerhardt, J.A. (2013): "Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies". En: *Int J Cancer*, 133(8): 1905-1913.
  22. Davies, N.J.; Bateup, L. y Thomas, R. (2011): "The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature". En: *Br J Cancer*, 105 Suppl 1:S52-73.
  23. Sinicrope, F.A.; Foster, N.R.; Sargent, D.J. et al. (2010): "Obesity Is an Independent Prognostic Variable in Colon Cancer Survivors". En: *Clin Cancer Res*, 16(6): 1884-1893.
  24. Walter, V.; Jansen, L.; Hoffmeister, M. y Brenner, H. (2014): "Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis". En: *Ann Oncol.*, 25(8): 1517-1525.
  25. McCullough, M.L.; Gapstur, S.M.; Shah, R. et al. (2013): "Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors". En: *J Clin Oncol.*, 31(22): 2773-2782.
  26. Yang, B.; McCullough, M.L.; Gapstur, S.M. et al. (2014): "Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort". En: *J Clin Oncol.*, 32(22): 2335-2343.

## VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan un mayor riesgo de cáncer colorrectal que la población general. Es importante resaltar que los enfermos con colitis ulcerosa (CU) poseen un riesgo similar al que tienen los portadores de la enfermedad de Crohn (EC), considerando una duración y una extensión del compromiso colónico similares.

La vigilancia colonoscópica en pacientes con EII tiene como objetivo detectar una lesión pre neoplásica, prevenir la potencial progresión al cáncer de colon e identificar un cáncer invasor en estadio curable.

Existen diferentes publicaciones con recomendaciones sobre vigilancia de cáncer colorrectal en este

grupo de pacientes, con diferentes diseños y resultados controvertidos. En el año 2004, la agrupación Crohn's and Colitis Foundation of America organizó una convención sobre "Cáncer de colon en Enfermedad inflamatoria intestinal", donde un grupo de expertos internacionales efectuó una redefinición de las recomendaciones para pesquisa y vigilancia del cáncer colorrectal que se habían efectuado en el año 2000 que fue posteriormente publicada.<sup>1</sup>

### Factores de riesgo a tener en cuenta en el diseño de un programa de vigilancia en EII

El tiempo de evolución y la extensión de la lesión colónica son las variables demostradas en diferentes estudios como factores de riesgo independiente.

Según un meta-análisis de Eaden y colaboradores,<sup>2</sup> la prevalencia global del cáncer colorrectal en

la colitis ulcerosa es del 3,7%. El riesgo de desarrollar cáncer de colon en los pacientes con colitis ulcerosa está estimado en un 2% a los 10 años de evolución de la enfermedad, en un 8% a los 20 años y en un 18% a los 30 años. Ransohoff<sup>3</sup> estimó un riesgo anual de 0,5 a 1% a partir de los 8 a 10 años de evolución.

Diferentes autores reportaron un incremento anual constante desde los 15 años de enfermedad; observándose la mayor parte de los cánceres en las pancolitis, con una prevalencia del 5,4%.<sup>2</sup>

El riesgo de cáncer en las proctitis no se ve incrementado, mientras que en las colitis izquierdas es intermedio, observándose 5 a 10 años después de la colitis extensa.<sup>1,4</sup> Hay distintas metodologías para definir la extensión. En un estudio donde se evaluó la extensión mediante colon por enema y colonoscopia evidenció en la proctitis un riesgo de 1,7 (IC 95%: 0,8-3,2); en la colitis izquierda de 2,8 (IC 95%: 1,6-4,4) y en la pancolitis de 14,8 (IC 95%: 11,4-18,9).<sup>5</sup> Debido a estos hallazgos, se recomendó el inicio de la vigilancia a los 8-10 años en la enfermedad extensa y a los 15-20 años en la izquierda.<sup>6,7</sup>

Existen discrepancias según la forma de clasificación de la extensión, por criterios endoscópicos o histológicos (desacuerdo: del 22% al diagnóstico y del 40% a los 4 años).<sup>8</sup> En la pancolitis la discordancia es menor, no obstante un 13% de los casos se clasificaría como colitis extensa sólo por la histología; inversamente, un 37% de pacientes tenían histología normal en áreas con sospecha endoscópica de lesión.<sup>9</sup>

Una revisión realizada en piezas quirúrgicas detectó displasia y cáncer en áreas de colitis microscópicas, localizadas proximalmente al segmento comprometido macroscópicamente.

### Colangitis esclerosante primaria

Diferentes estudios reportaron un mayor riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa asociada a colangitis esclerosante primaria con respecto a aquellos con colitis ulcerosa sin dicha asociación.<sup>11, 12</sup> Un estudio reportó un riesgo acumulativo absoluto del cáncer o displasia en la colangitis esclerosante primaria asociada a colitis ulcerosa del 9% después de 10 años, 31% después de 20 años y 50% después de 25 años de enfermedad colónica.<sup>12</sup>

En el Hospital de Gastroenterología de Buenos

Aires se realizó un estudio de pacientes con colitis ulcerosa con y sin colangitis esclerosante primaria asociada, detectando un mayor riesgo para cáncer colorrectal en dicha asociación (OR: 24,6; IC 95%: 2,9-205,4).<sup>13</sup>

Una publicación de la Mayo Clinic llevada a cabo por Loftus y cols.<sup>14,15</sup> no observó mayor riesgo de cáncer en este grupo de pacientes en comparación con el resto de las colitis ulcerosas, aunque describen una prevalencia aumentada en los pacientes trasplantados por el mismo diagnóstico. Las normativas de vigilancia actuales establecen recomendaciones especiales para este subgrupo de pacientes, que se incluyen en un grupo de alto riesgo para desarrollar un cáncer colorrectal.

### Historia familiar de cáncer colorrectal

Existen reportes de un aumento del riesgo en estos casos, habiéndose estimado en algunos estudios un riesgo duplicado si existe una antecedente familiar de primer grado y de nueve veces más si este familiar es menor de 50 años.<sup>16,17</sup> Este dato debería documentarse para mejorar la información y actuar basándose en el criterio clínico.

### Grado de actividad endoscópica e histológica

Si bien está reportada la correlación entre displasia y severidad endoscópica-histológica, debe tenerse en cuenta que aquella puede también aparecer en pacientes con enfermedad quiescente. La interpretación histológica es más sencilla cuando la enfermedad está en remisión, ya que algunos rasgos histológicos de la enfermedad activa pueden ser confundidos con displasia.

En líneas generales, la actividad de la enfermedad puede generar incertidumbre en pocos casos y la confiabilidad de la interpretación está en relación con la experiencia del patólogo. Ello implica que, en el caso de enfermedad activa, no se justifica diferir los estudios demasiado tiempo alterando el programa de vigilancia con el fin de incrementar la exactitud diagnóstica. No obstante, si la demora no es significativa, es aceptable intentar previamente un tratamiento para reducir la inflamación.

### Otros factores predisponentes

El inicio de la enfermedad a edad temprana, la presentación clínica crónica continua y el persistente proceso inflamatorio se describen como factores predisponentes para un mayor riesgo de cáncer.<sup>1,4,18</sup>

Sin embargo, debido a las controversias existentes, estos aspectos no modifican las recomendaciones de vigilancia establecidas.<sup>19,20</sup>

### Agentes farmacológicos para la prevención del cáncer colorrectal en la EII.

La quimioprevención representa un interesante y promisorio abordaje para intervenir tempranamente en la secuencia carcinogénica, antes del desarrollo de displasia o carcinoma, evitando la necesidad de la colectomía. El agente ideal para la quimioprevención debería tener un mecanismo de acción bien comprendido, ser seguro, efectivo y aceptado por los pacientes.

Diferentes estudios han descripto el rol de los aminosalicilatos en la quimioprevención. En el estudio caso-control llevado a cabo por Eaden y col.,<sup>21</sup> el uso de aminosalicilatos a dosis de 1,2 g/d o mayor estuvo asociado con una reducción del 75% de riesgo de cáncer, aunque el papel protector de esta droga no ha sido universalmente reportado.

Un meta-análisis sobre el uso de 5-asa y el riesgo de displasia o cáncer fue realizado por Velayos y col.<sup>22</sup> incluyendo 1.932 pacientes, con 334 casos de CCR y 140 casos de displasia. El resultado de su análisis reveló un OR 0,51 (CI 95%: 0,38-0,69) para el desarrollo de displasia o cáncer entre los pacientes con EII que usaban regularmente aminosalicilatos.

El estudio de cohorte Cesame "Cancers et sur-risque associé aux maladies inflammatoires chroniques intestinales en France"<sup>23</sup> confirmó el papel preventivo del 5-asa en la colitis ulcerosa, en un estudio de 19.486 pacientes con EII, de los cuales el 40% eran colitis ulcerosas o EII no clasificada. El mencionado estudio francés no demostró el mismo efecto preventivo para la azatioprina. Tampoco se detectó en estudios previos que la azatioprina pueda incrementar el riesgo de cáncer.<sup>24</sup>

Un meta-análisis sobre tiopurinas y riesgo de cáncer colorrectal no observó efecto protector significativo de neoplasia colorrectal en EII.<sup>25</sup> Sin embargo, existen publicaciones que reportan un rol protector de la Azatioprina.<sup>26</sup> Debido a estas controversias, se requieren más estudios que confirmen estas observaciones.

El ácido fólico ha mostrado un efecto protector en el CCR. Este hallazgo, sumado a la observación de que muchos pacientes con EII pueden tener déficit de folatos, fue lo que motivó el interés de examinar

su rol en la quimioprevención. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, se observó una tendencia hacia un efecto protector del ácido fólico. Hay algunas evidencias que podría disminuir el riesgo de cáncer, pero no son categóricas, y los factores como el tiempo de tratamiento y dosis no son equiparables entre los estudios.<sup>27,28</sup>

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) fue evaluado en pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria, en los que se observó una disminución del riesgo de cáncer de colon.<sup>29,30</sup>

### Procedimientos endoscópicos para la pesquisa y vigilancia en la EII

#### Conceptos generales de pesquisa/vigilancia

- Primer examen (pesquisa): se define como el primer examen colonoscópico en paciente con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, con el objetivo de detectar displasia o cáncer colorrectal.
- Exámenes de vigilancia: colonoscopias subsiguientes realizadas periódicamente con el mismo propósito.<sup>1</sup>

**Concepto de Displasia:** se define como cambios neoplásicos inequívocos de la mucosa intestinal.

La displasia puede ser un marcador de que el cáncer está presente o está próximo en un futuro cercano. Éste es el motivo de su búsqueda mediante el seguimiento colonoscópico.<sup>31,32</sup>

**Clasificación histológica e interpretación:** se la clasifica en negativa, indefinida y positiva; esta última, subclasificada en alto grado y bajo grado.<sup>32</sup> La indefinida puede optativamente sub clasificarse en probablemente positiva, probablemente negativa o desconocida. La displasia de bajo grado presenta cambios nucleares confinados en la porción basal de las criptas; en la displasia de alto grado tales cambios son más prominentes y se extienden a la superficie.<sup>32</sup>

El proceso inflamatorio puede ocasionalmente provocar cambios epiteliales que simulan displasia; por tal motivo, los estudios para la detección de la displasia deberían realizarse en los períodos de quiescencia.<sup>7,32</sup>

La presencia de un cáncer colorrectal en la pieza quirúrgica se asocia a displasia en el 90% de los casos. La detección de displasia de alto grado en mucosa plana observada en la colonoscopia de pesquisa

se asocia con cáncer sincrónico en la pieza quirúrgica en el 42 al 67% de los casos. Si la detección es durante la vigilancia, la prevalencia de malignidad es del 32%.<sup>33,34</sup>

El hallazgo de una displasia requiere la confirmación de por al menos otro patólogo experto, ya que existe un grado considerable de variación interobservador. Por lo general, hay un mayor acuerdo en la displasia negativa y la displasia de alto grado, con mayor dificultad para discriminar entre displasia de alto y de bajo grado.<sup>35,36</sup>

Existen datos contradictorios respecto a la historia natural de la displasia de bajo grado. Bernstein<sup>34</sup> reporta una transformación en displasia de alto grado o displasia asociada a lesión o masa (DALM) en el 29% de los casos, con una evolución a cáncer en el 8,1%, y que un 16% se negativiza. La experiencia del Hospital St. Marks de Londres<sup>37</sup> demostró que la displasia de bajo grado en el 54% era predictiva de displasia de alto grado o cáncer en 5 años, experiencia equiparable a la descrita por Ullman y col.,<sup>38</sup> que observaron tal evolución en el 53% en el mismo período, encontrándose un cáncer estadio 1 en un 18% de los pacientes colectomizados dentro de los 6 meses de la detección de la displasia de bajo grado, y estadio 2-3 en un 20% en los que se negaron a la vigilancia. Estos datos difieren con los estudios de Befrits y col.<sup>39</sup> y de Lim y col.,<sup>40</sup> que observa porcentajes de 3% y 10% de progresión a displasia de alto grado o DALM y displasia de alto grado o cáncer respectivamente a 10 años.

La displasia de cualquier grado asociada a lesión o masa (DALM) ha sido tradicionalmente considerada indicación de cirugía. En la actualidad, se acepta que no todos los tipos de displasia polipoide en pacientes con colitis ulcerosa tienen el mismo significado:

- Displasia en un “pólipo adenoma-like”: es factible de resear con polipectomía, estrechando la vigilancia.<sup>41,42</sup>
- Displasia de cualquier tipo en un pólipo no reseable endoscópicamente: es indicación quirúrgica.<sup>1</sup>
- Displasia en mucosa plana: su manejo dependerá de la clasificación histológica. La displasia de alto grado, de confirmarse con un nuevo examen, es indicación de colectomía ya que su hallazgo se asocia con la presencia de un cáncer en el 30-40% de los casos.

## Recomendaciones de vigilancia en la colitis ulcerosa

La colonoscopia de pesquisa para descartar displasia o cáncer de colon se recomienda efectuarla 8 a 10 años luego del inicio de los síntomas compatibles con colitis ulcerosa. La enfermedad se clasifica en extensa (mayor al ángulo esplénico), izquierda (no sobrepasa el ángulo esplénico con compromiso al menos histológico mayor o igual a 35 cm), distal o proctosigmoiditis (recto con o sin lesión en sigmoides).<sup>1</sup> La extensión se define por endoscopia e histología, eligiendo el método que demuestre el compromiso más extenso. La misma puede cambiar con el tiempo, por esto se debe continuar con la estrategia de vigilancia basada en la máxima extensión documentada.

### Recomendaciones anteriores:

El intervalo de 2 años entre las colonoscopias de vigilancia está basado en el tiempo reportado para desarrollo de un cáncer después de una colonoscopia.<sup>37,40</sup> A partir de los 20 años de evolución, se recomienda realizar vigilancia cada 1 a 2 años, debido al incremento en el riesgo de cáncer de colon.<sup>41</sup>

Los pacientes con CEP deben ser seguidos con colonoscopias anuales.

Otros factores de riesgo –como historia familiar de cáncer colorrectal, pólipos inflamatorios, estenosis y una actividad persistente– pueden requerir intervalos de vigilancia más cortos.

Los pacientes con proctosigmoiditis, por tener mínimo o ningún riesgo de cáncer asociado, deben manejarse con las recomendaciones de prevención de cáncer colorrectal similares a la población general. En algunos pacientes se observa la presencia de un parche cecal eritematoso con inflamación microscópica, pero de acuerdo a las evidencias disponibles no se debe alterar esta recomendación.

Las guías británicas para pesquisa de cáncer de colon en EII, publicadas en 2010,<sup>43</sup> recomiendan comenzar la vigilancia 10 años después del inicio de los síntomas. Clasifica el riesgo de desarrollar cáncer de colon en bajo, medio y alto.

### Bajo riesgo:

- Colitis ulcerosa extensa en remisión.
- Enfermedad de Crohn extensa en remisión.
- CU izquierda con inflamación o EC con afectación menor al 50% de la superficie.

Riesgo intermedio:

- CU o EC extensa con actividad endoscópica o histológica leve.
- Pólipos post inflamatorios.
- Historia de cáncer de colon en familiar de 1° grado mayor de 50 años.

Riesgo alto:

- CU o colitis de Crohn con actividad endoscópica/histológica moderada a severa.
- CEP (aún después del trasplante).
- Estenosis de colon en los últimos 5 años.
- Displasia de cualquier grado en los últimos 5 años.
- Historia de cáncer de colon en familiar de 1° grado menor de 50 años.

La vigilancia propuesta en el grupo de bajo riesgo es colonoscopia cada 5 años; en el de riesgo intermedio, es colonoscopia cada 3 años; y en el de riesgo alto, la indicación es colonoscopia anual.

Respecto de la vigilancia en los pacientes colectomizados con reservorio ileal, las recomendaciones en estas guías clasifican a los pacientes en alto y bajo riesgo. Pacientes de alto riesgo serían aquellos con displasia rectal previa, displasia o cáncer de colon en la cirugía, CEP o mucosa tipo C en el pouch (atrofia severa). La vigilancia endoscópica debe ser anual. En los pacientes de bajo riesgo (aquellos donde no existe ninguna situación anteriormente descrita) la evaluación es cada 5 años.

### **Recomendaciones actuales**

La vigilancia mediante biopsias escalonadas como estándar fue establecido previo a la aparición y disponibilidad de endoscopios de alta resolución y nuevas técnicas de inspección de la mucosa. Rubin y col.<sup>44</sup> estimaron en el año 1992 que para obtener un porcentaje adecuado de detección de lesiones displásicas en mucosa plana, debían obtenerse entre 33 y 64 biopsias aleatorias en la colonoscopia, sin embargo, en la actualidad se conoce que con este número de biopsias, el porcentaje de mucosa evaluado es muy bajo. En una encuesta realizada en EEUU a 300 profesionales, aproximadamente el 50% de los gastroenterólogos cumple con este número de biopsias. La tasa de detección de displasia mediante este método es baja, estimada en 0,2%. Si la búsqueda de displasia es mediante biopsias dirigidas la tasa de detección aumenta a 23%.<sup>45</sup> Es re-

conocido el hecho de que la mayoría de las lesiones displásicas son visibles para la endoscopia.<sup>46</sup>

Es importante destacar que el uso de las nomenclaturas DALM (traducido como lesión o masa asociada a displasia), lesiones tipo adenoma o no adenomatosas actualmente se ha abandonado. Actualmente se utiliza la nomenclatura propuesta por el consenso internacional SCENIC<sup>47</sup> para informar los hallazgos durante la vigilancia colonoscópica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, modificada de la clasificación de París<sup>48</sup> (tabla 40).

Si bien existe acuerdo entre expertos que los pacientes con EII deben ser sometidos a vigilancia, la implementación y la metodología de ella es motivo de desacuerdo, lo cual se refleja en la diferencia de las recomendaciones entre las distintas guías que existen hasta la fecha.

### **Recomendaciones internacionales de pesquisa del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal**

- Declaración de posición médica en el diagnóstico y manejo de neoplasias colorrectales en EII. Asociación Americana de Gastroenterología, AGA 2010.<sup>49</sup>
  - La técnica de vigilancia colonoscópica en pacientes con EII debe incluir biopsias extensas de todos los segmentos anatómicos de la mucosa colorrectal.
  - Aunque no hay datos adecuados disponibles para recomendar un intervalo de vigilancia óptimo, se sugieren intervalos de 1 a 3 años.
  - La inspección cuidadosa de la mucosa junto a un número suficiente de biopsias deberían obtenerse de todos los segmentos anatómicos del colon.
- Consenso Europeo basado en evidencia para endoscopia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ECCO, 2013.<sup>50</sup>

La vigilancia debe realizarse en todos los pacientes excepto en aquellos con proctitis o colitis de Crohn comprometiendo sólo un segmento colónico. Al no existir evidencia clara de los intervalos de vigilancia, intervalos individualizados basados en la estratificación de riesgo se recomiendan:

- **Alto riesgo** definido como estenosis o displasia detectada en los últimos cinco años, colangitis esclerosante primaria, colitis extensa con inflamación acti-

TABLA 40: TERMINOLOGÍA PARA DESCRIBIR LAS LESIONES HALLADAS EN LA COLONOSCOPIA DE VIGILANCIA EN LA EII (CONSENSO SCENIC).<sup>47</sup>

| Término general     | Descripción general      | Definición   |
|---------------------|--------------------------|--|
| Displasia visible   |                          | Displasia identificada en biopsias dirigidas de una lesión visualizada en colonoscopia   |
| Polipoidea          |                          | Lesión que protruye de la mucosa a la luz intestinal $\geq 2,5$ mm.                      |
|                     | Pedunculada              | Lesión unida a la mucosa por un tallo  |
|                     | Sésil                    | Lesión donde su base completa está contigua con la mucosa (carece de pedículo)           |
| No polipoidea       |                          | Lesión con protrusión mínima ( $< 2,5$ mm.) o nula sobre la mucosa                       |
|                     | Superficialmente elevada | Lesión que protruye hasta 2,5 mm. sobre la mucosa  |
|                     | Plana                    | Lesión que no protruye sobre la mucosa   |
|                     | Deprimida                | Lesión con al menos una parte deprimida por debajo del nivel de la mucosa                |
| Descripción general |                          |  |
| Ulcerada            |                          | Ulceración dentro de la lesión (base de aspecto fibrinoso en profundidad)                |
| Bordes              |                          |  |
|                     | Distinguible             | Lesión con bordes discretos que pueden distinguirse de la mucosa subyacente              |
|                     | Indistinguible           | Lesión con bordes difusos que no pueden distinguirse de la mucosa                        |
| Displasia invisible |                          | Displasia identificada en biopsias al azar de la mucosa del colon sin una lesión visible |

va severa o historia familiar de CCR en un familiar de primer grado antes de los 50 años: colonoscopia anual.

- **Riesgo intermedio** definido como colitis extensa con inflamación activa leve a moderada, presencia de pseudopólipos o historia familiar de CCR en familiar de primer grado mayor de 50 años: colonoscopia cada 2 a 3 años.
- **Pacientes que no cumplan criterios de riesgo alto ni intermedio:** colonoscopia cada 5 años.

La vigilancia colonoscópica debe ser efectuada por cromoendoscopia pancolónica con azul de metileno o índigo carmín, con biopsias dirigidas de cualquier lesión visible. Si no existe la experiencia apropiada en cromoendoscopia, se deben realizar biopsias escalonadas (4 cada 10 cm.); sin embargo, esto es inferior a la cromoendoscopia en la detección de lesiones neoplásicas.

- Posición del Consenso Internacional SCENIC para vigilancia y manejo de la displasia en EII, Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), 2015.<sup>47</sup>

**Declaración 1:** Cuando se realice vigilancia con colonos-

copio de luz blanca, se recomienda alta definición por sobre definición estándar.

**Declaración 2:** Cuando se realice vigilancia con colonoscopia de definición estándar, se recomienda cromoendoscopia por sobre colonoscopia con luz blanca.

**Declaración 3:** Cuando se realice vigilancia con colonoscopia de alta definición, se recomienda cromoendoscopia por sobre colonoscopia con luz blanca.

Vemos entonces que las guías de la AGA recomiendan una vigilancia uniforme en intervalos y basada en biopsias escalonadas, versus las guías europeas que recomiendan intervalos según estratificación de riesgo y como primera opción el uso de cromoendoscopia y biopsias dirigidas. Se puede ver, como, en las últimas guías disponibles (ASGE), ya se recomienda en forma definitiva el uso de cromoendoscopia por sobre cualquier otra técnica.

### Manejo de hallazgos anormales en la vigilancia de la colitis ulcerosa

Cualquier examen con al menos una biopsia categorizada como “indefinida para displasia”, “displa-

sia de bajo grado”, “displasia de alto grado”, o “adenocarcinoma” es considerado un hallazgo anormal.

La decisión de la colectomía debe ser evaluada basándose en la eficiencia de la vigilancia realizada, involucrando la calidad de la preparación, la suficiencia de las biopsias, y la presencia o ausencia de inflamación activa, que ocasionalmente puede dificultar la interpretación de las biopsias. En los últimos años se ha aceptado que el manejo de la displasia polipoide difiere de la displasia en mucosa plana, siendo importante el concepto de factibilidad de resección.

### *Presencia de displasia*

Displasia de bajo grado en mucosa plana: en primer lugar, se requiere la revisión por un patólogo experto en estas enfermedades.

Debido a la variabilidad de los datos de los estudios, el manejo es controvertido. El hallazgo de la displasia durante la vigilancia no representa el mismo riesgo de progresión a displasia de alto grado o cáncer que cuando se presenta en el examen de pesquisa.<sup>34,51</sup> El riesgo de progresión a displasia de alto grado o cáncer a 5 años varía de estudios con valores superiores al 50% versus otros con una presentación infrecuente.<sup>37,40</sup> En pacientes con displasia de bajo grado, puede estar presente un cáncer no reconocido en el 20% de los pacientes que son sometidos a cirugía a corto plazo.<sup>34,38</sup> Por consiguiente, las opciones deben discutirse con los pacientes, ofreciéndoles una colectomía profiláctica, por la posibilidad de un adenocarcinoma sincrónico, pero también informando las posibles complicaciones de la proctocolectomía restaurativa.

Cuando la displasia bajo grado es multifocal (2 o más biopsias de un mismo examen de vigilancia) o repetitiva (2 o más exámenes con al menos un foco de displasia de bajo grado) tiene indicación de colectomía total profiláctica.<sup>38</sup>

Si la elección ante la displasia de bajo grado es continuar con la vigilancia, se recomienda repetir la colonoscopia en 3 meses (máximo 6 meses) con suficiente toma de biopsias, independientemente de la uni o multifocalidad de la displasia de bajo grado en mucosa plana. Si este examen resulta negativo para displasia, lo aconsejable es continuar con estudios frecuentes (cada 6 meses) y un adecuado muestreo histológico.<sup>38,51</sup>

Si el diagnóstico es el de displasia indefinida en mucosa plana, es necesaria la revisión por un pató-

logo experto y, de ser ratificado el diagnóstico, se requiere una nueva colonoscopia en 3 a 6 meses.

La displasia de alto grado en mucosa plana deberá ser confirmada por un patólogo experto. En caso de ratificarse el diagnóstico, la conducta es la realización de una proctocolectomía, dada la elevada proporción de adenocarcinomas sincrónicos y metacrónicos.<sup>34,37</sup>

### *Lesiones elevadas (pólipos) con displasia*

Con respecto a las lesiones polipoideas dentro de las áreas de colitis, si es factible se debe efectuar polipectomía y tomar 4 biopsias de la mucosa adyacente a la misma y enviarlas para su estudio en forma separada.<sup>41,42</sup> Si la polipectomía es completa y las biopsias adyacentes negativas para displasia, se requiere un nuevo examen en 6 meses. Si éste es negativo, puede continuarse con la vigilancia de rutina.

Si la lesión polipoide no es resecable endoscópicamente, o si la mucosa circundante presenta algún grado de displasia, está indicada una proctocolectomía por el riesgo aumentado de cáncer colorrectal sincrónico.

La alternativa de realizar una colectomía segmentaria no se ha evaluado en la literatura y debe limitarse a pacientes con un riesgo aumentado para la colectomía.

Los pólipos encontrados en áreas del colon libres de enfermedad, pueden manejarse según las recomendaciones de los adenomas esporádicos.<sup>52</sup>

### **Recomendaciones para pacientes con colitis de Crohn**

En los pacientes con EC con compromiso sólo del intestino delgado, las recomendaciones para la prevención del cáncer de colon son las mismas que para la población general.<sup>52</sup>

En los enfermos con colitis de Crohn, el riesgo es similar a la colitis ulcerosa con la misma extensión de compromiso colónico y tiempo de evolución.<sup>53</sup>

Se conoce poco sobre quimioprevención.<sup>54</sup>

### *Recomendaciones para la vigilancia en pacientes con EC*

El comienzo de la vigilancia endoscópica aconsejado es 8 a 10 años después del inicio de los síntomas.

Arbitrariamente está indicada la vigilancia a pacientes que tienen comprometido más de la tercera

parte del colon al examen endoscópico (no se consensuó por el compromiso histológico del colon).<sup>54</sup>

En la colangitis esclerosante primaria asociada la recomendación es de colonoscopia anual, debido al aumento del riesgo de cáncer colorrectal.

Otros factores de riesgo, como historia familiar de cáncer, debut temprano de la enfermedad, grado de actividad endoscópica e histológica, se toman en consideración en algunas guías para modificar las recomendaciones de vigilancia.

En el caso de displasia o cáncer en una enfermedad segmentaria, no hay sustento bibliográfico para decidir el tipo de cirugía, una resección segmentaria o una proctocolectomía.

La eficiencia de un programa de vigilancia depende de varios factores, como son: la selección de los pacientes, la práctica colonoscópica, la preparación del colon, el manejo de las biopsias y la comunicación entre los clínicos, patólogos y endoscopistas ante hallazgos histológicos anormales.

Se recomienda la conveniencia de efectuar los exámenes de pesquisa o de vigilancia en períodos de inactividad de la enfermedad, ya que en algunos casos puede dificultar la interpretación histológica.

La práctica colonoscópica y el manejo de las muestras son similares a los de la colitis ulcerosa.

## Manejo de situaciones clínicas especiales

### *Pólipos post inflamatorios:*

Presentan diferentes formas y tamaño; se puede encontrar desde una única lesión hasta múltiples lesiones en forma de manto. Su historia natural no está bien documentada en cuanto a la posibilidad de evolución a displasia o cáncer, no obstante, en la actualidad se reconoce su asociación con mayor riesgo de cáncer (OR 2,4). La vigilancia colonoscópica debe efectuarse a intervalos cortos o en algunos casos puede evaluarse la polipectomía endoscópica o bien la colectomía en el caso de que la vigilancia no sea factible con seguridad.

### *Estenosis en la colitis ulcerosa:*

Una estenosis en la colitis ulcerosa es indicación firme de colectomía, debido al porcentaje elevado de asociación de un carcinoma subyacente.<sup>55,56</sup> Puede intentarse trasponer la estenosis con el colonoscopia pediátrico tomando múltiples biopsias e, incluso, realizar un cepillado para citología en el sitio de la estenosis. Aun cuando estas muestras sean negativas para cáncer o displasia, el paciente tiene una

probabilidad muy alta de presentar un cáncer, por lo que debe repetirse la colonoscopia en 3 a 4 meses. Puede evaluarse complementariamente realizar una tomografía computada. Siempre esta situación debe poner en consideración el diagnóstico de enfermedad de Crohn en lugar de colitis ulcerosa.

### *Estenosis en la colitis de Crohn*

Si la estenosis es franqueable con el colonoscopia, lo aconsejable es reevaluar la misma mediante una nueva endoscopia al año. Si no es posible, puede intentarse con un equipo pediátrico, de lo contrario se debe evaluar el colon proximal con un colon por enema doble contraste o una tomografía computada. En los pacientes con enfermedad de 20 años de evolución, la posibilidad de un cáncer colorrectal concomitante asciende al 12%, por lo que debe considerarse la cirugía (colectomía total o resección segmentaria) sobre todo si es imposible evaluar el colon proximal a la estenosis.<sup>54</sup> Es aconsejable derivar a un centro especializado. La dilatación endoscópica con balón es una posibilidad a considerar sobre todo en casos de estenosis cortas de la enfermedad de Crohn (<6 cm).<sup>57</sup> La dilatación de una estenosis larga presenta un mayor riesgo de perforación.

### *Estenosis anal*

En el caso de una estenosis anal, debe realizarse un examen bajo anestesia para descartar malignidad, dado el riesgo elevado de cáncer en esta situación.<sup>37</sup> No hay datos bibliográficos para sustentar el intervalo recomendable para el control, por lo que el grupo de expertos que diseñó estas normas consensuó provisoriamente un examen anual bajo anestesia.

## Nuevas técnicas endoscópicas para la detección de displasia

1. Colonoscopia con luz blanca estándar y luz blanca de alta definición: La gran mayoría de las lesiones displásicas y neoplásicas en EII pueden ser detectadas con colonoscopios de luz blanca estándar, tanto las lesiones planas como elevadas. Esto se basa en los hallazgos de los estudios de Rutter<sup>46</sup> y Rubin,<sup>44</sup> quienes reportaron una tasa de detección de displasia de 77,3% y 71,8% y de detección de neoplasia de 89,3% y 100% respectivamente. La colonoscopia con luz blanca de alta definición (es

decir una imagen con resolución de 850.000 a 1.000.000 de píxeles, versus 100.000 a 400.000 píxeles de los colonoscopios estándar) agrega más sensibilidad para la detección de displasia, sumando una relación de prevalencia ajustada de 2,99.<sup>58</sup>

2. **Cromoendoscopia:** La cromoendoscopia es la aplicación de tintes tópicos sobre la mucosa colónica para mejorar la delineación y detección de irregularidades de su superficie. Los tintes más usados son el azul de metileno, que es absorbido por los colonocitos normales, no así por las células displásicas o inflamadas por lo que resalta el "pit pattern" de las lesiones mucosas, y el índigo carmín que no es absorbible y decanta hacia las criptas, demarcando las lesiones neoplásicas. Estos tintes se aplican a toda la mucosa colónica, mediante un catéter spray o inyectándolos directamente por el canal de trabajo. No hay estudios que comparen la eficacia entre ambos tintes.<sup>58</sup> A la fecha existe bastante evidencia que avalla la efectividad del uso de cromoendoscopia en EII. Un estudio realizado por Kiesslich y col.<sup>59</sup> comparó colonoscopia convencional versus cromoendoscopia usando azul de metileno en 165 pacientes con CU de larga data, estimando un aumento de tres veces en la detección de neoplasia intraepitelial ( $p=0,003$ ), permitiendo diferenciar entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas con una sensibilidad y especificidad del 93%. Rutter y col.<sup>46</sup> en un estudio de 100 pacientes, logró diagnosticar siete casos de displasia adicional con cromoendoscopia. Un meta-análisis reciente que incluyó seis estudios con un total de 1.277 pacientes, estimó la diferencia global de detección de displasia entre colonoscopia regular y cromoendoscopia de 7%. Es importante destacar que el aumento del diagnóstico de lesiones displásicas planas fue de 27%.<sup>60</sup> Un segundo meta-análisis estimó la correlación de detección por cromoendoscopia de neoplasia intraepitelial-histología en un 83.8% de sensibilidad y un 91.3% de especificidad.<sup>61</sup> Las desventajas de la cromoendoscopia son la necesidad de un entrenamiento en aplicación de tinciones, análisis de "pit pattern" e identificación de lesiones, especialmente planas, y un mayor tiempo de examen, estimándose en promedio 11 minutos adicio-

nales, que podrían compensarse eliminando el protocolo de toma de biopsias escalonadas.<sup>58</sup> Respecto a las recomendaciones de guías internacionales para cromoendoscopia, ya mencionamos que el grupo ECCO la prefiere sobre las biopsias escalonadas. Las guías AGA del año 2010 reconocen su superioridad en detectar displasias, sin embargo consideran que está sujeta a la experiencia del endoscopista y que por el momento recomiendan mantener el sistema de biopsias por segmentos. Las últimas guías disponibles (ASGE), ya sitúan a la cromoendoscopia como el método de elección para vigilancia sobre cualquier otro.

3. **FICE y i-Scan:** Estas dos técnicas son métodos de cromoendoscopia virtual, sin la necesidad de aplicar tinciones. FICE (Fujinon® Intelligent Chromoendoscopy, Tokyo, Japón) e i-Scan (Pentax®, Tokyo, Japón) funcionan en base a un algoritmo computarizado que procesa la imagen después de ser captada con luz blanca regular. No existen hasta la fecha estudios realizados de detección de displasia/neoplasia en EII con estos métodos.<sup>62</sup>
4. **NBI o Narrow Band Imaging:** NBI es una tecnología que resalta la estructura de los vasos y la arquitectura de las criptas, usando filtros de luz especializados que modulan la intensidad de los constituyentes del espectro de luz blanca. Existen tres estudios en vigilancia en EII con endoscopios de primera generación y segunda generación (incluyendo de alta resolución), sin encontrar beneficio en la detección de displasia, con una mayor tasa de falsos positivos en biopsias y de lesiones no vistas en la colonoscopia (OR 4.21).<sup>50,58</sup> Las últimas guías ASGE no la recomiendan, situando incluso la colonoscopia con luz blanca de definición estándar por sobre la NBI.
5. **AFI o Colonoscopia con autofluorescencia:** La colonoscopia con autofluorescencia usa los espectros de emisiones diferenciales de los tejidos para construir imágenes similares a la cromoendoscopia. La presencia de fluoróforos en los colonocitos permite que al aplicar una luz de corta longitud, la mucosa emita (autofluorescencia) una mayor longitud de onda. La

diferencia entre ambas entrega información acerca de si esa mucosa es normal, presenta inflamación, hiperplasia o displasia. Si bien ha mostrado resultados prometedores en la detección de displasia en EII, hasta el momento se ha restringido a centros altamente especializados y de investigación.<sup>58</sup>

6. CLE o Endomicroscopia láser confocal: Esta técnica permite el examen microscópico de la mucosa in vivo, requiriendo el uso adicional de

contraste, siendo la fluoresceína la más utilizada. Por su nivel de magnificación, examina un pequeño porcentaje de la mucosa colónica, por lo que se reserva para el análisis de lesiones sospechosas detectadas por otros métodos, por ejemplo combinada con cromosendoscopia. Sin embargo es altamente operador dependiente, para endoscopistas avanzados y formados en esta técnica, no pudiendo ser recomendada actualmente en forma masiva.<sup>58</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Itzkowitz, S. H.; Harpaz, N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-1648.
2. Eaden, J. A.; Abrams, K.; Mayberry, J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-535.
3. Ransohoff, D. F. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94:1089-1091.
4. Greenstein, A. J.; Sachar, D. B.; Smith, H.; Janowitz, H. D.; Aufses, A. H. Jr. Cancer. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis 1980; 46:403-407.
5. Ekbon, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N England J Med* 1990; 323:1228.
6. Riddell, R. H. Screening strategies in gastrointestinal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 175:177-184.
7. Eaden, J. A.; Mayberry, J. F. British Society for Gastroenterology. Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51:10-12.
8. Moum, B.; Ekbon, A.; Vatn, M. H.; Elgjo, K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1564-1569.
9. Rhodes, J. M. Ulcerative colitis extent varies with time but endoscopic appearances may be deceptive. *Gut* 2001; 49:322-323.
10. Mathy, C.; Schneider, K.; Chen, Y. Y.; Varma, M.; Terdiman, J. P.; Mahadevan, U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:351-355.
11. Brentnall, T. A.; Haggitt, R. C.; Rabinovitch, P. S. et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331-338.
12. Broome, U.; Lofberg, R.; Veress, B. et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404-1408.
13. Terg R, Sambuelli A, Coronel y colaboradores. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38:26-33.
14. Loftus, E. V. Jr; Sandborn, W. J.; Tremaine, W. J.; Mahoney, D. W.; Zinsmeister, A. R.; Offord, K. P.; Melton, L. J. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110:432-440.
15. Loftus, E. V. Jr; Aguilar, H. I.; Sandborn, W. J.; Tremaine, W. J.; Krom, R. A.; Zinsmeister, A. R.; Graziadei, I. W.; Wiesner, R. H. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27:685-690.
16. Nuako, K. W.; Ahlquist, D. A.; Mahoney, D. W.; Schaid, D. J.; Siems, D. M.; Lindor, N. M. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115:1079-1083.
17. Askling, J.; Dickman, P. W.; Karlen, P. et al. A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1356-1362.
18. Eaden, J. A.; Mayberry, J. F. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2710-2719.
19. Prior, P.; Gyde, S. N.; Macartney, J. C.; Thompson, H.; Waterhouse, J. A.; Allan, R. N. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982; 23:490-497.
20. Rutter, M.; Saunders, B.; Wilkinson, K.; Rumbles, S.; Schofield, G.; Kamm, M.; Williams, C.; Price, A.; Talbot, I.; Forbes, A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-459.
21. Eaden, J.; Abrams, K.; Ekbon, A.; Jackson, E.; Mayberry, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:145-153.
22. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-53.
23. Carrat, F.; Seksik, P.; Bouvier, A. M. et al. Aminosalicylates, Thiopurines and the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Case-Control Study Nested in the CESAME Cohort. *Gastroenterology* 2010; 138 S 47.
24. Connell, W. R.; Kamm, M. A.; Dickson, M.; Balkwill, A. M.; Ritchie, J. K.; Lennard-Jones, J. E. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343:1249-1252.
25. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L: Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;12(11):1793-1800.
26. Actis GC, Pellicano R, David E, Sapino A. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug*

- Targets. 2010 Mar;9(1):6-9.
27. Lashner, B. A.; Provencher, K. S.; Seidner, D. L.; Knesebeck, A.; Brzezinski, A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:29-32.
  28. Bernstein, C. N.; Blanchard, J. F.; Metge, C.; Yogendran, M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2784-2788.
  29. Tung, B. Y.; Emond, M. J.; Haggitt, R. C.; Bronner, M. P.; Kimmey, M. B.; Kowdley, K. V.; Brentnall, T. A. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134:89-95.
  30. Pardi, D. S.; Loftus, E. V. Jr; Kremers, W. K.; Keach, J.; Lindor, K. D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124:889-893.
  31. Morson, B. C.; Pang, L. S. C. Rectal biopsy is an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8:423-424.
  32. Riddell, R. H.; Goldman, H.; Ransohoff, D. F.; Appelman, H. D.; Fenoglio, C. M.; Haggitt, R. C.; Ahren, C.; Correa, P.; Hamilton, S. R.; Morson, B. C.; Sommers, S. C.; Yardley, J. H. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-938.
  33. Lennard-Jones, J. E.; Melville, D. M.; Morson, B. C.; Ritchie, J. K.; Williams, C. B. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31:800-806.
  34. Bernstein, C. N.; Shanahan, F.; Weinstein, W. M. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343:71-74.
  35. Dixon, M. F.; Brown, L. J.; Gilmour, H. M.; Price, A. B.; Smeeton, N. C.; Talbot, I. C.; Williams, G. T. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13:385-397.
  36. Melville, D. M.; Jass, J. R.; Morson, B. C.; Pollock, D. J.; Richman, P. I.; Shepherd, N. A.; Ritchie, J. K.; Love, S. B.; Lennard-Jones, J. E. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989; 20:1008-1014.
  37. Connell, W. R.; Lennard-Jones, J. E.; Williams, C. B.; Talbot, I. C.; Price, A. B.; Wilkinson, K. H. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:934-944.
  38. Ullman, T. A.; Croog, T.; Harpaz, N.; Sachar, D.; Itzkowitz, S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125:1311-1319.
  39. Befrits, R.; Ljung, T.; Jaramillo, E.; Rubio, C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:615-620.
  40. Lim, C. H.; Dixon, M. F.; Vail, A.; Forman, D.; Lynch, D. A.; Axon, A. T. Dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13:385-397. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52:1127- 1132.
  41. Rubin, P. H.; Friedman, S.; Harpaz, N.; Goldstein, E.; Weiser, J.; Schiller, J.; Waye, J. D.; Present, D. H. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117:1295-1300.
  42. Odze, R. D.; Farraye, F. A.; Hecht, J. L.; Hornick, J. L. et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenomalike dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:534-541.
  43. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut*. 2010;59:666-689.
  44. Rubin, C. E.; Haggitt, R. C.; Burmer, G. C.; Brentnall, T. A.; Stevens, A. C.; Levine, D. S.; Dean, P. J.; Kimmey, M.; Perera, D. R.; Rabinovitch, P. S. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1611-1620.
  45. Van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, Boltjes RP, Ponsioen CY, Fockens P et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109, n.5: 715-22.
  46. Rutter, M. D.; Saunders, B. P.; Schofield, G. et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53:256-260.
  47. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid K, Subramanian V, Soetikno R et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81:489-501.
  48. The Paris classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;58(suppl):S3-43.
  49. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dasopoulos T et al. AGA Institute Medical Position Panel on Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2010 Feb;138,n.2:738-45.
  50. Annese V, Daperno M, Rutter M, Amiot A, Bossuyt P, East J et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7, n.12: 982-1018.
  51. Woolrich, A. J.; DaSilva, M. D.; Korelitz, B. I. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 103: 431-438.
  52. Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D.; Bond, J. R.; Ferrucci, J.; Ganiats, T.; Levin, T.; Woolf, S.; Johnson, D.; Kirk, L.; Litin, S.; Simmang, C.; Gastrointestinal Consortium Panel et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544-560.
  53. Sachar, D. B. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 1994; 35:1507-1508.
  54. Friedman, S.; Rubin, P. H.; Bodian, C. et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:820-826
  55. Gumaste, V.; Sachar, D. B.; Greenstein, A. J. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33:938-941.
  56. Reiser, J. R.; Waye, J. D.; Janowitz, H. D. et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:119-122.
  57. Saunders, B. P.; Brown, G. J.; Lemann, M. et al. Balloon dilation of ileocolonic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36:1001-1007.
  58. Naymagon S, Marion J. Surveillance in Inflammatory Bowel Dis-

- ease, Chromoendoscopy and Digital Mucosal Enhancement. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2013; 23: 679–694
59. Kiesslich, R.; Fritsch, J.; Holtmann, M. et al. Methylene blueaided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:880-888.
60. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Metaanalysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33, n.3:304–12.
61. Wu L, Li P, Wu J, Cao Y, Gao F. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: metaanalysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2012;14:416–20.
62. Modha K, Navaneethan U. Advanced therapeutic endoscopist and inflammatory bowel disease: dawn of a new role. *World J Gastroenterol* 2014; 20, n.13: 3485-3494.

## CAPÍTULO 6

# Costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina<sup>©</sup><sub>1</sub>

En Argentina, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en incidencia entre todos los cánceres para ambos sexos, mostrando una tendencia ascendente.<sup>1</sup> Según la Dirección de Estadísticas e Información de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (DEIS), la tasa de mortalidad del CCR ajustada por edad cada 100.000 habitantes durante el quinquenio 2007-2011 fue 15 para hombres y 8,9 para mujeres.

Afortunadamente, en este tipo de cáncer la prevención tiene alto impacto: su lesión precursora (adenoma) es de lento crecimiento y puede ser detectada tempranamente mediante las diversas pruebas de tamizaje disponibles. De acuerdo a la evidencia internacional, el tamizaje de CCR es costo-efectivo y su uso en programas poblacionales organizados genera una relevante disminución en la incidencia y la mortalidad.<sup>2-5</sup>

Sin embargo, aún no existe un consenso acerca de cuál es la estrategia que representa la mejor relación de costo-efectividad. Las pruebas de sangre oculta en materia fecal inmunoquímica (SOMFi) y la colonoscopia representan un amplio espectro de potenciales estrategias de tamizaje.

El primer método se caracteriza por su sencillez y bajo costo; el segundo, por su eficacia y amplitud.

A su vez, la adopción de nuevas tecnologías y el financiamiento de las mismas por parte de los distintos sub-sistemas sanitarios (cobertura pública, instituciones de seguridad social, seguros privados) han generado la necesidad de contar con herramientas que brinden información adecuada para una asignación racional de recursos. Ello implica contemplar tanto la incidencia de la enfermedad, el efecto de las diferentes alternativas sobre la salud de individuos y poblaciones, y el costo derivado de la implementación de estas nuevas técnicas. La presente evaluación económica avanza en esta dirección.

### Situación del cáncer colorrectal en la Argentina

En Argentina, durante el año 2012 se detectaron 13.558 nuevos casos de CCR, lo que representa una tasa ajustada de incidencia del 23,8/100.000 habitantes, ubicándolo como el tercer cáncer con mayor incidencia luego del de mama (71,2) y el de próstata (44,1).<sup>1</sup> En el continente americano, solo Canadá y Estados Unidos –considerando solamente los países de más de 4 millones de habitantes– tienen mayor incidencia de este cáncer para ambos sexos.

Para 2012, el CCR representó la segunda causa de muerte por cáncer en el país (11,7% del total de muertes por tumores malignos), luego del cáncer de pulmón (15,3%) y antes del cáncer de mama (9,4%).<sup>6</sup> La tasa bruta de mortalidad por 100.000 habitantes es mayor en hombres que en mujeres, 18,2 y 15, respectivamente, y varía significativamente entre jurisdicciones, con tasas ajustadas de mortalidad más elevadas en la Patagonia que en el Noroeste.

La historia natural del CCR lo transforma en un tumor prevenible, en la medida en que su lesión precursora –el pólipo adenomatoso– es de lento crecimiento. Solo un 5% de estas lesiones progresarán a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de 10 años, lo que hace posible interferir y modificar su evolución natural.<sup>7,8</sup>

Solo uno de cada cuatro CCR se desarrolla en personas con riesgo incrementado debido a antecedentes personales de adenomas, cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o cáncer, implicando en la etiología factores dietéticos y ambientales.<sup>2</sup> Ello hace necesario la correcta estratificación de la población en niveles de riesgo, para proponer una estrategia preventiva adecuada. En este sentido, el instrumento más importante de intervención es una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de los factores de riesgo individuales y familiares.<sup>9</sup>

La transición del pólipo adenomatoso a CCR está relacionada en un 90% con la edad (mayores de 50 años) en ambos sexos, lo que representa un factor primordial para analizar las estrategias de control de la enfermedad en los próximos años.<sup>10</sup> El riesgo acumulado de progresión en 10 años es del 25% a la edad de 55 años y asciende al 43% a los 80 años.<sup>9</sup>

1. © Publicado en Acta Gastroenterológica Latinoamericana 2016; 46:8-17

Sostén Financiero. Este trabajo ha sido realizado por solicitud del Programa Nacional de Cáncer Colorrectal del Instituto Nacional del Cáncer (INC), Ministerio de Salud, Argentina, con el aporte financiero del Banco

La tendencia indica que la carga de enfermedad puede ser mayor dado los hábitos existentes en estilos de vida, particularmente, el aumento de la obesidad, el alto consumo de carnes rojas, en paralelo a la menor ingesta de frutas y verduras, y la falta de actividad física.<sup>11</sup> Se calcula que para el año 2030, en Argentina habrá 16.600 nuevos casos de CCR – un incremento del 46%, con 8.941 casos nuevos en hombres y 7.722 en mujeres. Ello representa un incremento del 60% en muertes en solo 20 años, constituyendo un incentivo para el diseño, costeo e implementación de una política sectorial específica al respecto.<sup>12</sup>

En Argentina, se observa un alto porcentaje de la población con algunos de los factores de riesgo identificados. Más de la mitad de la población posee sobrepeso (53%) y presenta inactividad física (55%).<sup>13</sup> Además, solo el 5% de la población consume al menos 5 porciones de frutas y verduras por día. En cuanto al consumo de tabaco e ingesta de alcohol, los porcentajes son del 27% y 10,7%, respectivamente.

Las estrategias de tamizaje del CCR existentes son: (I) pruebas de sangre oculta en heces basadas en guayaco; (II) pruebas de sangre oculta en heces basadas en test inmunoquímicos; (III) colonoscopia; (IV) sigmoideoscopia flexible; (V) colon por enema con doble contraste; (VI) colonografía por tomografía computarizada o “colonoscopia virtual”; (VII) pruebas de ADN en heces; y (VIII) cápsula endoscópica, todas ellas analizadas desde la perspectiva de la costo-efectividad en la literatura internacional.

### Enseñanzas de la literatura

Las revisiones sistemáticas de la evidencia disponible para EE. UU.<sup>14</sup> entre 1993 y 2001 señalan el consenso sobre la costo-efectividad de los métodos de detección temprana disponibles, cuando se las compara con la opción de no tamizaje. Se muestra que el ratio de costo-efectividad para todas las estrategias definidas en la guía norteamericana de práctica clínica, comparados con la opción de no realizar el tamizaje, resultó en valores comprendidos entre los 10.000 y 25.000 dólares (U\$D) por año de vida ganado. En particular, las estimaciones para el test de guayaco alcanzan entre U\$D 5.691 y U\$D 17.805 por año de vida ganado, en tanto que para la sigmoideoscopia los valores fluctúan entre U\$D 12.477 y U\$D 39.359.

La combinación guayaco y sigmoideoscopia presenta entre U\$D 13.792 y U\$D 22.518, y para la colonoscopia de tamizaje entre U\$D 9.038 y U\$D

22.012.

Por su parte, la evidencia disponible en países europeos como Alemania, Dinamarca, Francia, Irlanda, Italia, Noruega, Países Nórdicos y el Reino Unido, indica de manera generalizada que cuando se comparan alternativas de programas de tamizaje frente a la posibilidad de no hacerlo, todas las estrategias implican años de vida adicionales a un costo aceptable.<sup>5</sup> En general, se observa que la costo-efectividad de las pruebas es más favorable que en EE. UU., con ratios de costo-efectividad –comparado con la alternativa de no tamizaje– menores a U\$D 10.000 por año de vida ganado.

Dado el marco previo, un grupo adicional de trabajos se concentran en estimar la costo-efectividad comparada entre diferentes métodos de tamizaje disponibles. Si bien no se alcanza un consenso sobre qué método es el ideal, existe evidencia que apoya la utilización del SOMFi para el cribado de la población general.<sup>3,9,15-19</sup>

### Métodos

El estudio evalúa la costo-efectividad relativa del tamizaje del CCR, comparándose tres diferentes estrategias: (I) sin programa de tamizaje; (II) con programa de tamizaje anual utilizando la SOMFi; (III) con programa de tamizaje con colonoscopia cada 10 años. El estudio estará centrado en la población general de riesgo promedio (personas asintomáticas y sin antecedentes familiares ni personales relacionadas con el CCR).

Se define un modelo de Markov que considera 10 diferentes estados de salud: normal, adenoma de bajo riesgo, adenoma de alto riesgo, CCR temprano, CCR avanzado, vigilancia después del adenoma de bajo riesgo, vigilancia después del adenoma de alto riesgo, seguimiento del CCR temprano, seguimiento del CCR avanzado y muerte.<sup>9</sup>

Al final de cada ciclo de Markov, cuya extensión será de un año, las personas se sitúan en uno de los 10 diferentes estados de salud. Con excepción de aquellas a las que se les diagnosticó un CCR en el inicio del tamizaje, las personas se encuentran sanas en el primer ciclo del modelo.

Como las personas en cada estado de salud pueden desarrollar CCR, la probabilidad de tal suceso proviene del porcentaje de incidencia específica por edad. La posibilidad de desarrollar CCR se reduce en los pacientes después de la colonoscopia más polipectomía, dependiendo de la tasa de eficacia preventiva asignada al procedimiento. El tiempo de protección frente al CCR que ofrece la colonoscopia

más polipectomía es igual al intervalo del tamizaje.

El modelo se apoya en un conjunto de supuestos respecto a la historia clínica natural de un caso típico de CCR, sin distinguir entre cáncer de colon y de recto. Los supuestos clave se resumen a continuación:

1. Las personas sanas que desarrollan CCR durante el curso de sus vidas lo hacen a partir del desarrollo de un pólipo adenomatoso. Sin embargo, el modelo también explica la posibilidad de que los individuos puedan desarrollar el CCR directamente.
2. Las personas que desarrollan un CCR a partir de pólipos adenomatosos, primero desarrollan adenomas de bajo riesgo, que si no se diagnostican y tratan, posteriormente se transforman en adenomas de alto riesgo (tamaño  $\geq 10$  mm, componente vellosos o displasia grave) y finalmente progresan a estados tempranos y avanzados de CCR.
3. Se asume que las personas con pólipos adenomatosos tienen la misma mortalidad que la población general.
4. La mortalidad del CCR se determina en el modelo por edad y tasas de supervivencia relativa para cada estado. Las tasas de supervivencia relativa observadas dependen de la efectividad de los métodos de tamizaje existentes.
5. Las tasas de supervivencia relativa para el CCR temprano se aplican a partir del final del período presintomático, mientras que en la mortalidad la duración del período presintomático es asumida para ser comparable con la de la población general. Para la etapa avanzada del CCR, las tasas de supervivencia relativa de los estados específicos se aplican comenzando en la transición entre CCR temprano y avanzado.

La primera estrategia consiste en la realización del SOMFi anual, seguida de colonoscopia, si la prueba es positiva, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico, si se detecta este hallazgo durante la endoscopia.

La segunda estrategia consiste en realizar una colonoscopia cada diez años, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico, si la endoscopia muestra este hallazgo.

El horizonte temporal para el análisis ha sido de 50 años. Los costos y beneficios se han descontado al 3% anual. A partir de los resultados alcanzados, se lleva a cabo un análisis de sensibilidad que capture diferencias en tasas de participación en ambas es-

trategias y variaciones en costos.

## Datos

El modelo de Markov utiliza información suministrada por organismos nacionales e internacionales –Instituto Nacional del Cáncer (INC), DEIS, Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC-Globocan) –, datos provenientes de la literatura especializada y datos recogidos en trabajo de campo mediante encuestas a referentes médicos en CCR de diversos hospitales, profesionales afiliados a asociaciones de especialistas –Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires (ENDIBA), Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP), Sociedad Argentina de Patología (SAP)– sobre diagnóstico y tratamiento del CCR. La información obtenida fue utilizada para dotar de mayor robustez y confianza a los datos empleados en el modelo de Markov.

En tanto, la tabla 42 detalla los datos sobre incidencia y la tasa de mortalidad de CCR a nivel nacional para intervalos de edad de acuerdo a los datos de IARC-Globocan.<sup>1</sup>

A continuación, la tabla 1 presenta los valores iniciales y de transición de las variables clave obtenidos de la literatura para la elaboración del modelo de Markov.

Para el estudio se empleó la perspectiva del tercer pagador, que incluye únicamente los costos directos asociados a las intervenciones en evaluación, el tratamiento de los pólipos y el cáncer en sus diferentes estadios. La información se obtuvo mediante encuestas realizadas a referentes en instituciones de gestión de fondos de la seguridad social y prepagas, e información proveniente de la Superintendencia de Servicios de salud (SSS). A fin de establecer el costo de evaluación por tipo de intervención, se optó por plantear para cada ítem un promedio ponderado de los costos provenientes de la intervención llevada a cabo en el subsistema público y en la seguridad social y el sector privado. En el primer caso, se tomó como precio base el valor nomenclador surgido de los documentos y consultas a la SSS. En el segundo caso, se consideraron los precios promedio de las instituciones consultadas.

Para cada ítem, el precio refleja el ponderado de ambos vectores, donde la participación del sector público, siguiendo los datos del Censo 2010, es de 36% para el total país, y la del sector seguridad social/privado corresponde al 64% restante. Los datos se presentan en la tabla 43.

TABLA 41: VALORES INICIALES Y DE TRANSICIÓN DE LAS VARIABLES CLAVES DEL MODELO.

| A. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de tamizaje del CCR                |                  |                       |
|---|------------------|-----------------------|
|   | Valor estimado   | Fuentes bibliográfica |
| Sensibilidad de la colonoscopia para CCR  | 95%              | (20, 21)              |
| Sensibilidad de la colonoscopia para adenoma de bajo riesgo                       | 85%              | (20, 21)              |
| Sensibilidad de la colonoscopia para adenoma de alto riesgo                       | 95%              | (20, 21)              |
| Sensibilidad de SOMFi para CCR  | 70%              | (22-30)               |
| Sensibilidad de SOMFi para adenoma  | 30%              | (25, 28, 31)          |
| Especificidad de la colonoscopia  | 100%             | (20, 21)              |
| Especificidad de la SOMFi   | 94%              | (22-31)               |
| B. Participación de la población en la estrategia de detección del CCR            |                  |                       |
| Colonoscopia  | 26.50%           | -32                   |
| SOMFi   | 60%              | -33                   |
| C. Probabilidades iniciales de pólipo o CCR                                       |                  |                       |
| Probabilidad de CCR temprano  | 0.0008           | -34                   |
| Probabilidad de adenoma de alto riesgo  | 0.02             | -34                   |
| Probabilidad de CCR avanzado  | 0.0012           | -34                   |
| Probabilidad de adenoma de bajo riesgo  | 0.2548           | -34                   |
| D. Probabilidades de transición en la historia del CCR y sus lesiones precursoras |                  |                       |
| Normal a adenoma de bajo grado (por edad)   | 50 años; 0,00836 | -35                   |
|   | 55 años; 0,0099  |                       |
|   | 60 años; 0,01156 |                       |
|   | 65 años; 0,01333 |                       |
|   | 70 años; 0,01521 |                       |
| Normal a CCR temprano (por edad)  | 50 años; 0,006   | -35                   |
|   | 55 años; 0,086   |                       |
| Adenoma de alto riesgo a CCR temprano (por edad)                                  | 50 años; 0,026   | -35                   |
|   | 60 años; 0,0325  |                       |
|   | 65 años; 0,0415  |                       |
|   | 70 años; 0,045   |                       |
|   | 75 años; 0,0515  |                       |
|   | 80 años; 0,0535  | -35                   |
|   |                  |                       |
| Adenoma de bajo riesgo a adenoma de alto riesgo                                   | 0.0346           | -35                   |
| Adenoma de bajo riesgo a diagnóstico/tratamiento                                  | 0.1              |                       |
| Adenoma de alto riesgo a diagnóstico/tratamiento                                  | 0.1              |                       |
| CCR temprano a diagnóstico/tratamiento  | 0.2382           |                       |
| CCR avanzado a diagnóstico/tratamiento  | 0.4852           |                       |
| CCR temprano a CCR avanzado   | 0.3697           | -35                   |
| E. Diferentes niveles de utilidad   |                  |                       |
| Sano  | 1                | (36-38)               |
| Adenoma   | 0.86             |                       |
| CCR temprano  | 0.74             |                       |
| CCR avanzado  | 0.5              |                       |

TABLA 42: INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CCR EN ARGENTINA.

| Grupo etario | Casos de incidencia | Tasa de incidencia | Número de muertes | Tasa de mortalidad |
|--------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 50-54 años   | 820                 | 38.9               | 358               | 17                 |
| 55-59 años   | 1,162               | 59.5               | 564               | 28.9               |
| 60-64 años   | 1,598               | 93.4               | 723               | 42.3               |
| 65-69 años   | 1,931               | 138                | 994               | 71                 |
| 70-74 años   | 2,121               | 191.9              | 1,326             | 120                |
| TAE*         |                     | 23.8               |                   | 13                 |

\*TAE: Tasa ajustada por edad por 100.000 habitantes

Fuente: IARC-Globocan 2012

## Resultados

La tabla 44 presenta los resultados que surgen del análisis de la costo-efectividad de las diferentes estrategias seleccionadas para el estudio, explicitando los costos asociados, su eficiencia (medida en términos de años de vida ganados ajustados por calidad, AVAC) y el ratio de costo-efectividad incremental en relación a la estrategia de no intervención.

Ambas estrategias de tamizaje analizadas muestran mejoras en términos de AVAC, aunque también resultan más costosas, en relación a la situación sin intervención (sin programa organizado de tamizaje). La SOMFi anual costaría adicionalmente \$1.206,7 y tendría una ganancia diferencial de 1,2 AVAC, mientras que la colonoscopia cada 10 años costaría adicionalmente \$9.412,6 con una ganancia de 6,2 AVAC, comparado a sin intervención.

En base a estos resultados, cuando se computan los ratios de costo-efectividad incremental (RCEI) en relación a la no intervención, se observa que la SOMFi anual resulta ser la estrategia más costo-efectiva, con un RCEI de \$980,5 por AVAC, mientras que la intervención basada en la colonoscopia cada diez años presenta un RCEI de \$1.516,5 por AVAC. Este resultado se encuentra en línea con lo reportado en varios estudios.<sup>3,9,15,16</sup>

Comparando ambas estrategias con la no intervención, la SOMFi anual es más costo-efectivo que la colonoscopia cada 10 años. Sin embargo, no se identifica una estrategia dominante bajo cualquier indicador considerado: la SOMFi es relativamente menos costosa, pero también relativamente menos efectiva que la colonoscopia. En estos casos, la literatura internacional recurre a un factor circunstancial: la restricción presupuestaria. Los estudios encontrados para países desarrollados utilizan umbrales económicos predefinidos de disponibilidad a pagar en base a meta-análisis sobre la costo-efectividad de diversas intervenciones sanitarias.<sup>4,5,9,19,39</sup> En

ellos, los valores oscilan entre 30.000 y 60.000 dólares por año de vida ganado. Por su parte, el estudio realizado en Irlanda utiliza como umbral el monto máximo utilizado por el Health Service Executive para reembolsar la mayoría de las intervenciones sanitarias (45.000 euros por AVAC).<sup>3</sup>

Como en países en desarrollo no es posible establecer umbrales económicos predefinidos, la OMS postula que una estrategia sanitaria será considerada altamente costo-efectiva si el costo por AVAC (C/E) es menor al PBI per cápita de dicho país, solo costo-efectiva si se encuentra comprendida entre 1 a 3 veces el PBI per cápita, y será considerada no costo-efectiva si tal ratio es mayor a 3 veces el PBI per cápita.<sup>40</sup> Siguiendo estos lineamientos, y en tanto el PBI per cápita de Argentina en 2014 es de \$102.856,5, se obtiene que tanto la opción basada en el test inmunoquímico realizado de manera anual como la realización de la colonoscopia cada diez años resultan ser estrategias altamente costo-efectivas.

Alternativamente, se propone contrastar los resultados con la medición de costo-efectividad de otras intervenciones sanitarias preventivas evaluadas para la Argentina. El estudio de Rubinstein<sup>41</sup> realiza un análisis de un paquete de ocho estrategias de prevención para disminuir enfermedades cardiovasculares en Buenos Aires (tratamiento de la hipertensión, de la hipercolesterolemia, tres estrategias clínicas combinadas para reducir el riesgo de enfermedades cerebrovasculares, entre otras), obteniendo resultados de costo-efectividad que oscilan entre 428,5 y 201.444 en pesos argentinos 2014 por AVAC. La costo-efectividad de ambas estrategias obtenidas en el presente estudio se encuentran dentro de dicho intervalo.

Los resultados aquí presentados descansan en el supuesto de que se cuenta con la cantidad y calidad tanto de recursos físicos (colonoscopios, laboratorios, quirófanos, etc.) como recursos humanos (colo-

TABLA 43: COSTOS.

| Ítem                                       | Costos (\$ año 2.014) |
|--|-----------------------|
| Consulta especialista                      | 137.8                 |
| Test inmunoquímico                         | 151.3                 |
| Colonoscopia                               | 3,425.00              |
| Polipectomía                               | 6,237.00              |
| Biopsia                                    | 495.5                 |
| Anatomía patológica de la pieza quirúrgica | 804                   |
| Tratamiento del cáncer en estadio 1        | 25,000.00             |
| Tratamiento del cáncer en estadio 2        | 30,000.00             |
| Tratamiento del cáncer en estadio 3        | 35,000.00             |
| Tratamiento del cáncer en estadio 4        | 45.000.0              |
| Vigilancia anual                           | 4,465.00              |

Fuente: datos recopilados de instituciones de gestión de recursos de seguridad social y prepagas y de la Superintendencia de Servicios de Salud.

TABLA 44: COSTO-EFECTIVIDAD: REPRESENTADA POR AÑOS DE VIDA GANADOS AJUSTADOS POR CALIDAD (AVAC) Y RATIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL EN RELACIÓN A LA NO INTERVENCIÓN (RCEI) PARA LAS ESTRATEGIAS DE TAMIZAJE DEL CCR SELECCIONADAS.

| Estrategia                | Costos    | Costo incremental | Efectividad | Efectividad incremental | C/E    | RCEI     |
|---------------------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------------|--------|----------|
|                           | \$        |                   | (AVAC)      |                         |        |          |
| Sin intervención          | 5,665.57  | -                 | 16.45       | -                       | 344.36 |          |
| SOMFi anual               | 6,872.24  | 1,206.67          | 17.68       | 1.23                    | 388.63 | 980.47   |
| Colonoscopia cada 10 años | 15,078.13 | 9,412.55          | 22.66       | 6.21                    | 665.42 | 1,516.46 |

Nota: costos expresados en pesos argentino 2014. C/E: Ratio de costo-efectividad. RCEI: en relación a no intervención.

Fuente: elaboración propia

proctólogos, endoscopistas, etc.) necesarios para llevar a cabo un programa poblacional de prevención de CCR. La encuesta realizada por el INC en el año 2010 sobre la situación de los establecimientos de salud públicos para la atención a esta problemática, muestra significativas diferencias en acceso, utilización y concentración geográfica de colonoscopios, que genera tiempos de espera de hasta 6 meses, baja participación (o continuidad) en el tamizaje, y traspaso de intervenciones al sector privado, entre otros. Se asume asimismo que el programa cuenta con los recursos presupuestarios necesarios para su correcta implementación para la compra masiva de kits de test inmunoquímico, capacitación de agentes sanitarios para su divulgación, puesta en marcha de laboratorios para la correcta lectura del test, creación de un sistema de referencia y contrarreferencia eficiente, y equipos endoscópicos de calidad.

Para ello se realizó un análisis de sensibilidad de-

terminístico univariante en aquellas variables/parámetros clave del modelo que pueden afectar la costo-efectividad de las estrategias seleccionadas.

En el primer caso, la propuesta de sensibilidad incorpora variaciones de costos de las prestaciones participantes en la cadena de eventos en la identificación y tratamiento del CCR. Una interpretación alternativa, dada la presencia de un sistema mixto-público, seguridad social y privado- de cobertura y aseguramiento, podría residir en un mayor nivel de cobertura formal, sesgando los precios hacia el vector de intervención de prestadores privados, solo para plantear uno de los varios escenarios posibles.

En la misma dirección, la calidad diagnóstica de los equipos es variable, asociada con la antigüedad, tasa de uso, mantenimiento de los aparatos, como de la escala de lecturas del equipo profesional a cargo de la prestación.

En ocasiones, estas condiciones distan de las clíni-

camente óptimas, sugiriendo la existencia de brechas en la calidad de los resultados surgidos de colonoscopia bajo distintos escenarios. A partir de estos argumentos, se considera que una menor calidad de la colonoscopia (o falta de colonoscopios) se traduzca en menos tasa de adopción a esta estrategia de tamizaje y menor sensibilidad de la prueba para la lectura de casos positivos. Los resultados se presentan en la tabla 45.

Al aumentar o disminuir los costos promedios del diagnóstico y tratamiento de CCR, aumenta o disminuye, como era de esperar, el RCEI, siendo la estrategia de SOMFi anual más sensible a tales variaciones. Un incremento (disminución) del 20% (40%) de los costos genera un aumento (disminución) del RCEI del 27,8% (49,3%) para SOMFi anual y de 21,7% (38,5%) para la COL cada 10 años. No obstante, la SOMFi anual sigue siendo la estrategia más costo-efectiva.

En el caso base se asume una tasa de adopción perfecta al seguimiento con colonoscopia luego de un resultado positivo con SOMFi. Si se considerara una tasa 20% menor, se observa un aumento del

ratio de costo-efectividad incremental de la prueba SOMFi anual, por la pérdida de AVAC en relación al caso base del 0,138 (17,55 AVAC versus 17,68 AVAC). Este resultado, en parte, confirma lo mencionado anteriormente: si la calidad (y cantidad) de los colonoscopios no es suficiente para responder a la demanda bajo un programa poblacional basado en SOMFi anual, la costo-efectividad de la intervención puede verse afectada.

Por último, se evalúan los efectos en el RCEI de una disminución del 50% de la tasa de adopción y la sensibilidad de la colonoscopia como prueba de tamizaje. Se observa que los costos en dicha prueba aumentan y los AVAC disminuyen, convirtiendo a la prueba aún en menos efectiva comparada a la no intervención. Estos últimos resultados muestran que mientras más se asemejan las variables/parámetros clave al caso argentino, mayor es la brecha de costo-efectividad entre estrategias, favoreciendo aún más a la estrategia de SOMFi anual.

En línea con lo anterior, los expertos locales consultados concuerdan que el intervalo de tiempo usualmente establecido para repetir el estudio en-

TABLA 45: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.

| Estrategia  | Costos<br>\$ | Efectividad<br>(AVAC) | C/E    | RCEI     |
|---|--------------|-----------------------|--------|----------|
| Costos aproximadamente 20% mayores en promedio  |              |                       |        |          |
| Sin intervención  | 6,913.47     | 16.45                 | 420.21 | -        |
| SOMFi anual   | 8,455.98     | 17.68                 | 478.19 | 1,253.36 |
| Colonoscopia cada 10 años   | 18,372.95    | 22.66                 | 810.83 | 1,846.24 |
| Costos aproximadamente 40% menores en promedio  |              |                       |        |          |
| Sin intervención  | 3,456.73     | 16.45                 | 210.1  | -        |
| SOMFi anual   | 4,068.90     | 17.68                 | 230.1  | 497.41   |
| Colonoscopia cada 10 años   | 9,246.05     | 22.66                 | 408.04 | 932.72   |
| Tasa de adopción al seguimiento de la colonoscopia del 80%  |              |                       |        |          |
| Sin intervención  | 5,665.57     | 16.45                 | 344.36 | -        |
| SOMFi   | 7,046.33     | 17.55                 | 401.61 | 1,263.47 |
| Colonoscopia cada 10 años   | 15,078.13    | 22.66                 | 665.42 | 1,516.46 |
| Tasa de adopción de colonoscopia como estrategia de tamizaje del 13,25% y sensibilidad para detección de colonoscopia del 47,5% |              |                       |        |          |
| Sin intervención  | 5,665.57     | 16.45                 | 344.36 | -        |
| SOMFi anual   | 6,872.24     | 17.68                 | 388.63 | 980.47   |
| Colonoscopia cada 10 años   | 15,585.40    | 22.43                 | 694.75 | 1,658.68 |

Notas: Costos expresados en pesos argentinos 2014. C/E: Ratio de costo-efectividad. RCEI: en relación a no intervención

Fuente: elaboración propia

doscópico suele ser menor (cada cinco años), en vez de los diez fijados por los estándares internacionales. Ello puede deberse tanto a un fenómeno de inducción de demanda como a una menor calidad observable de los estudios endoscópicos, ya sea por la antigüedad de los equipos, un mantenimiento poco eficaz o limitaciones en la preparación de los pacientes.

La literatura aborda estos argumentos, mencionando que la tasa de adenomas perdidos es de 25% y 50%, causada dicha pérdida por una inadecuada distensión colónica, mala calidad de la preparación y limitaciones en el examen.<sup>42</sup> Los resultados del efecto generado por el acortamiento en los intervalos de repetición del estudio endoscópico serían similares a los obtenidos en el ejercicio anterior por disminución de la calidad de los estudios (menores tasas de adopción y sensibilidad de la prueba colonoscópica).

Si bien esta situación afectaría la costo-efectividad de ambas intervenciones (SOMFi y colonoscopia), se espera que bajo este escenario el aumento en el costo unitario de la estrategia de tamizaje con colonoscopia sea más elevado (la prueba reduciría la exposición a estas prácticas), lo que hace aún mayor la brecha en el ratio de costo-efectividad incremental a favor del SOMFi.

Los resultados del análisis de costo-efectividad parecen ser robustos en una amplia gama de escenarios en cuanto a la organización del programa de tamizaje, sus costos y su efectividad resultante. El tamizaje con colonoscopia cada diez años se muestra menos favorable que la prueba SOMFi anual en todos los escenarios analizados. Si bien este resultado puede ser sensible a disminuciones en la tasa de adopción de colonoscopias de seguimiento, o a aumentos en la tasa de adopción a la misma como prueba, se ha demostrado que la colonoscopia es una opción más cara que la SOMFi, y ello debería considerarse al momento de abordar la planificación financiera del programa de prevención. Con presupuestos ajustados, la prueba de detección de SOMFi anual puede representar la alternativa más deseable.

## Conclusión

El presente estudio muestra los resultados de la evaluación de costo-efectividad de un programa de

cribado de CCR basado en dos pruebas de tamizaje: SOMFi anual y colonoscopia cada 10 años. El objetivo de los programas de tamizaje es detectar la lesión precursora (adenoma avanzado) o el CCR en un estadio temprano que permita la aplicación de tratamientos eficaces que aumenten la probabilidad de supervivencia, para el cual se implementa un proceso de Markov.

El modelo estimado sugiere que la SOMFi aplicada con periodicidad anual es la estrategia más costo-efectiva para el tamizaje del CCR en comparación con la situación actual (sin intervención). La costo-efectividad incremental del test SOMFi anual es de \$980,5 por AVAC frente a la no intervención.

El resultado obtenido se encuentra en línea con lo reportado en trabajos previos de costo-efectividad en el tamizaje del CCR, revisados en el estudio, los cuales muestran que la SOMFi es una alternativa costo-efectiva y apoyan su utilización en programas de población general.<sup>3,9,15,16</sup>

El ratio de costo-efectividad en el presente estudio es bajo para la prueba de detección de SOMFi y, por lo tanto, se considera aceptable. Como respuesta a la pregunta de qué razón de costo-efectividad o qué disponibilidad a pagar por un AVAC se considera aceptable, se utiliza el criterio propuesto por la OMS, que recomienda el PBI per cápita como umbral de comparación. A partir de ese parámetro, y considerando el PBI per cápita de Argentina, los resultados globales resultan altamente costo-efectivos. A igual conclusión se arriba comparando los resultados con los ratios de costo-efectividad de otras intervenciones preventivas para enfermedades cardiovasculares medidas para el país.

En los análisis de costo-efectividad donde los desembolsos se encuentran relacionados con la medición de las condiciones específicas de la efectividad, existen limitaciones asociadas con la potencial implementación de estas iniciativas bajo condiciones de presupuestos fijos y/o variaciones en la calidad del equipamiento disponible. Estos aspectos llevaron a la implementación de tres escenarios alternativos, con cambios en precios de intervenciones, sensibilidad de los estudios diagnósticos y adhesión al tratamiento, lo que agrega robustez a los resultados hallados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S. et al. (2013): "GLOBOCAN 2012 V1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide". IARC Cancerbase, N° 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible online en: <<http://globocan.iarc.fr>>.
2. Gualdrini, U.A. e Iummato, L.E. (2012): "Cáncer colorrectal en la Argentina: Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe final de diciembre de 2011: Diagnóstico de situación de la Argentina. Propuesta del Programa de prevención y detección temprana, y acciones para su implementación". Buenos Aires: Instituto Nacional de Cáncer. Disponible online en: <<http://www.msaj.gov.ar>>.
3. Sharp, L.; Tilson, L.; Whyte, S.; O'Ceilleachair, A.; Walsh, C.; Usher, C. y Comber, H. (2012): "Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy". En: *British Journal of Cancer*, 106: 805-816.
4. Telford, J.J.; Levy, A.R.; Sambrook, J.C.; Zou, D. y Enns, R.A. (2010): "The costeffectiveness of screening for colorectal cancer". En: *Canadian Medical Association Journal*, 182: 1307-1313.
5. Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.B. y Brenner, H. (2010): "Cost-effectiveness of colorectal cancer screening—an overview". En: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24: 439-449.
6. DEIS (2014): "Agrupamiento de causas de mortalidad por división política territorial de residencia, edad y sexo, Argentina, año 2012". Boletín N°144, mayo.
7. Sack, J. y Rothman, J. (2000): "Colorectal Cancer: Natural History and Management". En: *Hospital Physician*, octubre, pp. 64-73.
8. Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I. y Arenas-Mirave, J.I. (2010): "Malignant colorectal polyps". En: *World J Gastroenterol*, 16: 3103-3111.
9. Fernández Marcos, A.; Pastor, A.; Pérez Segura, P.; Castells, A.; López- Bastida, J.; Camacho, S.; González, T. y Morillas, J. (2010): "Cribado del cáncer de colon en España. ¿Es costo-eficaz?". Madrid: Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España.
10. Curado, M.P.; Edwards, B.; Shin, H.R.; Storm, H.; Ferlay, J.; Heanue, M. y Boyle, P. (2007): "IARC Scientific Publications", IX (16). Lyon: IARC.
11. Huxley, R.R.; Ansary-Moghaddam, A.; Clifton, P.; Czernichow, S.; Parr, C.L. y Woodward, M. (2009): "The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence". En: *Int J Cancer*, 125: 171-180.
12. Ferlay, J.; Shin, H.R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.D. y Parkin, D. (2010): "GLOBOCAN, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide". IARC Cancer Base N° 10, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
13. Ministerio de Salud de la Nación (2015): "Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Argentina 2013". Buenos Aires: INDEC-Ministerio de Salud de la Nación. Disponible online en: <<http://www.msaj.gov.ar>>.
14. Pignone, M.; Saha, S.; Hoerger, T. y Mandelblatt, J. (2002): "Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force". En: *Annals of Internal Medicine*, 137: 96-104.
15. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Verbeek, A.L.; Van Oijen, M.G.; Laheij, R.J.; Fockens, P.; Jansen, J.B.; Adang, E.M. y Dekker, E. (2011): "Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: A cost-effectiveness analysis". En: *International Journal of Cancer*, 128: 1908-1917.
16. Rabeneck, L.; Rumble, R.B.; Thompson, F.; Mills, M.; Oleschuk, C.; Whibley, A.; Messersmith, H. y Lewis, N. (2012): "Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population based colorectal cancer screening". En: *Canadian Journal of Gastroenterology*, 26: 131.
17. Lejeune, C.; Le Gleut, K.; Cottet, V.; Galimard, C.; Durand, G.; Dancourt, V. y Faivre, J. (2014): "The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening". En: *Digestive and Liver Disease*, 46: 76-81.
18. Sobhani, I.; Alzahouri, K.; Ghout, I.; Charles, D.J. y Durand-Zaleski, I. (2011): "Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy". En: *Diseases of the Colon & Rectum*, 54: 876-886.
19. Goede, S.L.; Van Roon, A.H.; Reijerink, J.C.; Van Vuuren, A.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Habbema, J.D.; Kuipers, E.J.; Van Leerdam, M.E. y Van Ballegooijen, M. (2013): Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening". En: *Gut*, 62: 727-734.
20. Hixson, L.J.; Fennerty, M.B.; Sampliner, R.E. y Garewal, H.S. (1991): "Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps". En: *Gastrointest Endosc*, 37: 125-127.
21. Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D.; Bond, J.; Burt, R.; Ferrucci, J.; Ganaiats, T.; Levin, T.; Woolf, S.; Johnson, D.; Kirk, L.; Litin, S. y Simmang, C. (2003): "Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence". En: *Gastroenterology*, 124: 544-560.
22. Allison, J.E.; Tekawa, I.S.; Ransom, L.J. y Adrain, A.L. (1996): "A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening". En: *N Engl J Med*, 334: 155-159.
23. Allison, J.E.; Levin, T.; Sakoda, L.; Tucker, J.; Tekawa, I. y Pauly, M.P. (2002): "The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects". En: *Gastroenterology*, 122: A592-A593.
24. Chen, K. Jiao, D.A.; Zheng, S.; Zhou, L.; Yu, H.; Yuan, Y.C.; Yao, K.Y.; Ma, X.Y. y Zhang, Y. (1997): "Diagnostic value of fecal occult blood testing for screening colorectal cancer". En: *China Nati J New Gastroenterol*, 3: 166-168.
25. Nakama, H.; Zhang, B.; Fattah, A.A.; Kamijo, N. y Zhang, X. (2001): "Characteristics of colorectal cancer that produce positive immunochemical occult blood test results on stool obtained by digital rectal examination". En: *Can J Gastroenterol*, 15: 227-230.
26. Okamoto, M.; Kawabe, T.; Shiratori, Y.; Omata, M.; Maeda, Y.; Yamaji, H., et al. (1997): "Risk for colorectal cancer in patients with positive fecal occult blood test: analysis on 5648 asymptomatic patients performed total colonoscopy". En: *Gastroenterology*, 112: A632.
27. Nakama, H.; Fattah, A.; Zhang, B.; Uehara, Y. y Wang, C. (2000): "A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps". En: *Hepatogastroenterology*, 47: 386-389.
28. Cheng, T.I.; Wong, J.M.; Hong, C.F.; Cheng, S.H.; Cheng, T.J.; Shieh, M.J.; Lin, Y.M.; Tso, C.Y. y Huang, A.T. (2002): "Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests". En: *J Formos Med Assoc*, 101: 685-690.
29. Itoh, M.; Takahashi, K.; Nishida, H.; Sakagami, K. y Okubo, T. (1996): "Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme". En: *J Med Screen*, 3: 66-71.
30. Morikawa, T.; Kato, J.; Yamaji, Y.; Wada, R.; Kokubo, T.; Mitsushima, T. y Shiratori, Y. (2004): "Pitfall of immunological fecal occult blood test: a comparison with total colonoscopy". En: *Gastrointest Endosc*, 59: AB286.
31. Gondal, G.; Grotmol, T.; Hofstad, B.; Bretthauer, M.; Eide, T.J. y Hoff, G. (2003): "The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years". En: *Scand J Gastroenterol*, 38: 635-642.
32. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Azzoni, A.; Bisanti, L.; Cardelli, A.; Castiglione, G.; Crosta, C.; Ederle, A.; Fantin, A.; Ferrari, A.;

- Fracchia, M.; Ferrero, F.; Gasperoni, S.; Recchia, S.; Risio, M.; Rubeca, T.; Saracco, G. y Zappa, M. (2007): "SCORE3 Working Group-Italy. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening". En: *Gastroenterology*, 132: 2304-2312.
33. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Laheij, R.J.; Van Oijen, M.G.; Fockens, P.; Van Krieken, H.H.; Verbeek, A.L.; Jansen, J.B. y Dekker, E. (2008): "Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population". En: *Gastroenterology*, 135: 82-90.
  34. UK CRC Screening Pilot Evaluation Team (2003): "Evaluation of the UK Colorectal Cancer Screening Pilot 2003". Disponible online en: <<http://www.cancerscreening.nhs.uk>>.
  35. Wu, G.H.; Wang, Y.M.; Yen, A.M.; Wong, J.M.; Lai, H.C.; Warwick, J. y Chen, T.H. (2006): "Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries". En: *BMC Cancer*, 6: 136.
  36. Brooks, R. y EuroQol Group (1996): "EuroQol: the current state of play". En: *Health Policy*, 37: 53-72.
  37. Ness, R.M.; Holmes, A.M.; Klein, R.; Dittus, R. (2000): "Cost-utility of onetime colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages". En: *Am J Gastroenterol*, 95: 1800-1811.
  38. Gold, M.R.; Siegel, J.E.; Russell, L.B. y Weinstein, M.C. (1996): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Nueva York: Oxford University Press.
  39. Sonnenberg, F.A. y Beck, J.R. (1993): "Markov models in medical decision making a practical guide". En: *Medical Decision Making*, 13: 322-338.
  40. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2001): "Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development". Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Nueva York: OMS.
  41. Rubinstein, A.; García Martí, S.; Souto, A.; Ferrante, D. y Augustovski, F. (2009): "Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina". En: *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 7:10.
  42. Cimmino, D.; Pereyra, L. y Viniegra, M. (coords.) (s/f): "Garantías de calidad en colonoscopia. Guía programática de procedimientos. Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal". Buenos Aires: Instituto Nacional de Cáncer. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.

## CAPÍTULO 7

# Planificación, organización e implementación de programas de pesquisa del cáncer colorrectal. Programas de pesquisa del CCR en el mundo\*

### PESQUISA ORGANIZADA Y OPORTUNISTA

Un programa de pesquisa organizado implica un proceso sistemático de invitación a participar del tamizaje a una población objetivo determinada, asegurando el seguimiento de los participantes con resultados positivos, además de garantizar y monitorear la calidad de cada paso en el proceso de ejecución del programa. La IARC define los siguientes elementos que definen un programa de cribado organizado:<sup>1</sup>

1. Una política explícita que especifique las categorías de edad, el método de tamizaje y su intervalo.
2. Una población objetivo definida.
3. Un equipo de gestión responsable de la implementación.
4. Un equipo de atención médica para adoptar las decisiones, el tratamiento, el cuidado y el seguimiento de los pacientes con pruebas de tamizaje positivas.
5. Una estructura de garantía de calidad para cada paso en el proceso.
6. Un proceso para el seguimiento, la evaluación y la identificación de los casos de cáncer en la población.

En el cribado organizado, es necesario una infraestructura tecnológica informática para apoyar el programa, que incluye sistemas para las invitaciones, re-llamados, recordatorios y seguimiento de los resultados, lo que garantiza el seguimiento y rastreo de los resultados clínicos, la incidencia, mortalidad y los estadios del cáncer colorrectal.<sup>2</sup> Para el seguimiento de los resultados del tamizaje del CCR deben establecerse un conjunto de medidas e indicadores junto a un registro de cáncer con vinculación a otras bases de datos posibles, de laboratorios y centros de endoscopia.<sup>2,3</sup>

\* Las palabras "pesquisa", "cribado" y "tamizaje" del cáncer colorrectal se utilizarán de manera indistinta durante todo el documento.

En contraste, el cribado oportunista no se ofrece de una manera organizada, solo por solicitud de las personas o por recomendación del médico en consulta, y en algunos sistemas de salud a través del pago por servicio de reembolso a los médicos. La pesquisa organizada brinda una mayor atención a las garantías de calidad y a la protección frente a los posibles daños de los exámenes, como la sobre indicación de estudios, insuficiencia o mala calidad de la pesquisa o las complicaciones derivadas de los exámenes. Busca asegurar el uso adecuado de los recursos y el apropiado seguimiento de las personas con hallazgos patológicos.<sup>1,3,4</sup>

En los programas de cribado oportunista estos aspectos no se toman en cuenta y no es posible una evaluación de los beneficios y los posibles daños. Otras desventajas del cribado oportunista son la probable indicación de exámenes innecesarios por persona y la baja cobertura de toda la población objetivo, lo que lleva a un menor impacto en los indicadores de salud pública.<sup>5</sup>

El enfoque para la pesquisa en los EE. UU. es en gran medida oportunista y las contribuciones e iniciativas de calidad de muchas organizaciones nacionales, como el Grupo de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF), fueron cruciales para generar recomendaciones y guiar la elección de los test de pesquisa.<sup>6</sup> Además, múltiples asociaciones de profesionales en dicho país han hecho hincapié en la importancia de una colonoscopia de calidad en el contexto del tamizaje del CCR.<sup>7,8</sup>

No obstante, la equidad en el acceso a la pesquisa del CCR en los EE. UU. sigue siendo incierta.<sup>9</sup>

En la tabla 46, se enumeran las diferencias que existen entre una pesquisa de tipo oportunista y una organizada poblacional.

### Principios básicos para la organización de un programa de pesquisa del cáncer colorrectal

1. Un programa de pesquisa del cáncer colorrectal es una misión multidisciplinaria cuyo objetivo es reducir la mortalidad y aun la incidencia

TABLA 46: DIFERENCIAS ENTRE UNA PESQUISA OPORTUNISTA Y UNA ORGANIZADA POBLACIONAL

|                                       | Oportunista          | Organizada                      |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Recursos                              | No evaluados         | Evaluados                       |
| Elección del método de tamizaje       | Preferencia personal | Uniforme, de acuerdo a recursos |
| Intervalos y límites de edad          | ?                    | Definidos previamente           |
| Seguimiento                           | ?                    | Establecido                     |
| Convocatoria de la población objetivo | NO                   | Sistemática                     |
| Controles de calidad                  | ?                    | Sí, de métodos y procesos       |
| Monitoreo y evaluación                | ?                    | Sí                              |
| Accesibilidad                         | No evaluada          | Garantizada                     |

Fuente: elaboración propia

por cáncer colorrectal sin afectar negativamente el estado de salud de las personas que participan del tamizaje y cuya eficacia depende de la calidad de los componentes individuales del proceso.

Requiere un liderazgo sólido para generar claridad y unidad de propósito, para fomentar la formación de equipos con propiedad y una amplia participación en los procesos con el fin de fomentar el aprendizaje continuo y el mutuo reconocimiento de los esfuerzos realizados. Es trascendental la participación de todos los sectores relacionados y en todos los niveles de la toma de decisiones, a fin de lograr una participación activa y el compromiso de los principales involucrados para el beneficio del programa.

Se debe estimular la creación de asociaciones con instituciones y organizaciones que tengan misiones e intereses comunes con el programa y que puedan aportar información, sugerencias, recursos y experiencia útil en la elaboración del plan y que, incluso, puedan involucrarse en alguna fase de su implementación. La interrelación con asociaciones de pacientes, ONG, colegios médicos, sociedades científicas, departamentos de universidades, etc. puede mejorar la eficacia a través de relaciones mutuamente beneficiosas, construir la confianza y complementar las capacidades.

2. El programa debe tener en cuenta tanto los valores y preferencias de los individuos como

también las perspectivas de salud pública.

3. En la planificación, la perspectiva de salud pública requiere el compromiso de garantizar la igualdad de acceso a toda la población y la sustentabilidad del programa a través del tiempo. Además deben tomarse decisiones basadas en la evidencia científica, en los valores sociales, en la eficiencia y en un uso costo-efectivo de los recursos.

Debe preverse la implementación del programa en un enfoque global de salud, integrando objetivos comunes con otros programas relacionados al control del cáncer u otras enfermedades (por ejemplo, otras enfermedades no transmisibles). Una estrategia integrada y global de control del cáncer permite un uso de los recursos limitados más equilibrado, eficiente y equitativo. También debe adoptarse un enfoque por etapas en la planificación y ejecución de las intervenciones, basándose en consideraciones y necesidades locales. En los medios de bajos recursos, un plan que considera la gradual aplicación de pocas intervenciones, asequibles, rentables y prioritarias, tendrá una mejor oportunidad de avanzar hacia una acción efectiva.

4. Teniendo en cuenta la perspectiva del individuo, requiere un compromiso del programa con la participación informada de la población, con un servicio seguro y de alta calidad, que responda a las necesidades de las personas en riesgo de desarrollar CCR o de aquellas que ya presenten la enfermedad, con el fin de satisfacer sus necesidades psicosociales, físicas y espirituales.

Para el éxito de un programa de cribado, es necesario un criterio de selección adecuado, una tasa de participación alta de la población y una equidad en el acceso a las pruebas. Deben plantearse estrategias y esfuerzos de promoción para fomentar la participación en el programa.

5. La implementación no solo requiere llevar a cabo pruebas de pesquisa y remisión de las personas a estudios complementarios cuando está indicado. Deben desarrollarse además protocolos específicos para identificar e invitar a la población objetivo, como también para el manejo de los pacientes en la fase de diagnóstico, tratamiento y vigilancia, garantizando que todas las personas tengan acceso a las opciones apropiadas.

La organización de un programa organizado de pesquisa del CCR es un proceso de múltiples pasos que incluye: la identificación de la población objetivo, el reclutamiento de las personas elegibles, la prueba de pesquisa, la notificación de los resultados, la información sobre la fecha de la próxima prueba en caso de estudios normales, el aviso a las personas con prueba errónea inadecuada, el seguimiento de las personas con pruebas positivas (procedimientos de diagnóstico y tratamiento necesarios) y el registro y evaluación de todo el programa. La eficacia del cribado (impacto sobre la mortalidad y la incidencia de CCR) está influenciada por la calidad de los componentes individuales del proceso, desde la organización y administración hasta la evaluación, tratamiento y seguimiento de las lesiones detectadas.

6. Registro completo y preciso de los datos relevantes de cada individuo y de cada prueba de detección, incluyendo los resultados del examen inicial, los procedimientos de diagnóstico y tratamiento y los resultados posteriores. Este proceso de monitoreo y evaluación es de fundamental importancia. Debe haber una interrelación entre el registro de cáncer o de defunciones y el registro de la población pesquisada para incluir los ajustes necesarios al programa y asegurar la evaluación de los efectos y el seguimiento de las causas de muerte a nivel individual.
7. La garantía de calidad requerida para los diferentes pasos de la pesquisa, el diagnóstico y el tratamiento también deben mejorar la calidad del servicio ofrecido a los pacientes sintomáticos. Debe asegurarse la disponibilidad y accesibilidad a los servicios de calidad garantizada para el diagnóstico y el tratamiento de cáncer colorrectal y de las lesiones precursoras.
8. Un adecuado apoyo político y financiero es crucial para la implementación exitosa y para la sustentabilidad de cualquier programa de pesquisa. Además, son necesarios recursos para la búsqueda de la mejora continua, la innovación y la creatividad, con el fin de maximizar el rendimiento y abordar las diversidades sociales y culturales, así como las necesidades y desafíos que se presenten.

### Pre requisitos para organizar un programa de tamizaje del CCR

Cuando se busca organizar un nuevo programa de tamizaje del CCR deben ser considerados los siguientes aspectos fundamentales:<sup>1,10</sup>

1. Un marco legal para la identificación y el seguimiento de la población.
2. Datos epidemiológicos necesarios disponibles y exactos sobre los cuales se basa la decisión de comenzar la pesquisa.
3. Disponibilidad y accesibilidad de los datos demográficos esenciales para identificar la población objetivo y establecer un sistema de invitación.
4. Accesibilidad y disponibilidad de los servicios de calidad para el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal y sus lesiones precursoras.
5. Campañas de promoción para fomentar la participación en el programa.
6. Una relación de trabajo en conjunto con el registro local del cáncer, si está disponible, y los registros de mortalidad, registros poblacionales y registros del tamizaje, a fin de incluir los ajustes del programa asegurando la evaluación de los efectos y el seguimiento.

La evaluación y la interpretación de los resultados de todo el programa de cribado se ven directamente afectados por estos aspectos. Por lo tanto, la viabilidad de un programa administrado de manera efectiva debe ser construida gradualmente en base a los recursos y las limitaciones prácticas que impidan la cobertura total de la población objetivo en el comienzo del programa.<sup>11</sup>

El contexto y la logística de los programas de cribado serán diferentes según el país, e incluso en regiones o jurisdicciones dentro de un mismo país. La existencia previa de un registro de población facilita el envío de invitaciones personalizadas, mientras que la falta del registro puede fomentar el reclutamiento por invitación abierta. Muchas de estas diferencias contextuales explicarán las diferencias en los resultados.

### Implementación de un programa de pesquisa del cáncer colorrectal

La pesquisa del CCR organizada es un proceso de múltiples etapas:<sup>1</sup>

1. Identificación de la población objetivo.
2. Reclutamiento de los sujetos elegibles.

3. Entrega de prueba de tamizaje elegida.
4. Notificación de los resultados de las pruebas.
5. Información de resultados normales y agenda del próximo examen.
6. Convocatoria para repetir pruebas de tamizaje insatisfactorias / inadecuadas.
7. Seguimiento de las personas con pruebas positivas en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento complementarios necesarios.
8. Registro, monitoreo y evaluación de todo el programa.

Las regiones incluidas y la población objetivo deben estar claramente definidas. Los datos necesarios para la identificación de las personas, cobertura médica y la dirección de contacto pueden proporcionarlos los registros de población, de seguridad social, servicios de salud, electoral o de otros programas de cribado.

Si no existe un registro preciso, completo y actualizado periódicamente de la población objetivo, se debe implementar una base de datos administrativa para el programa combinando la información de los registros disponibles. La base jurídica para el acceso a estos registros debe estar establecida y todas las medidas de protección de datos deben ser implementadas de acuerdo con la legislación nacional.

La población objetivo de un programa de cribado del CCR incluye a todas las personas elegibles para asistir a la pesquisa en función de la edad y el área geográfica de residencia. Sin embargo, cada programa puede aplicar criterios adicionales de inclusión o exclusión para la población elegible, como por ejemplo: deterioro en las condiciones de salud de la persona en la que ofrecer la prueba de pesquisa no resulta beneficioso, examen de pesquisa previa reciente (el período en cuestión deben especificarse y justificarse), diagnóstico previo de CCR o lesiones pre-malignas (estos pacientes deberían estar controlados de acuerdo con protocolos específicos de vigilancia).<sup>1</sup>

Las personas con una historia familiar de CCR se excluyen de los exámenes de tamizaje destinados a las personas con riesgo promedio. Para ello se requiere la adopción de procedimientos para la identificación de las mismas y la recolección de información precisa y relevante para evaluar el nivel de riesgo. Por supuesto que también un programa organizado debe garantizar el control de los grupos de riesgo elevado con protocolos específicos de vigilancia que han demostrado ser eficaces y se recomiendan para los miembros de familias con síndromes hereditarios.<sup>12-15</sup>

Si no hay acceso a un protocolo específico de vigilancia para estos grupos, las personas con anteceden-

tes familiares positivos no deberían ser excluidas de un programa de cribado basado en la población de riesgo promedio, ya que puede ser la única oportunidad de acceder a una intervención para estas personas que de otro modo no estarían incluidas.

La planificación y ejecución de los programas de cribado deben tener en cuenta los factores culturales, de comportamiento, económicos y de organización.<sup>11</sup>

Hay varios factores que influyen en la participación de la población relacionados con las características del individuo, el entorno, la organización de la pesquisa y el conocimiento, las actitudes y prácticas del proveedor de salud. La importancia relativa de estos factores en los estudios que evalúan los factores determinantes y las barreras a la participación no son concluyentes. Sin embargo, la variabilidad de los resultados reportados está probablemente relacionada con las diferentes condiciones en las que se han implementado las intervenciones.<sup>16</sup>

La organización de la pesquisa dentro de los servicios de salud aparece, en la mayoría de los países, como un determinante importante de la tasa de participación. La falta de cobertura y el costo de las pruebas han sido identificados como las principales influencias negativas sobre la participación con todas las estrategias y pruebas de tamizaje. Además, la falta de recursos es la explicación más probable de la asociación negativa entre el estatus socioeconómico más bajo con la realización de las pruebas de cribado del CCR.<sup>17-20</sup> Otros factores relacionados con la organización del programa que fueron consistentemente relacionados con la mala asistencia a la pesquisa fueron el tiempo necesario para realizar el cribado, la distancia hasta el centro de salud y la falta de la recomendación del médico.

El conocimiento y la percepción de los beneficios del tamizaje y del riesgo de CCR y la motivación por la salud se asociaron con una mayor participación en muchos de los estudios.<sup>16</sup> La preocupación por el dolor, incomodidad o vergüenza asociada con el examen o el miedo de los resultados también se asociaron consistentemente con una aceptación menor.<sup>16,21-23</sup>

Se han reportado diferencias de participación en el tamizaje del CCR de acuerdo a edad y género y la mayoría de los estudios han mostrado una tendencia a una menor participación de las personas mayores. Se ha informado que la participación puede ser mayor en las mujeres y una de las razones podría ser la experiencia previa de cribado para cáncer de mama y cuello uterino, y por lo tanto una mayor concientización de los beneficios.<sup>20,24</sup>

Una revisión sistemática reciente muestra la influencia positiva y el convencimiento que ejercen las parejas sobre los varones para la aceptación de la pesquisa del CCR, y también se señala el efecto positivo en la participación en las personas con antecedentes familiares de CCR y en aquellas que reciben información de las ventajas del tamizaje brindada por miembros de la familia o amigos.<sup>16</sup>

En una revisión sistemática se evaluaron diversas intervenciones para promover una mayor participación en la pesquisa, como incentivos financieros para los proveedores de salud o los pacientes, cambios en la organización (en los procedimientos o instalaciones e infraestructuras clínicas), recordatorios para los proveedores y participantes, la educación y los materiales visuales.<sup>25</sup> El más efectivo fue la implementación de cambios organizativos para entregar estos servicios dentro de la atención rutinaria al paciente, el establecimiento de clínicas independientes dedicadas a la pesquisa y la adopción de enfoques de monitoreo y de mejoras en la calidad.

El envío por correo de un test de sangre oculta en materia fecal con un sobre pre pagado para el retorno de la muestra ha dado como resultado una captación significativamente mayor, en comparación a cuando la devolución de la muestra implica un gasto para el participante.<sup>26</sup>

La tasa de aceptación fue significativamente mayor para las personas sin seguro médico, y el ofrecimiento de una SOMF libre de gastos asociado a un folleto explicativo fue superior a la intervención educativa sola para promover la finalización del cribado. Ofrecer incentivos financieros a los sujetos invitados para el cribado no encontró un impacto positivo en la tasa de participación.<sup>27</sup>

Hay fuerte evidencia que señala que la recepción de una carta de invitación personal del médico de cabecera sola o anexada al kit de sangre oculta en heces entregado por correo se asocia con un aumento de la participación en la pesquisa cuando se compara con la recepción de cartas firmadas por otros profesionales.<sup>26,28,29</sup>

Varios estudios sobre pesquisa en cáncer de mama y cuello uterino informaron que un impacto positivo en la participación es el ofrecimiento de una cita pre fijada para realizar los exámenes, como también se ha observado entre las personas invitadas para el cribado con sigmoidoscopia flexible.<sup>1</sup>

Los datos de un estudio reciente indican que una carta de notificación y explicación previa con una carta posterior con el kit de sangre oculta en heces, aumenta significativamente la participación en el cri-

bado (39,5% vs. 48,3%).<sup>30</sup>

Una revisión que evaluó la eficacia de los diferentes tipos de recordatorios para personas que no respondieron a la primera convocatoria o deben repetir exámenes, como sistemas de aviso y re convocatoria enviada por correo, teléfono, contestador automático, o en persona, con un agente personalmente, concluyó que todos los tipos de recordatorio son eficaces, aunque los telefónicos son los más efectivos, pero también los más costosos.<sup>31</sup>

La información transmitida en la invitación se evaluó en una revisión sistemática de los métodos tendientes a mejorar los índices de aceptación. La conclusión es que las intervenciones educativas son menos eficaces que los cambios organizativos, y estudios más recientes apoyan esta conclusión.<sup>25,32-34</sup> El contenido y el formato del material de información enviada con la invitación pueden influir en la decisión de un sujeto para llevar a cabo el cribado.<sup>35</sup>

Un programa multimedia interactivo en el consultorio del médico es eficiente para aumentar la disposición a participar de la pesquisa. Las intervenciones que utilizan instrumentos visuales para mejorar el atractivo y la claridad de los conceptos, como la adición de ilustraciones al material escrito, se asoció con un aumento significativo en el conocimiento y la comprensión. Este material debe confeccionarse con enfoques culturales y lingüísticos apropiados a cada región, que favorezcan el análisis y puedan mejorar la práctica del tamizaje en los grupos más vulnerables y en personas menos instruidas.<sup>36,37</sup>

Los profesionales de la atención primaria de la salud (médicos, enfermeras, agentes sanitarios) pueden mediar positivamente para mejorar el conocimiento de la población sobre el riesgo de cáncer y los beneficios de la pesquisa para aumentar la confianza en el método de tamizaje y para contrarrestar la renuencia a la participación. Para ello, deben estar capacitados para ofrecer información del cribado basada en la evidencia previamente elaborada y consensuada dentro del programa.<sup>16</sup>

La participación de los médicos de familia en la pesquisa del CCR puede ser muy eficaz para mejorar las tasas de captación de la población objetivo, aunque este efecto está influenciado por la voluntad de participación activa y la motivación del médico de cabecera.<sup>16,38-40</sup>

La inadecuada orientación médica representa un importante determinante negativo sobre la captación de las personas de menores recursos para la pesquisa del CCR.<sup>16,38,41-44</sup>

El conocimiento y capacitación de los médicos de

atención primaria es fundamental para mejorar la participación de la población. Por ello, para promover eficazmente el cribado deben tener información adecuada sobre la eficacia del programa con información sobre la proporción de falsos negativos y falsos positivos.<sup>45</sup>

La capacitación de los efectores de la atención primaria ha sido identificada como una intervención potencialmente eficaz para promover el cribado de CCR, aunque deben aplicarse medidas de organización para lograr un impacto de los esfuerzos educativos. Una nota de aviso al médico de atención primaria para que dirija a sus pacientes a realizar el examen de tamizaje fue más eficaz que un recordatorio por correo y tan efectiva como el recordatorio telefónico para los pacientes.<sup>25,46</sup> Aunque los médicos de atención primaria no entreguen los kits, no recojan las muestras ni lean los resultados, deben ser conscientes del funcionamiento del programa, ya que pueden colaborar aconsejando a los que no cumplieron la pesquisa para completarla, lo cual resulta importante para las personas mayores o para los que tienen un nivel socioeconómico más bajo.<sup>16</sup>

Cuando se utiliza un test de sangre oculta en heces, el kit puede ser entregado por correo, por agentes sanitarios, promotores de salud e incluso voluntarios en domicilio, en los consultorios externos, laboratorios u otras instalaciones de la comunidad.<sup>47-49</sup> La entrega del kit de sangre oculta en heces con las instrucciones por correo, junto con la carta de invitación y el folleto de información, son eficaces en el aumento de las tasas de participación.<sup>50,51</sup>

La provisión de los kits debe aspirar a maximizar la accesibilidad, teniendo en cuenta las condiciones locales y los factores culturales, y debe estar disponible cerca de la población objetivo cuando se propicie su entrega en centros de salud o comunitarios, ya que la cercanía y el tiempo requerido para alcanzar al proveedor es un determinante muy fuerte de cumplimiento.<sup>39</sup>

Los voluntarios u otros profesionales también pueden estar implicados en la distribución y recolección de los kits. Además, este contacto puede representar una oportunidad adicional para el asesoramiento, para transmitir información sobre el programa y para proporcionar instrucciones sobre la utilización de la prueba.

Los sujetos contactados en su casa por un agente o voluntarios de la comunidad entrenados que entregaron el kit y recogieron la muestra desde el domicilio del participante, mostraron una tasa de participación sustancialmente mayor de la pesquisa en comparacion

con el grupo que recibió el kit por correo con una invitación de su médico de atención primaria.<sup>47,49</sup> La sostenibilidad en el tiempo representa una cuestión importante a tener en cuenta en la planificación en caso de utilizar el apoyo de voluntarios.

Ensayos aleatorios han demostrado que se logra una mayor participación de la población con el test de SOMFi en comparación con una prueba basada en guayaco. Esto se relaciona con la falta de restricciones previas en la dieta y con el método de recolección más fácil con un menor número de muestras necesarias.<sup>52-54</sup>

El manejo de las muestras de heces debe estar protocolizado con identificación y localización de la muestra a través de todo el proceso garantizado mediante la adopción de un etiquetado adecuado.<sup>55,56</sup>

Una definición operativa de la prueba de detección inadecuada y la definición utilizada para clasificar el resultado de la prueba (como negativo o positivo) deberían explicitarse en el protocolo del programa, que en el caso del test de SOMFi de tipo cuantitativo debe definirse por el nivel de corte para la concentración de hemoglobina elegida.

En los casos de resultados anormales en la pesquisa, con diagnóstico de CCR o lesiones pre neoplásicas, deben ofrecerse a todos los pacientes el tratamiento y el seguimiento posterior siguiendo las guías basadas en la evidencia científica.

Las herramientas que se mostraron eficaces para incrementar el seguimiento oportuno fueron: la reducción de las barreras financieras para realizar nuevos exámenes, la utilización del correo o recordatorios por vía telefónica, el material de información escrita o asesoramiento telefónico para tratar los temores relacionados con hallazgos anormales, la implementación de sistemas informáticos de seguimiento, el monitoreo de la detección de anomalías y los cambios en la organización (trabajo en equipo multidisciplinario).

La comprobación de los cánceres de intervalo representa un componente clave de la evaluación de un programa de cribado, por lo cual el proceso de documentación y evaluación requiere planificación a largo plazo y la vinculación entre los registros de pesquisa y registros de cáncer y mortalidad general. La recogida de datos y elaboración de informes deben abarcar todos los cánceres que aparecen en la población objetivo.

## El programa de pesquisa dentro del sistema de salud

Para la planificación de la pesquisa del CCR debe

haber un marco programático en el contexto nacional y regional, ya que el programa, para su éxito, necesita del apoyo político y una financiación sostenible.<sup>1</sup>

Si el sistema de salud carece de las estructuras necesarias apropiadas, la pesquisa no debe aplicarse hasta que esas necesidades se desarrollen en una fase previa.<sup>11</sup>

Es esencial que el programa esté integrado en el sistema de salud, sea aceptado tanto por la población como por los profesionales involucrados en el proceso de diagnóstico y tratamiento del CCR, cumpla con las normas y protocolos nacionales y cuente con el financiamiento necesario.

Los profesionales y responsables de la organización de un programa de cribado deben tener suficiente autoridad y autonomía, incluyendo un presupuesto identificado y un control sobre el uso de los recursos, para controlar eficientemente la calidad, eficacia y costo-efectividad de la pesquisa. La estructura institucional debe facilitar la gestión eficaz con calidad y el rendimiento.<sup>1</sup>

Los indicadores de procesos y de resultados deben ser evaluados constantemente para satisfacer las necesidades de las personas y del servicio de salud, y debe garantizarse el resguardo de los datos, siguiendo los requisitos establecidos por las directivas relativas a la protección de datos y privacidad de la legislación nacional.

Antes de la implementación de un programa de cribado debe hacerse un inventario de las condiciones de base, que incluyen la información sobre las tasas de cribado oportunista, tasas de incidencia y mortalidad de CCR y con el fin de ejecutar un programa exitoso deben evaluarse, la disponibilidad de recursos endoscópicos, de personal adecuado e instalaciones con una infraestructura apropiada.<sup>11</sup>

La colonoscopia es el denominador común final de todas las estrategias de cribado del CCR, y la puesta en práctica de cualquier forma de tamizaje poblacional aumentará la demanda sobre los recursos de este estudio. Por esta razón, la viabilidad del programa dependerá principalmente de la disponibilidad de los servicios de colonoscopia que garantice su accesibilidad para todas las personas.

Existe una amplia variación en la utilización adecuada de la colonoscopia, incluso con indicaciones clínicas, que fueron juzgadas inapropiadas en aproximadamente un 25% de los casos, lo que sugiere el uso excesivo del recurso endoscópico.<sup>57</sup> La utilización más adecuada de la colonoscopia podría aumentar la calidad de la atención y favorecer un uso eficiente de

los recursos disponibles para satisfacer la demanda de las colonoscopias por cribado.<sup>58</sup>

Por otro lado, resulta poco probable que simplemente proporcionar fondos para aumentar la disponibilidad de equipos y la actividad existente permitirá por sí solo el éxito del programa. En paralelo, el programa debería considerar la aplicación de intervenciones educativas de capacitación del recurso humano dirigidas a mejorar la calidad de las colonoscopia y acciones de monitoreo para evitar exámenes innecesarios.<sup>1</sup>

Dependiendo del sistema de salud de cada país o jurisdicción dentro de una misma nación, diferentes profesionales de la salud –médicos de atención primaria, agentes sanitarios, enfermeras, paramédicos, farmacéuticos, bioquímicos, voluntarios de organizaciones sin fines de lucro, etc.– pueden estar involucrados en la entrega de kits de sangre oculta, recolección de las muestras, entrega de la preparación del intestino para la colonoscopia etc. Para ello cada programa debe seguir las normas de garantía de calidad y establecer los requisitos mínimos de formación para cada tipo de profesional.<sup>56</sup>

La pesquisa no será eficaz ni eficiente si los test positivos no van seguidos de una evaluación adecuada de todo el colon y, si fuera necesario, el tratamiento apropiado. Para ello son esenciales endoscopistas entrenados y que cada programa establezca y monitoree la formación validada para la colonoscopia.<sup>56</sup>

Para ayudar en la planificación de la localización de los servicios endoscópicos para el cribado, se proponen diferentes niveles de competencia.<sup>57</sup> Las definiciones de los niveles propuestos tienen en cuenta las instalaciones y el nivel de idoneidad necesaria para tratar las lesiones detectadas mediante el cribado donde puedan ser extirpadas de forma segura y experta. Si todos los recursos no están disponibles en un área determinada, los grandes centros de diagnóstico y tratamiento pueden servir a más de un área, siempre que se establezca una comunicación adecuada.

Teniendo en cuenta los diferentes entornos sanitarios, se recomiendan especialistas en salud pública con formación y conocimiento de la epidemiología, estadísticas básicas y comunicación, para asegurar que el programa incluya un sistema de información que monitoree cada paso del proceso de pesquisa, con el fin de identificar los problemas que requieren intervención. Estos especialistas en salud pública pueden actuar en un nivel nacional o regional, mientras que los otros profesionales de la salud que prestan servicios de tamizaje son necesarios en cada área

de funcionamiento del programa.<sup>56</sup>

Se sugiere que la iniciativa de la pesquisa del CCR debe ser adaptada a las condiciones específicas de cada país, al sistema de salud y los métodos de financiación para decidir sobre la prueba a utilizar.

Los modelos de costo-efectividad de diferentes estrategias generalmente acuerdan en que lo óptimo es comenzar las pruebas en pacientes de entre 50 y 60 años con una interrupción a los 75 años.

La aceptación de la estrategia y la prueba propuesta representan un determinante crítico del impacto de un programa organizado que influyen en la evaluación de la relación costo-efectividad de las pruebas más comúnmente recomendados debido a los diferentes niveles de participación.<sup>59</sup>

Por lo tanto, la eficacia de una intervención está fuertemente influenciada por el nivel de cumplimiento que se puede lograr y se estima que una información relevante, cuando se comparan diferentes estrategias, es la evaluación del nivel de adherencia de las pruebas que proporcionan niveles comparables de años de vida ganados por número de colonoscopías. Así, más pruebas aceptables recogerían una mayor proporción de lesiones prevalentes, aunque su sensibilidad fuera menor, debido a que más personas asistirían al cribado.<sup>60</sup>

La disponibilidad de diferentes métodos de detección que permitan a los individuos de la población objetivo elegir su estrategia preferida en base a sus preferencias y valores no parece ser una opción efectiva para aumentar la cobertura.<sup>51</sup>

El ofrecimiento de una prueba alternativa a las personas que rechazan la estrategia de cribado principal de un programa podría representar una opción posible. Sin embargo, su sostenibilidad y el impacto en la organización del cambio de estrategia deben ser evaluados cuidadosamente.<sup>49</sup>

El costo por año de vida ganado para la pesquisa del CCR para la mayoría de las estrategias confrontadas con ningún cribado es comparable con otras intervenciones de salud preventivas comúnmente aprobadas, como la mamografía de detección para mujeres mayores de 50 años, la edad o el tratamiento de la hipertensión moderada.

Los costos de un programa de pesquisa se ven fuertemente afectados por la organización del tamizaje, incluyendo los costos de infraestructura, tecnología de la información, la promoción del programa, formación y control de calidad y por las características del sistema de salud. Estos mismos factores representan los principales determinantes del costo de cada prueba, lo que influye en las estimaciones de los cos-

tos relativos de las diferentes estrategias.

Además, la ventaja en términos de reducción del riesgo se debe balancear no solo con los costos del programa, sino también con las molestias para el paciente y los efectos adversos asociados con cada estrategia. Estos factores influyen en la probabilidad de que los pacientes completen las pruebas requeridas para una estrategia dada y también tienen un fuerte impacto en los costos de los exámenes.

La necesidad de recursos presenta diferencias considerables de acuerdo a la estrategia elegida. La limitada disponibilidad de los servicios de endoscopia favorecería la adopción de estrategias que usan pruebas muy específicas dirigidas a los grupos de mayor edad, mientras que una estrategia basada en la sigmoidoscopia sería preferible si se ven limitados los recursos financieros. Las limitaciones de recursos, principalmente relacionados con la disponibilidad de personal altamente calificado, representan una fuerte barrera a la adopción de la colonoscopia como herramienta de cribado primario.<sup>61</sup>

Desde el punto de vista de la implementación, es importante llevar el registro completo y preciso de todos los datos individuales relativos a cada participante desde el inicio del programa, la prueba de tamizaje, su resultado, las decisiones tomadas como consecuencia y su resultado final en términos de diagnóstico, tratamiento y el seguimiento.<sup>1</sup>

Se deben desarrollar proyectos piloto de demostración para evaluar la viabilidad de los programas nacionales o regionales y su impacto en los servicios de salud y para comprobar si los resultados esperados a corto plazo pueden ser alcanzados en un contexto de atención de rutina por un programa que cubra la totalidad de la población objetivo.

Un nuevo programa de pesquisa debe ser implementado de tal manera que pueda evaluarse su eficacia. Se sugiere una implementación por etapas, en las que la población objetivo se va incorporando poco a poco en el programa (por regiones o distritos o grupos etarios), de acuerdo a los recursos disponibles y expandiéndose gradualmente para cubrir más regiones o grupos de edad.

Para determinar si un programa ha sido efectivo con respecto a su impacto en la mortalidad y la morbilidad, se requiere un seguimiento continuo de la población objetivo durante un período prolongado de tiempo, el registro de los resultados del proceso de pesquisa y de los indicadores de impacto del programa.<sup>62</sup>

El seguimiento y la evaluación del programa, por tanto, requieren adoptar medidas adecuadas en el

proceso de planificación para el registro completo y preciso de todos los datos pertinentes. El logro de este objetivo depende del desarrollo de sistemas integrales para la documentación del proceso de pesquisa, el seguimiento de los datos adquiridos y su calidad y notificación exacta de los resultados.<sup>62</sup>

El sistema de información debe ser diseñado para apoyar la implementación de las diferentes etapas del programa. A los efectos de la evaluación del impacto de esta información, debe estar vinculado a varias fuentes de datos externas, como los registros de población, registros de cáncer o de patología con fines de garantía de calidad y de retroalimentación para los médicos.<sup>1,62</sup>

El diseño del sistema de información debe tener en cuenta la visión y datos requeridos de todos los grupos que participan en el programa de cribado. Una amplia consulta y planificación participativa es importante para mejorar la evaluación del programa, a través de una definición común de los datos elementales, indicadores y estándares. El programa debe asegurar que los profesionales involucrados en el cribado reciban retroalimentación oportuna sobre el programa. El desempeño y los datos del monitoreo son importantes, ya que las unidades de diagnóstico y los responsables del programa necesitan la información para realizar los cambios necesarios y para cumplir con los estándares de calidad y formación.

A modo de síntesis, las directrices europeas para la garantía de calidad en la pesquisa del cáncer colorrectal recomiendan:<sup>10</sup>

1. Con el fin de maximizar el impacto de la intervención y garantizar una alta cobertura y equidad en el acceso, solo deben aplicarse programas de cribado organizados, ya que en oposición con el cribado oportunista solo los programas organizados pueden garantizar la calidad adecuadamente.
2. Cuando se organiza un programa de tamizaje deben considerarse varios aspectos fundamentales: el marco legal, la disponibilidad y precisión de los datos epidemiológicos y demográficos, la disponibilidad de servicios de calidad garantizada para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, los esfuerzos de promoción del tamizaje, interrelación con el registro local de cáncer y el registro de mortalidad.
3. Debe implementarse un registro de la población para el tamizaje. Si no está disponible, tratar de obtener la información más exacta y actualizada sobre la población objetivo.
4. Si el programa de tamizaje admite exclusiones, se debe brindar la definición exacta de los criterios y las exclusiones deben ser monitoreadas cuidadosamente de manera rutinaria para comprobar su adecuación.
5. Salvo en los casos de síndromes hereditarios (ver próxima recomendación), personas con una historia familiar positiva no deben ser excluidos de los programas de tamizaje poblacional de CCR.
6. Los sujetos que pertenecen a familias con síndromes hereditarios, identificados en el momento del tamizaje, deben ser referidos a los programas de vigilancia especiales.
7. El acceso a la pesquisa y cualquier evaluación de seguimiento para las personas con resultados anormales de las pruebas de tamizaje no deben limitarse por barreras financieras, sino que deberían ser gratuitos para el participante.
8. En el contexto de un programa organizado, se deben utilizar cartas de invitación personales, preferentemente firmadas por el médico de atención primaria. Se recomienda una carta de recordatorio por correo a todos los no asistentes para aumentar la tasa de asistencia.
9. Los recordatorios telefónicos son más eficaces que otras modalidades, aunque pueden no ser costo-efectivos.
10. El suministro de información es necesaria para permitir a los sujetos tomar una decisión informada, pero no es suficiente para aumentar la participación. Deben aplicarse medidas organizativas que permitan a la gente asistir a la pesquisa.
11. Los agentes de atención primaria de la salud deben participar en el proceso de transmisión de información a las personas invitadas para el cribado.
12. Los médicos generalistas, médicos de familia o profesionales de atención primaria deben estar involucrados en la implementación de los programas.
13. La reducción de las barreras de organización a los médicos de atención primaria o de familia debe ser una prioridad en las acciones para aumentar la participación de los médicos en los programas de cribado organizados.
14. Para los programas de cribado basados en SOMF, la forma de provisión de los kits debe aspirar a maximizar la accesibilidad para la población objetivo.
15. El envío por correo de los kits de SOMF pue-

de ser una buena opción, teniendo en cuenta las cuestiones de factibilidad (como la fiabilidad del sistema de distribución y características de la prueba), así como los factores que pueden influir en la costo- efectividad, como la tasa de participación.

16. Deben proporcionarse instrucciones claras y simples junto al kit de SOMF.
17. Con el fin de mejorar el cumplimiento, se prefieren test de SOMF que no requieran o solo demanden pequeñas restricciones dietéticas como el test de SOMFi.
18. Deben ser implementados protocolos de control sistemático, preferentemente automatizados, con el fin de asegurar la correcta identificación de los resultados del examen de tamizaje y el reconocimiento de datos incompletos o erróneos.
19. Con el fin de garantizar una evaluación oportuna y adecuada, debe aplicarse un seguimiento activo de las personas con un resultado anormal en la prueba de cribado, utilizando recordatorios y sistemas informáticos para la gestión del rastreo y el monitoreo de estos pacientes.
20. Una programación específica por género y edades merecen especial atención en el diseño e implementación de las intervenciones de cribado.
21. Los costos de organización de la pesquisa que incluyen la infraestructura, tecnología de la información, la promoción del tamizaje, formación y control de calidad y la aparición de efectos adversos o la probabilidad de que los pacientes no completen las pruebas requeridas, representan factores adicionales importantes que deben tenerse en cuenta en el diseño e implementación de intervenciones de tamizaje y en la elección de la estrategia.
22. Idealmente, cualquier nuevo programa de pesquisa debe ser implementado inicialmente como piloto, si es posible utilizando la asignación al azar en grupos de tamizaje y control en la fase en la que los recursos y las limitaciones prácticas impiden la cobertura total de la población objetivo.
23. Con el fin de poder evaluar la eficacia del tamizaje, los datos deben estar vinculados a varias fuentes de datos externas, incluyendo registro de la población, registros de cáncer o de patología y los registros de mortalidad de la población objetivo.

### **Evaluación y monitoreo de un programa de pesquisa del cáncer colorrectal**

La evaluación e interpretación de los resultados de la pesquisa son esenciales para reconocer si un programa de cribado del cáncer colorrectal está alcanzando los objetivos propuestos. El contexto y la logística de los programas serán diferentes según el país e incluso por regiones, donde, por ejemplo, la existencia previa de un registro de población facilita el envío de invitaciones personalizadas.<sup>62</sup>

La eficacia de un programa depende de la calidad de sus componentes individuales y el éxito se mide no solo por su impacto en la salud pública, sino también por su organización, implementación y aceptación.<sup>10</sup>

Todos los aspectos del programa deben ser monitoreados y evaluados, y para determinar si un programa ha sido eficaz en cuanto a su impacto en la morbilidad y la mortalidad se requiere un seguimiento continuo de la población objetivo a lo largo de un plazo prolongado. Por lo tanto, los indicadores de rendimiento temprano, disponibles en los inicios de un programa son esenciales para evaluar la calidad del programa y su potencial impacto a largo plazo.<sup>62</sup>

Un programa de cribado poblacional se basa en que cada miembro de la población objetivo en el área designada conozca el programa y los miembros elegibles de la población objetivo están invitados a participar de forma individual.

Una base de datos donde consten registros individuales (un registro por persona para cada episodio de cribado) es esencial a fin de producir resultados en los aspectos organizativos del programa (cobertura, participación) y el rendimiento de la pesquisa.<sup>62</sup>

Durante todo el proceso, se debe proporcionar una información equilibrada a los participantes y los responsables del programa sobre los daños y beneficios de los servicios prestados. Esta información debe basarse en una evaluación y monitoreo sistemático que tiene en cuenta la complejidad del proceso de pesquisa.

Esta información surge de los registros de incidencia de cáncer en la región involucrada y del registro del programa de pesquisa que documenta la información de los programas y servicios de tamizaje que pueden funcionar en la misma institución o más de una institución. Es esencial que estos registros no solo sean responsables de la gestión de las bases de datos, sino también de la interpretación y la comunicación de resultados para el uso de los mismos para fines científicos.<sup>62</sup>

Para lograr un equilibrio adecuado entre el benefi-

cio de la pesquisa y sus eventuales daños, se han desarrollado guías multidisciplinarias sobre garantías de calidad en el cribado del cáncer colorrectal.<sup>63</sup>

Elas incluyen el monitoreo del desempeño de la organización, área técnica y profesional y la evaluación de impacto de los programas organizados de cribado del CCR.

Uno de los objetivos clave de los registros de pesquisa de cáncer es monitorear el desempeño de los programas y servicios de pesquisa del cáncer mediante la recolección, almacenamiento y presentación de informes con la información necesaria para apoyar una gestión eficaz y evaluar los servicios.<sup>1, 62</sup> Estas actividades requieren una matriz de datos completa que incluye:

- Descripción de los ajustes de organización que brindan servicios de tamizaje.
- Características o eventos que describen cada variable.
- Normas de codificación pertinentes para los datos de cada variable.

La matriz se debe utilizar para generar continuamente informes, utilizando conjuntos estándar de indicadores para monitorear el desempeño de los programas de cribado. Los indicadores recomendados a corto y largo plazo para CCR se refieren al protocolo de la prueba de uso común en Europa: prueba de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal con

guayaco o inmunoquímica (SOMFi).

A continuación, en las tablas 2 y 3 se enumeran los datos e indicadores clave de rendimiento recomendados por las guías europeas para programas de tamizaje con SOMF que los registros deben recoger para el monitoreo estandarizado.<sup>62</sup>

### Organización de un programa de pesquisa del CCR de acuerdo al nivel de ingreso de un país

Los estudios de costo-efectividad para la pesquisa del CCR han llegado a la conclusión de que esta estrategia es costo-efectiva en comparación con ningún tamizaje.<sup>64,65</sup>

Los modelos de micro simulación pueden ayudar a identificar la estrategia de cribado más adecuada de acuerdo a los recursos disponibles y a las restricciones presupuestarias e identificar las estrategias más eficaces en términos de años de vida ganados con relación a los costos de cada examen.<sup>66</sup>

Otros estudios de costo-efectividad han mostrado que la pesquisa del CCR puede también ser costo-efectiva en los países con recursos financieros limitados, aunque en estos casos, el acceso a un tratamiento apropiado del CCR puede ser el objetivo prioritario.<sup>67</sup> Utilizar recursos para implementar el cribado poblacional del CCR en una región sin acceso o con un acceso muy limitado al tratamiento no sería una medida costo-efectiva.<sup>4,68</sup>

La disponibilidad de la pesquisa, el diagnóstico y el tratamiento del CCR en países con recursos limita-

TABLA 47: INDICADORES DE RENDIMIENTO PARA PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CCR CON TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES (GUÍAS EUROPEAS).

| Indicador   | Numerador  | Denominador  |
|---|--|--|
| Extensión del programa de pesquisa                              | Número de población objetivo dentro del área del programa        | Número de población objetivo de todo el país                 |
| Cobertura de invitación   | Número de invitados en un tiempo determinado                     | Número de personas elegibles dentro de la población objetivo |
| Cobertura de tamizaje   | Número de personas tamizadas en un periodo de tiempo determinado | Número de personas elegibles dentro de la población objetivo |
| Aceptación de la invitación                                     | Número de personas tamizadas                                     | Número de personas invitadas                                 |
| Tasa de test inadecuados  | Número de test inadecuados                                       | Número de personas tamizadas                                 |
| Tasa de positividad del test                                    | Número de test positivos   | Número de personas tamizadas                                 |
| Tasa de derivación a colonoscopia en personas con test positivo | Número de personas referidas a colonoscopia                      | Número de personas con test positivo                         |
| Tasa de cumplimiento de la colonoscopia                         | Número de personas que se efectuaron la colonoscopia             | Número de personas referidas a colonoscopia                  |
| Tasa de colonoscopías completas                                 | Número de colonoscopías completas                                | Número total de colonoscopías efectuadas                     |

Fuente: elaboración propia

TABLA 48: INDICADORES DE RENDIMIENTO PARA PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CCR CON TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES (GUÍAS EUROPEAS).

| Indicador   | Numerador  | Denominador                                   |
|---|--|---|
| Tasa de biopsias  | Número de biopsias efectuadas  | Número total de colonoscopías realizadas      |
| Tasa de detección de lesiones                                     | Personas con al menos una lesión detectada   | Número de personas tamizadas                  |
| Tasa de detección de adenomas                                     | Personas con al menos un adenoma detectado   | Número de personas tamizadas                  |
| Tasa de detección de adenomas avanzados                           | Personas con al menos un adenoma avanzado detectado                                  | Número de personas tamizadas                  |
| Tasa de detección de cáncer                                       | Personas con al menos un cáncer diagnosticado  | Número de personas tamizadas                  |
| Valor predictivo positivo para la detección de lesiones           | Número de personas con al menos una lesión   | Número de personas con colonoscopia efectuada |
| Valor predictivo positivo para la detección de adenomas           | Número de personas con al menos un adenoma   | Número de personas con colonoscopia efectuada |
| Valor predictivo positivo para la detección de adenomas avanzados | Número de personas con al menos un adenoma avanzado                                  | Número de personas con colonoscopia efectuada |
| Valor predictivo positivo para la detección de cáncer             | Número de personas con al menos un cáncer  | Número de personas con colonoscopia efectuada |
| Complicaciones de la colonoscopia                                 | Número de complicaciones de la colonoscopia  | Número de personas con colonoscopia efectuada |
| Cáncer de intervalo   | Cáncer en personas con tamizaje negativo diagnosticado en los intervalos de tamizaje |   |

Fuente: elaboración propia

dos puede mejorarse mediante la asistencia técnica de organizaciones internacionales, como la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), redes, agencias, centros u otras asociaciones. Además son necesarios propulsores, actores locales, esenciales para promover la pesquisa y el tratamiento del CCR como una prioridad en la agenda de salud pública.<sup>4</sup>

El cribado del CCR sería igualmente costo-efectivo en zonas urbanas de países de ingresos medios en los que las tasas de incidencia se acercan a los niveles similares a las de los países con alto nivel de ingreso (tasa estandarizada de incidencia de 30 o más por 100.000 en hombres).<sup>4</sup>

Si bien la pesquisa poblacional del CCR no es la prioridad en la mayoría de los países de bajos ingresos, en algunas regiones de países emergentes donde hay cambios hacia un estilo de vida occidental y una población envejecida puede considerarse la implementación de programas limitados a esas regiones, en general áreas urbanas.<sup>11,69</sup>

Se han propuesto diferentes recomendaciones orientativas sobre cómo podrían implementarse la pesquisa y el diagnóstico del CCR en diferentes en-

tornos de recursos diferentes siguiendo las recomendaciones para el control del cáncer de la Organización Mundial de la Salud.<sup>11,70</sup>

En países de bajos ingresos, la incidencia de CCR es relativamente baja y otras enfermedades, como otros tipos de cáncer, son prioridad para la pesquisa y el tratamiento. Puede ser importante instalar el fundamento de la pesquisa y el tratamiento del cáncer colorrectal, para lo cual se requiere inversión en salud pública y atención primaria, en los sistemas hospitalarios y en un registro de cáncer. Las inversiones en salud requieren personal médico y buenos sistemas de monitoreo y evaluación para el control de la calidad.

En países de bajos ingresos, debería posibilitarse al menos el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en un hospital conveniente. Si la colonoscopia no está disponible como una herramienta de diagnóstico, el colon por enema de bario puede ser una opción aceptable.

El manejo del dolor para los estadios avanzados de los cánceres es un imperativo ético en lugares donde la capacidad de tratar con eficacia estas lesiones es

muy limitada.

En países con recursos medios hay un aumento – más pronunciado inicialmente en las zonas urbanas– en la incidencia de CCR y en la capacidad de intervención y el tamizaje oportunista se desarrolla mayormente para aquellas personas incluidas en alguna cobertura de salud.

Aquellos países o regiones dentro de algún país que ya han comenzado programas organizados de tamizaje de otros tipos de cáncer (incluidos países de América Latina y el Caribe y de ingresos medios de Asia) podrán decidir aplicar exámenes de cribado, inicialmente como un estudio piloto en regiones urbanas seleccionadas.

Como se señaló previamente, los países prioritarios son aquellos en los que la tasa estandarizada de incidencia de CCR en los hombres es de 30 por cada 100.000 habitantes. En Argentina, donde la tasa de incidencia estandarizada de

CCR en hombres es de 29.9 x 100.000, se está implementando un programa piloto para evaluar factibilidad de un programa de pesquisa.<sup>4,66</sup>

Los países donde las tasas de incidencia de CCR en los hombres se acercan a 20 por 100.000 pueden requerir una planificación previa para considerar iniciar medidas para la pesquisa del CCR.

Para el tamizaje del CCR se necesitan inversiones que pongan en práctica todos los componentes de la pesquisa y en el inicio de programas en países de ingreso medio puede aconsejarse el uso del test inmunoquímico en lugar del guayaco, dada la mayor aceptación y mejor rendimiento diagnóstico.

Además, los países de recursos medios tienen más acceso al tratamiento oportuno y pueden extenderlo a una mayor proporción de la población, y a medida que los cánceres se detectan más tempranamente, el objetivo del tratamiento pasa a ser la curación de la enfermedad y deja de ser la paliación.

Los países de recursos medios pueden ser participantes activos en las redes internacionales y los centros regionales o locales de excelencia y puede proporcionar soporte para otros países de su región que aún no iniciaron acciones específicas.

En los países de altos ingresos, las consideraciones de costo efectividad sugieren que la SOMFi, la sigmoidoscopia flexible acompañada de SOMFi o la colonoscopia son opciones válidas para el cribado. La adherencia al cribado varía, y a pesar de que cada prueba tiene sus defensores, la mejor prueba es la que se puede hacer en el contexto de los recursos endoscópicos y de acuerdo a las garantías de calidad. En estos países es factible una gama más amplia de op-

ciones de tratamiento.

## PROGRAMAS DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL MUNDO

Si bien hubo grandes cambios en los últimos 15 años, hay muchos países que carecen de programas poblacionales de cribado del CCR a pesar de tener una alta incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Esto se debe, en la mayoría de los casos, a las limitaciones en los recursos disponibles, incluyendo la capacidad de colonoscopia y la organización de la estructura de asistencia sanitaria.

Algunos países que carecen de un programa, sin embargo, lo tienen en agenda para su aplicación, probablemente en los próximos años.

Muchos programas organizados de tamizaje del CCR utilizan test no invasivos de sangre oculta en heces (inmunoquímico o guayaco), mientras que la mayoría de los programas oportunistas se basan en la colonoscopia. En ambas estrategias de cribado, los niveles de captación varían considerablemente alrededor del mundo.

El desafío para implementar un programa, especialmente en países de recursos bajos que enfrentan un aumento en la incidencia de CCR, como consecuencia de la adopción de un estilo de vida más occidentalizado, es evaluar la necesidad del tamizaje del CCR y, si está indicado, desarrollar un programa a medida para que la captación de la población objetivo sea alta.

Con grandes variaciones geográficas, durante las últimas dos décadas, muchos programas poblacionales de pesquisa del CCR se han implementado en diferentes lugares en el mundo, más frecuentemente en países occidentales donde la carga de la enfermedad y los recursos disponibles son mayores.<sup>66</sup>

### Región europea

Dentro de Europa, las tasas ajustadas de incidencia del CCR muestran una variación de hasta cinco veces, con tasas más bajas para hombres y mujeres en los países de los Balcanes: Bosnia Herzegovina (30 por 100 000 y el 19 por 100 000, respectivamente) y Albania (13 por 100 000 y el 11 por 100.000, respectivamente).

Mayores tasas de incidencia en los hombres se encuentran en Eslovaquia, Hungría y la República Checa, mientras que la incidencia más alta en las mujeres se observan en Noruega, Dinamarca y Países Bajos.<sup>71</sup>

Aunque las tasas de mortalidad siguen un patrón

geográfico similar a las tasas de incidencia, la mortalidad por CCR es también elevada en algunos países donde las tasas de incidencia son relativamente bajas como Moldavia, Rusia, Montenegro, Polonia y Lituania.<sup>72</sup> Esta circunstancia de mortalidad elevada con baja incidencia puede deberse a limitaciones en el acceso a la atención sanitaria y probablemente a un tratamiento inadecuado del CCR.

También, dentro del continente europeo, existen grandes variaciones con respecto a los programas implementados desde la publicación de las directrices de la Comunidad Europea en 2010.<sup>73</sup>

Ya en ese momento existían varios programas de tamizaje en marcha (pilotos, oportunistas u organizados) que evidenciaban considerables diferencias relacionadas a los recursos financieros regionales disponibles para la pesquisa. Lo mismo ocurre con la capacidad de la colonoscopia, con una variación de más de tres veces en este recurso dentro de los diferentes países de la región.

La mayoría de los países de Europa (24 sobre 28) en 2015 habían establecido o estaban preparando un programa nacional de cribado del CCR, oportunista u organizado. Nueve países tienen un programa oportunista y 16 tienen o están comenzando a poner en práctica programas poblacionales organizados.

Finlandia, Francia, Eslovenia y el Reino Unido han completado la implementación de sus programas organizados. En Bélgica, Países Bajos, Dinamarca, Irlanda, Italia, Malta, Polonia y España la implementación está en curso. Noruega, Portugal y Suecia están en la fase piloto.

Algunos países todavía tienen que poner en práctica un programa de cribado. En Grecia, a pesar de los recursos restringidos, por instancia de la Sociedad de Gastroenterología de ese país se estableció a la colonoscopia como método de elección para el tamizaje y la implementación de un programa organizado está en una fase de planificación.

Eslovaquia, a pesar de tener las tasas de incidencia de CCR más altas de Europa, no tiene un programa poblacional organizado y tampoco tienen un programa Bulgaria, Albania, Bosnia y Herzegovina, Kosovo, Macedonia, Montenegro, Rumania, Serbia y Rusia.<sup>66</sup>

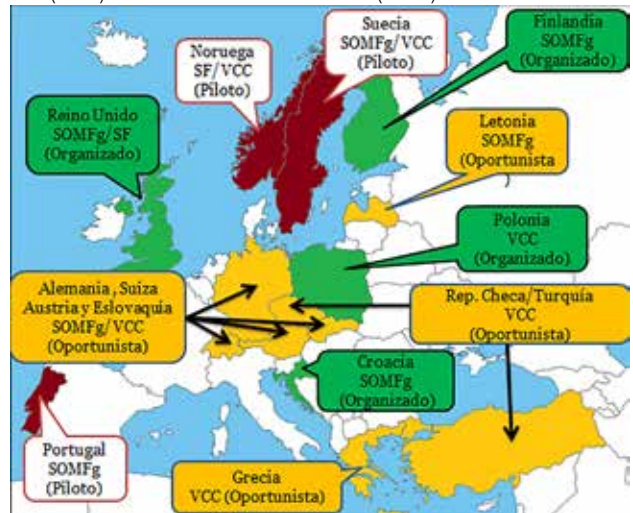
La mayoría de los países europeos que iniciaron un programa organizado de pesquisa del CCR con test de SOMFg están cambiando al test inmunológico, como ocurrió en el Reino Unido desde 2014 y en Francia desde 2015. La sigmoidoscopia flexible está siendo gradualmente introducida en Inglaterra, y a partir de marzo de 2015, dos tercios de los centros

FIGURA 2: PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CÁNCER COLORRECTAL CON TEST DE SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL INMUNOQUÍMICO (SOMFI) EN LA REGIÓN EUROPEA (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

FIGURA 3: PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CCR CON SOMFG, SIGMOIDEOSCOPIA FLEXIBLE (SF) Y COLONOSCOPIA (VCC) EN LA REGIÓN EUROPEA (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

de pesquisa estaban empezando a ofrecer este examen de una sola vez a los 55 años de edad.

Los países con programas oportunistas se enfrentan a veces a una captación baja, como es el caso de Austria y la República Checa, que tienen una cobertura de la población objetivo de aproximadamente el 25%.<sup>74,75</sup>

También los programas organizados pueden enfrentarse a problemas de captación, como ocurrió en Francia, donde inicialmente la tasa de participación en los primeros dos años fue del 34% y posteriormente, con una participación activa de los médicos generalistas, aumentó al 50% en varias regiones

del país.<sup>76</sup>

La tasa de participación en Croacia después de 3 años, con invitaciones a participar a casi un millón de personas, fue solo del 19,9%.<sup>77</sup>

En Países Bajos, Escocia y la República de Irlanda tuvieron que elevar el punto de corte de la detección de sangre oculta del test inmunoquímico para adaptarlo a la disponibilidad de colonoscopías.<sup>78,79</sup>

El cumplimiento de la colonoscopia tras un test de sangre oculta positivo también puede ser un problema, como se observó en Lituania, donde solamente el 52,4% de los test positivos se sometieron a la colonoscopia complementaria.<sup>80</sup>

En las figuras 1 y 2 se muestran los programas de tamizaje del cáncer colorrectal de tipo organizado u oportunista en fase de piloto o implementado en los diferentes países de la región europea hasta 2015.<sup>66</sup>

### América del Norte

En Norteamérica, el reembolso para la colonoscopia ha facilitado la rápida adopción de una pesquisa oportunista del CCR, especialmente en EE. UU. y también en Canadá, donde antes de la puesta en marcha del programa poblacional organizado en 2008 en la provincia de Ontario se observó un incremento del uso de la colonoscopia.<sup>81</sup>

Hasta la fecha, las 10 provincias de Canadá han anunciado que están planeando o han implementado programas organizados de cribado del CCR, donde la mayoría está utilizando test de SOMFi en personas de riesgo promedio entre 50 y 74 años.<sup>82</sup>

El programa Colon Cancer Check de la provincia de Ontario es el primer programa organizado de tamizaje del CCR en Canadá, iniciado en toda la provincia en 2008. Para 2013, el 58% de la población objetivo se había efectuado tamizaje del CCR con algunas de las modalidades de examen.<sup>83</sup> Los primeros resultados de la primera tanda de tamizajes (enero 2009-diciembre 2011) de cinco programas provinciales (Columbia Británica, Saskatchewan, Manitoba, Nueva Escocia y la Isla del Príncipe Eduardo) mostraron una tasa de participación mucho más baja (16,1%).<sup>84</sup> La colonoscopia de tamizaje oportunista está disponible en un grado variable en la mayoría de provincias de Canadá.

Como se señaló en capítulos precedentes, la pesquisa del CCR en los EE. UU. es recomendada por la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) para las personas con riesgo medio (50-75 años) mediante SOMFg de alta sensibilidad o SOMFi anual, FS cada 10 años acompañada de SOMFi cada 3 años o colonoscopia cada 10 años.

La encuesta anual del sistema de vigilancia de factores de riesgo reveló que aproximadamente el 65% de los adultos en Estados Unidos habían efectuado tamizaje del CCR en 2013, siendo la colonoscopia el examen más ampliamente utilizado.<sup>85</sup>

La Sociedad Americana del Cáncer recientemente informó que las tasas de incidencia y mortalidad de CCR han disminuido significativamente en la última década en EE. UU., atribuyendo este hecho a la pesquisa del CCR.<sup>86,87</sup>

El éxito del tamizaje oportunista visto en EE. UU. es propulsado con el apoyo de las sociedades nacionales, incluyendo USPSTF, Sociedad Americana del Cáncer, la Asociación Americana de Gastroenterología, Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal y la Nacional Colorectal Cancer Roundtable, una coalición nacional de organizaciones públicas, privadas y de voluntarios dedicada a promover la pesquisa para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal a través del liderazgo coordinado, la planificación estratégica y la promoción.

Esto ha desempeñado un papel importante en la alta captación para el control del CCR en el país.

Por otra parte, se han desarrollado programas organizados en varias regiones del país, incorporando la SOMFi como alternativa de tamizaje, como por ejemplo el programa de Kaiser Permanente Northern California y el de Veterans Health Administration, con tasas de participación del 69% y del 68%, respectivamente.<sup>88,89</sup>

México ha puesto en marcha una campaña de sensibilización sobre el CCR centrándose en el cribado con SOMFg, pero sin mucha aceptación.

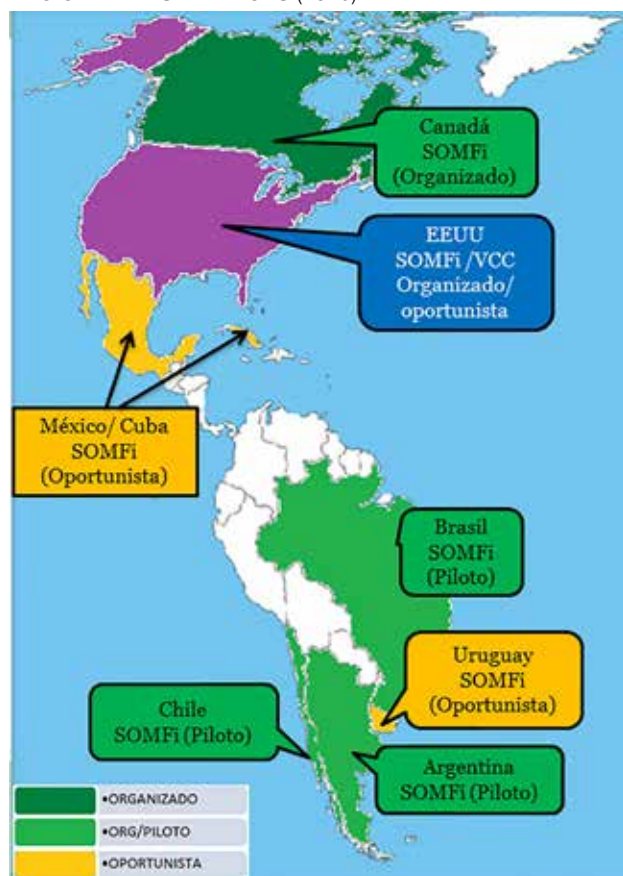
### América Central, Caribe y Sudamérica

Aunque muchos países de América Central y del Sur tienen directrices para la pesquisa del CCR, muy pocos son los programas nacionales implementados hasta la actualidad.<sup>90</sup>

La infraestructura actual en muchos países es insuficiente para sostener un programa de cribado organizado, y además son muy pocas las acciones de concientización en muchas regiones, por ejemplo, Venezuela, Bolivia, Perú, Colombia y Costa Rica. Como resultado de esta situación, muchos de los casos de CCR se diagnostican en fases avanzadas.

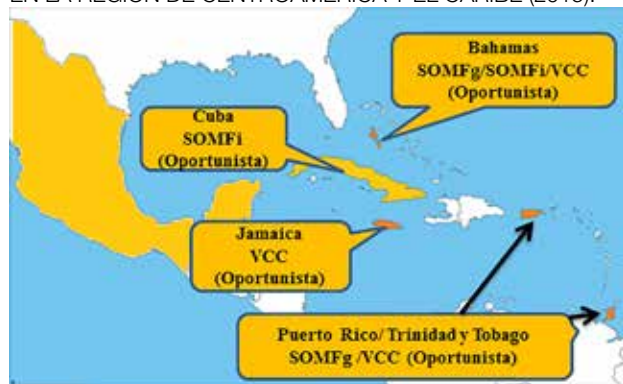
En Brasil, la colonoscopia de tamizaje para las personas mayores de 50 años ha sido aprobada por el Ministerio de Salud, pero la captación sigue siendo baja y se han iniciado programas piloto en varios municipios. En el programa de la Asociación Brasileña de prevención del CCR, desarrollado en San

FIGURA 4: PROGRAMAS DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORECTAL CON LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

FIGURA 5: PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CÁNCER COLORECTAL CON LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS ELEGIDAS EN LA REGIÓN DE CENTROAMÉRICA Y EL CARIBE (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

Pablo, a partir de 2006, con SOMFi se distribuyeron 4.567 kits entre agosto de 2006 y marzo de 2007, de los cuales el 79,7% fueron devueltos y la tasa de positividad fue de aproximadamente 10,7%.<sup>91</sup>

El programa nacional de pesquisa del CCR en Argentina se creó en diciembre de 2013 por resolución del Ministerio de Salud y se implementaron experiencias piloto en dos provincias (Tucumán y Misiones), que se encuentran en fase de ejecución. Además se encuentra en fase de planificación la implementación de programas piloto en otras jurisdicciones (Instituto Nacional del Cancer - Ministerio de Salud de la Nación).<sup>92,93</sup>

En Uruguay, un programa piloto oportunista de tamizaje del CCR se puso en marcha en 1996 para personas de riesgo medio con SOMFi, y entre junio de 1997 y julio de 2004, el 90,1% de los 11.734 personas inscritas en el programa de cribado de CCR completó el test de SOMFi con un 11,1% de positividad del examen.<sup>94</sup>

El cribado organizado para el CCR no se realiza de forma rutinaria en el Caribe. Solo la pesquisa oportunista está disponible en algunas islas con diferentes métodos, SOMFg, SOMFi y colonoscopia. Sin embargo, muchos países del Caribe carecen de las instalaciones médicas para proporcionar el tratamiento apropiado del cáncer, y por lo tanto el tamizaje del CCR no es una prioridad.<sup>90,95</sup>

Por otro lado, en otros países –Puerto Rico y Cuba– se ha reportado poca aceptación para el tamizaje del CCR.<sup>97,98</sup>

En las figuras 4 y 5 se muestran los programas de tamizaje del CCR en los países de la región de las Américas y en Centroamérica y el Caribe con las diferentes estrategias elegidas hasta 2015.<sup>66</sup>

### Región de África

Se cuestiona la necesidad de tamizaje del CCR poblacional en los países de bajos ingresos de África, tomando en cuenta la carga relativamente baja de la enfermedad en dicha región, la sustancial carga de las enfermedades transmisibles y la limitación de los recursos.<sup>4</sup>

Además, hay carencia de medios para identificar la población objetivo, la disponibilidad de colonoscopia y el número de especialistas capacitados en la mayoría de regiones.<sup>69</sup>

### Regiones de Asia y Oceanía

Las predicciones específicas para la región asiática del Mediterráneo oriental indican que, por lo general, los países de esta parte del mundo experimentarán un aumento de la mortalidad general por cáncer de aproximadamente 181% en los próximos 15 años.<sup>98</sup>

La incidencia de CCR actualmente es mayor en Israel (36 por 100 000), seguida por Jordania (26 por 100 000), Kazajistán (19 por 100 000), República Árabe Siria (23 por 100 000), República Armenia (16 por 100 000), Líbano (16 por 100 000) y el Esta-

do de Palestina (15 por 100 000).

Las tasas de mortalidad por CCR son más altas en Jordania (16 por 100 000), Kazajistán (13 por 100 000), Armenia (11 por 100 000) e Israel (11 por 100 000).<sup>71</sup>

En Israel, se implementó un programa organizado para los individuos entre 50-74 años en los cuatro proveedores de salud, con supervisión del Estado, mediante SOMFi anual ofrecida por los médicos generalistas.

En Jordania, a pesar de la alta prevalencia de la enfermedad, las autoridades nacionales de salud aún no han adoptado un programa o estrategia organizada poblacional y solo existen alternativas oportunistas.<sup>99</sup>

En la región asiática del Pacífico, la incidencia de CCR varía entre los diferentes países. Corea es el país con la incidencia de CCR más alta del mundo (45 por 100 000) y otros países con alta incidencia, en Asia, son Singapur (34 por 100 000) y Japón (32 por 100 000).<sup>71</sup>

Se observa una alarmante tendencia al alza de la incidencia de CCR y mortalidad en Asia, especialmente en Japón, Corea y China.<sup>100</sup>

Esta tendencia ha sido explicada por los cambios en la dieta y un estilo de vida occidentalizado.<sup>101</sup> Además, se observa que la prevalencia global de neoplasia colorrectal avanzada en personas asintomáticas en Asia es similar a las poblaciones occidentales.<sup>102</sup>

La incidencia de CCR y las tasas de mortalidad en la India (6 por 100 000 y 5 por 100 000, respectivamente) siguen siendo bajas en comparación con el resto de Asia.<sup>103</sup>

Las guías para el cribado del CCR en la Región

FIGURA 6: PROGRAMAS DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORECTAL CON TEST INMUNOQUÍMICO DE SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL EN REGIONES DE ASIA (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

Asiática del Pacífico han sido actualizadas recientemente y recomiendan la pesquisa del CCR, en lugares donde la tasa de incidencia es superior a 30 por 100.000, a personas entre 50 y 75 años mediante test de SOMFi de tipo cuantitativo seguido de colonoscopia en casos con resultado positivo.<sup>100</sup>

Recomiendan, además, en regiones con recursos limitados, una evaluación clínica del índice de riesgo para dar prioridad a las personas con mayor riesgo. Varios países de la región ya han desarrollado programas de cribado poblacionales: China, Japón, Taiwán, Corea y Singapur. En China, a las personas entre 40 y 74 años se les realiza el test de SOMFg seguido por un examen rectal digital y la colonoscopia. Sin embargo, el programa no está disponible para toda la población y solo se registró una captación del 13% de la población objetivo.<sup>104,105</sup>

En Japón, el programa de tamizaje del CCR se ha

FIGURA 7: PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CÁNCER COLORECTAL CON OTRAS ESTRATEGIAS EN REGIONES DE ASIA (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

FIGURA 8: PROGRAMAS DE TAMIZAJE DEL CÁNCER COLORECTAL CON TEST INMUNOQUÍMICO DE SANGRE OCULTA EN HECES EN LA REGIÓN DE OCEANÍA (2015).



Fuente: elaboración propia, en base a Schreuders y colaboradores.<sup>66</sup>

iniciado en 1992 para los beneficiarios del Plan Nacional de Salud, mediante test de SOMFi a personas entre 40 y 69 años.<sup>106</sup> En 2010, las tasas de participación fueron del 28,1% para los hombres y 23,9% para las mujeres.<sup>107</sup>

Un programa nacional de tamizaje del CCR se introdujo en la República de Corea en 2004, convocando a la población objetivo mediante cartas de invitación a principios del año para realizar un examen de SOMFi anual, y a aquellos con una prueba positiva se les ofreció el seguimiento con radiología de colon por enema doble contraste o colonoscopia.<sup>108,109</sup>

Los resultados publicados del programa coreano muestran un aumento de las tasas de participación desde su lanzamiento en 2004 (10,5%) a 2008 (21,1%) con una disminución en las tasas de positividad del test inmunológico de 8% a 6,8%.<sup>108</sup>

En Nueva Zelanda, comenzó un programa piloto de cribado del CCR de 4 años de duración en 2011

para determinar si un programa puede ser implementado a nivel nacional.

En Tailandia, un programa piloto organizado de cribado basado en la SOMFi ha sido implementado en abril de 2011, dirigido a personas entre 50-65 años en la provincia de Lampang, mostrando en sus resultados preliminares una tasa de participación del 62,9% entre las 127.301 personas convocadas.<sup>110</sup>

En Australia, se inició en 2002 un programa piloto de tamizaje del CCR y en 2006, el Programa Nacional de Pesquisa comenzó a proporcionar test de SOMFi con intervalo bienal a las personas de entre 55 y 65 años y continuará expandiéndose entre 2015 y 2020 para aplicar plenamente el cribado bienal para todos los australianos entre 50-74 años.<sup>111</sup>

En las figuras 6, 7 y 8 se muestran los programas de tamizaje del CCR en las regiones de Asia y Oceanía con las diferentes estrategias elegidas hasta 2015.<sup>66</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Von Karsa, L.; Dean, P.B.; Arrossi, S.; Sankaranarayanan, R. "Screening – principles". En: Stewart, B.W. y Wild, C.P. (eds.), World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, pp. 322-329.
- Kuipers, E.J.; Rosch, T. y Bretthauer, M. (2013): "Colorectal cancer screening optimizing current strategies and new directions". En: Nat Rev Clin Oncol, 10: 130-142.
- Garborg, K. (2015): "Colorectal Cancer Screening". En: Surg Clin N Am, 95: 979-989.
- Rabeneck, L.; Horton, S.; Zauber, A.G. et al. (2015): "Colorectal Cancer". En: Gelband, H.; Jha, P.; Sankaranarayanan, R. (eds.), Cancer: Disease Control Priorities, Volumen 3. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- Miles, A.; Cockburn, J.; Smith, R.A. et al. (2004): "A perspective from countries using organized screening programs". En: Cancer, 101: 1201-1213.
- U.S. Preventive Services Task Force (2008): "Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement". En: Ann Intern Med, 149: 627-637.
- Levin, B.; Lieberman, D.A.; McFarland, B. et al. (2008): "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". En: Cancer J Clin, 58: 130-160.
- Rex, D.K.; Johnson, D.A.; Anderson, J.C. et al. (2009): "American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]". En: Am J Gastroenterol, 104: 739-750.
- Gupta, S.; Sussman, D.A.; Doubeni, C.A. et al. (2014): "Challenges and Possible Solutions to Colorectal Cancer Screening for the Underserved". En: J Natl Cancer Inst, 106.
- Malila, N.; Senore, C. y Armadori, P. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis". Endoscopy 2012; 44(S 03): SE31-SE48 DOI: 10.1055/s-0032-1309783.
- Goss, P.E.; Lee, B.L.; Badovinac-Crnjevic, T. et al. (2013): "Planning cancer control in Latin America and the Caribbean". En: Lancet Oncol, 14: 391-436.
- Baglietto, L.; Jenkins, M.A.; Severi, G. et al. (2006): "Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer". En: J Clin Epidemiol, 59: 114-124.
- Butterworth, A.S.; Higgins, J.P. y Pharoah, P. (2006): "Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis". En: Eur J Cancer, 42: 216-227.
- Church, J.M. (2005): "A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer". En: Dis Colon Rectum, 48: 889-896.
- Cottet, V.; Pariente, A.; Nalet, B. et al. (2007): "Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors". En: Gastroenterology, 133: 1086-1092.
- Honein-AbouHaidar, G.N.; Kastner, M.; Vuong, V. et al. (2016): "Systematic Review and Meta-study Synthesis of Qualitative Studies Evaluating Facilitators and Barriers to Participation in Colorectal Cancer Screening". En: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 25(6): 907-917.
- Dassow, P. (2005): "Setting educational priorities for women's preventive health: measuring beliefs about screening across disease states". En: J Womens Health (Larchmt.), 14: 324-330.
- McCaffery, K.; Wardle, J.; Nadel, M. et al. (2002): "Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening". En: J Med Screen, 9: 104-108.
- Slattery, M.L.; Kinney, A.Y. y Levin, T.R. (2004): "Factors associated with colorectal cancer screening in a population-based study: the impact of gender, health care source, and time". En: Prev. Med, 38: 276-283.
- Wardle, J.; Miles, A. y Atkin, W. (2005): "Gender differences in utilization of colorectal cancer screening". En: J Med Screen, 12: 20-27.
- James, A.S.; Campbell, M.K. y Hudson, M.A. (2002): "Perceived barriers and benefits to colon cancer screening among African Americans in North Carolina: how does perception relate to screening behavior?". En: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 11: 529-534.
- Lawsin, C.; DuHamel, K.; Weiss, A. et al. (2007): "Colorectal cancer screening among low-income African Americans in East Harlem: a theoretical approach to understanding barriers and promoters to screening". En: J Urban Health, 84: 32-44.
- Weinberg, D.S.; Turner, B.J.; Wang, H. et al. (2004): "A survey of women regarding factors affecting colorectal cancer screening compliance". En: Prev. Med, 38: 669-675.

24. Malila, N.; Oivanen, T. y Hakama, M. (2008): "Implementation of colorectal cancer screening in Finland: experiences from the first three years of a public health programme". En: *Z Gastroenterol*, 46 (Suppl. 01): 25-28.
25. Stone, E.G.; Morton, S.C.; Hulscher, M.E. et al. (2002): "Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis". En: *Ann Intern Med*, 136: 641-651.
26. Jepson, R.; Clegg, A.; Forbes, C. et al. (2000): "The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review". En: *Health Technol. Assess*, 4: i-133.
27. Plaskon, P.P. y Fadden, M.J. (1995): "Cancer screening utilization: is there a role for social work in cancer prevention?". En: *Soc Work Health Care*, 21: 59-70.
28. Cole, S.R.; Young, G.P.; Byrne, D. et al. (2002): "Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner". En: *J Med Screen*, 9: 147-152.
29. Federici, A.; Giorgi, R.P.; Borgia, P. et al. (2005): "The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial". En: *J Med Screen*, 12: 83-88.
30. Cole, S.R.; Smith, A.; Wilson, C. et al. (2007): "An advance notification letter increases participation in colorectal cancer screening". En: *J Med Screen*, 14: 73-75.
31. Jacobson, V.J. y Szilagyi, P. (2005): "Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD003941.
32. Costanza, M.E.; Luckmann, R.; Stoddard, A.M. et al. (2007): "Using tailored telephone counseling to accelerate the adoption of colorectal cancer screening". En: *Cancer Detect Prev*, 31: 191-198.
33. Lipkus, I.M.; Green, L.G. y Marcus, A. (2003): "Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors". En: *J Health Commun*, 8: 213-228.
34. Robb, K.A.; Miles, A.; Campbell, J. et al. (2006): "Can cancer risk information raise awareness without increasing anxiety? A randomized trial". En: *Prev Med*, 43: 187-190.
35. Austoker, J.; Giordano, L.; Hewitson, P. et al. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis". En: *Communication. Endoscopy*, 44: SE164-SE185.
36. Jerant, A.; Kravitz, R.L.; Rooney, M. et al. (2007): "Effects of a tailored interactive multimedia computer program on determinants of colorectal cancer screening: a randomized controlled pilot study in physician offices". En: *Patient Educ Couns*, 66: 67-74.
37. Tu, S.P.; Taylor, V.; Yasui, Y. et al. (2006): "Promoting culturally appropriate colorectal cancer screening through a health educator: a randomized controlled trial". En: *Cancer*, 107: 959-966.
38. Brawarsky, P.; Brooks, D.R.; Mucci, L.A. et al. (2004): "Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing". En: *Cancer Detect Prev*, 28: 260-268.
39. Federici, A.; Giorgi, R.P.; Bartolozzi, F. et al. (2006): "The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial". En: *Cancer Causes Control*, 17: 45-52.
40. Seifert, B.; Zavoral, M.; Fric, P. et al. (2008): "The role of primary care in colorectal cancer screening: experience from Czech Republic". En: *Neoplasma*, 55: 74-80.
41. Sewitch, M.J.; Fournier, C.; Ciampi, A. et al. (2007): "Adherence to colorectal cancer screening guidelines in Canada". En: *BMC Gastroenterol*, 7: 39.
42. Klabunde, C.N.; Schenck, A.P. y Davis, W.W. (2006): "Barriers to colorectal cancer screening among Medicare consumers". En: *Am J Prev Med*, 30: 313-319.
43. Schenck, A.P.; Klabunde, C.N. y Davis, W.W. (2006): "Racial differences in colorectal cancer test use by Medicare consumers". En: *Am J Prev Med*, 30: 320-326.
44. Wee, C.C.; McCarthy, E.P. y Phillips, R.S. (2005): "Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physician counseling". En: *Prev Med*, 41: 23-29.
45. Woodrow, C.; Rozmovits, L.; Hewitson, P. et al. (2006): "Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs' attitudes and information needs". En: *BMC Fam Pract*, 7: 53.
46. Walsh, J.M.; Salazar, R.; Terdiman, J.P. et al. (2005): "Promoting use of colorectal cancer screening tests. Can we change physician behavior?". En: *J Gen Intern Med*, 20: 1097-1101.
47. Courtier, R.; Casamitjana, M.; Macia, F. et al. (2002): "Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population". En: *Eur J Cancer Prev*, 11: 209-213.
48. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group (2004): "Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom". En: *BMJ*, 329(7458): 133. doi: 10.1136/bmj.38153.491887.7C.
49. Zorzi, M. De Bianchi, P.S.; Grazzini, G. et al. (2007): "Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes". En: *Epidemiol Prev*, 31: 6-56.
50. Church, T.R.; Yeazel, M.W.; Jones, R.M. et al. (2004): "A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening". En: *J Natl Cancer Inst*, 96: 770-780.
51. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B. et al. (2005): "Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates". En: *J Natl Cancer Inst*, 97: 347-357.
52. Cole, S.R.; Young, G.P.; Esterman, A. et al. (2003): "A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer". En: *J Med Screen*, 10: 117-122.
53. Federici, A.; Giorgi, R.P.; Borgia, P. et al. (2005): "The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial". En: *J Med Screen*, 12: 83-88.
54. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Laheij, R.J. et al. (2008): "Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population". En: *Gastroenterology*, 135: 82-90.
55. Halloran, S.; Launoy, G. y Zappa, M. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Faecal Occult Blood Testing". En: *Endoscopy*, 44: SE65-SE87.
56. Steele, R.J.C.; Rey, J-F. y Lambert, R. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Professional requirements and training". En: *Endoscopy*, 44: SE106-SE115.
57. Valori, R.; Rey, J-F.; Atkin, W. et al. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Quality assurance in endoscopy in colorectal screening and diagnosis". En: *Endoscopy*, 44: SE88-SE105.
58. Seeff, L.C.; Manninen, D.L.; Dong, F.B. et al. (2004): "Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States?". En: *Gastroenterology*, 127: 1661-1669.
59. Zauber, A.G.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.B. et al. (2008): "Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med*, 149: 659-669.
60. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B. et al. (2007): "Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening". En: *Gastroenterology*, 132: 2304-2312.
61. Vijan, S.; Inadomi, J.; Hayward, R.A. et al. (2004): "Projections of demand and capacity for colonoscopy related to increasing rates of colorectal cancer screening in the United States". En: *Aliment Phar-*

- macol Ther, 20: 507-515.
62. Anttila, A.; Lönnberg, S. y Ponti, A. (2015): "Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries". En: *European Journal of Cancer*, 51, 241-251.
  63. Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa, L. (2010): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis". Disponible online en: <<http://ec.europa.eu>>.
  64. Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.B. y Brenner, H. (2011): "Cost-effectiveness of colorectal cancer screening". En: *Epidemiol Rev*, 33: 88-100.
  65. Pignone, M.; Saha, S.; Hoerger, T. et al. (2002): "Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med*, 137: 96-104.
  66. Schreuders, E.H.; Ruco, A.; Rabeneck, L. et al. (2015): "Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes". En: *Gut*, 64: 1637-1649, doi:10.1136/gutjnl-2014-309086.
  67. Ginsberg, G.M.; Lauer, J.A.; Zelle, S. et al. (2012): "Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study". En: *BMJ*, 344: e614.
  68. Ginsberg, G.M.; Lim, S.S.; Lauer, J.A. et al. (2010): "Prevention, screening and treatment of colorectal cancer: a global and regional generalized cost effectiveness analysis". En: *Cost Eff Resour Alloc*, 17, 8: 2. doi: 10.1186/1478-7547-8-2.
  69. Lambert, R.; Sauvaget, C. y Sankaranarayanan, R. (2009): "Mass Screening for Colorectal Cancer Is Not Justified in Most Developing Countries". En: *International Journal of Circulation*, 125: 253-256.
  70. OMS (2006): "Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: Planning World Health Organization 2006; II. Series". Disponible online en: <<http://www.who.int>>.
  71. GLOBOCAN (2012): Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible online en: <<http://globocan.iarc.fr>>.
  72. Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J. et al. (2013): "Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012". En: *Eur J Cancer*, 49: 1374-1403.
  73. Von Karsa, L.; Patnick, J. y Segnan, N. (2012): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis". First Edition—Executive summary. En: *Endoscopy*, 44(Suppl 3): SE1-8.
  74. Zavoral, M.; Suchanek, S.; Majek, O. et al. (2014): "Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress". En: *World J Gastroenterol*, 20: 3825-3834.
  75. Haidinger, G.; Waldhoer, T. y Vutuc, C. (2008): "Self-reported colonoscopy screening in Austria". En: *Eur J Cancer Prev*, 17: 354-357.
  76. Leuraud, K.; Jezewski-Serra, D.; Viguier, J. et al. (2013): "Colorectal cancer screening by guaiac faecal occult blood test in France: Evaluation of the programme two years after launching". En: *Cancer Epidemiol*, 37: 959-967.
  77. Katicic, M.; Antoljak, N.; Kujundzic, M. et al. (2012): "Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007–2011)". En: *World J Gastroenterol*, 18: 4300-4307.
  78. Steele, R.J.C.; McDonald, P.J.; Digby, J. et al. (2013): "Clinical outcomes using a faecal immunochemical test for haemoglobin as a first-line test in a national programme constrained by colonoscopy capacity". En: *United European Gastroenterology Journal*, 1: 198-205.
  79. Van Veldhuizen, H.; Heijnen, M-L. y Lansdorp-Vogelaar, I. (2016): "Adjustment to the implementation of the colorectal cancer screening programme in 2014 and 2015". Disponible online en: <[www.one-health.nl](http://www.one-health.nl)>.
  80. Poskus, T.; Strupas, K.; Mikalauskas, S. et al. (2015): "Initial results of the National Colorectal Cancer Screening Program in Lithuania". En: *Eur J Cancer Prev*, 24: 76-80.
  81. Vinden, C.; Schultz, S. y Rabeneck, L. (2004): ICES research atlas: use of large bowel procedures in Ontario. Ontario: Institute for Clinical Evaluative Sciences. Disponible online en: <<http://www.ices.on.ca>>.
  82. Canadian Partnership Against Cancer (2013): "Colorectal cancer screening in Canada: Program performance results, January 2009–December 2011". Toronto. Disponible online en: <<http://www.cancerview.ca>>.
  83. Rabeneck, L.; Tinmouth, J.M.; Paszat, L.F. et al. (2014): "Ontario's ColonCancerCheck: results from Canada's first province-wide colorectal cancer screening program". En: *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 23: 508-515.
  84. Major, D.; Bryant, H.; Delaney, M. et al. (2013): "Colorectal cancer screening in Canada: results from the first round of screening for five provincial programs". En: *Curr Oncol*, 20: 252-257.
  85. Centers for Disease Control and Prevention (2015): "Morbidity and mortality weekly report: Colorectal cancer screening test use - United States, 2013". Disponible online en: <[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)>.
  86. Siegel, R.; Desantis, C. y Jemal, A. (2014): "Colorectal cancer statistics, 2014". En: *CA Cancer J Clin*, 64: 104-117.
  87. Edwards, B.K.; Ward, E.; Kohler, B.A. et al. (2010): "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". En: *Cancer*, 116: 544-573.
  88. Levin, T.R.; Jamieson, L.; Burley, D.A. et al. (2011): "Organized Colorectal Cancer Screening in Integrated Health Care Systems". En: *Epidemiol Rev*, 33: 101-110.
  89. Chao, H.H.; Schwartz, A.R.; Hersh, J. et al. (2009): "Improving colorectal cancer screening and care in the Veterans Affairs Health-care system". En: *Clin Colorectal Cancer*, 8: 22-28.
  90. Pan American Health Organization (2013): *Cancer in the Americas: Country Profiles 2013*. Ginebra, OMS.
  91. Coy, C. (2013): "Colorectal cancer prevention in Brazil. Where are we?" En: *J Coloproctol*, 33: 111-112.
  92. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.
  93. Resolución Ministerial 2173. Creación del Programa Nacional de Prevención y Detección temprana del cáncer colorrectal. Ministerio de Salud de la Nación, 30 de diciembre de 2013. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.
  94. Fenocchi, E.; Martínez, L.; Tolve, J. et al. (2006): "Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test". En: *Eur J Cancer Prev*, 15: 384-390.
  95. Plummer, J.M.; Mitchell, D.I.; Ferron-Boothe, D. et al. (2012): "Colonoscopy in central Jamaica: results and implications". En: *West Indian Med J*, 61: 610-614.
  96. Gonzalez, R.S. (2014): "Cancer Screening: Global Debates and Cuban Experience". En: *MEDICC Review*, 16: 73-77.
  97. López-Charneco, M.; Pérez, C.M.; Soto-Salgado, M. et al. (2013): "Correlates of colorectal cancer screening among Hispanics: Results from the 2008 Puerto Rico behavioral risk factor surveillance system survey". En: *P R Health Sci J*, 32: 68-75.
  98. Dey, S. y Soliman, A.S. (2010): "Cancer in the global health era: opportunities for the Middle East and Asia". En: *Asia Pac J Public Health*, 22: 75S-82S.
  99. Omran, S.; Barakat, H.; Muliira, J.K. et al. (2015): "Knowledge, experiences, and barriers to colorectal cancer screening: a survey of health care providers working in primary care settings". En: *J Cancer Educ*, 30: 53-61.
  100. Sung, J.J.; Ng, S.C.; Chan, F.K. et al. (2015): "An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening". En: *Gut*, 64: 121-132.
  101. Sung, J.J.; Lau, J.Y.; Goh, K.L. et al. (2005): "Increasing incidence of

- colorectal cancer in Asia: implications for screening". En: *Lancet Oncol*, 6: 871-876.
102. Byeon, J.S.; Yang, S.K.; Kim, T.I. et al. (2007): "Colorectal neoplasm in asymptomatic Asians: a prospective multinational multicenter colonoscopy survey". En: *Gastrointest Endosc*, 65: 1015-1022.
103. Pathy, S.; Lambert, R.; Sauvaget, C. et al. (2012): "The incidence and survival rates of colorectal cancer in India remain low compared with rising rates in East Asia". En: *Dis Colon Rectum*, 55: 900-906.
104. Goss, P.E.; Strasser-Weippl, K.; Lee-Bychkovsky, B.L. et al. (2014): "Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia". En: *Lancet Oncol*, 15: 489-538.
105. Kang, L.N. y Qiao, R.L. (2014): "Cancer screening and prevention in China". En: *Cancer Control*, 8: 131-133.
106. Saito, H. (2006): "Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan". En: *J Med Screen*, 13: S6-S7.
107. Center for Cancer Control and Information Services NCC (2013): *Cancer statistics in Japan '13*. Tokio: Foundation for Promotion of Cancer Research.
108. Choi, K.S.; Lee, H.Y.; Jun, J.K. et al. (2012): "Adherence to follow-up after a positive fecal occult blood test in an organized colorectal cancer screening program in Korea, 2004-2008". En: *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 1070-1077.
109. Shim, J.I.; Kim, Y.; Han, M.A. et al. (2010): "Results of colorectal cancer screening of the national cancer screening program in Korea, 2008". En: *Cancer Res Treat*, 42: 191-198.
110. Khuhaprema, T.; Sangrajrang, S.; Lalitwongsa, S. et al. (2014): "Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme". En: *BMJ Open*, 4: e003671.
111. Australian Government Department of Health (2015): *National Bowel Cancer Screening Program 2015*. Disponible online en: <<http://www.cancerscreening.gov.au>>.

# CAPÍTULO 8

## Programa Nacional para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.

### Instituto Nacional del Cáncer. Argentina

El Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en Argentina se creó el 30 de diciembre de 2013 mediante la Resolución 2173 del Ministerio de Salud de la Nación,<sup>1</sup> en base a la propuesta previa elaborada en 2012.<sup>2</sup>

El programa está fundamentado en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la planificación y ejecución de programas de control del cáncer que aconseja una planificación y una implementación de programas de control del cáncer de modo progresivo, en etapas, basándose en disponibilidad de recursos y necesidades regionales o locales.<sup>3,4</sup> Además, sigue los lineamientos de las guías de garantía de calidad en diagnóstico y tratamiento del CCR de la Unión Europea para programas poblacionales organizados.<sup>5</sup> Tiene el objetivo de implementar un programa costo-efectivo, accesible a toda la población, garantizando la calidad de las intervenciones y los procesos, con un registro completo de los datos que permita un monitoreo y evaluación permanentes.<sup>2</sup>

#### **Objetivos generales del programa**

- Disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal.
- Mejorar la calidad de vida.

#### **Objetivos específicos del programa:**

- Instalar el control del cáncer colorrectal como prioridad en la agenda de salud pública nacional.
- Promover la inclusión de programas de prevención y control del cáncer colorrectal en las diferentes jurisdicciones del país.
- Difundir y concientizar a la comunidad sobre las ventajas de la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.
- Fortalecer los recursos necesarios para su implementación y los métodos de diagnóstico y tratamiento del CCR.
- Mejorar los circuitos de consulta especializada, derivación, seguimiento y tratamiento de la enfermedad.
- Unificar criterios para el control, tratamiento y

seguimiento de los grupos de mayor riesgo de cáncer colorrectal.

- Proponer la pesquisa del cáncer colorrectal en personas de riesgo promedio.
- Asegurar la accesibilidad de las acciones para la prevención, el diagnóstico temprano y el control de la enfermedad a toda la población.
- Lograr el apoyo y compromiso político con una financiación que permita garantizar su sostenibilidad en el tiempo.
- Promover la ampliación del programa en los otros sectores de salud (por ejemplo, seguridad social) para lograr el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.
- Favorecer la potenciación de las acciones mediante convenios de colaboración con asociaciones civiles, sociedades científicas y ONG con misiones y objetivos similares.
- Facilitar la formación y capacitación del recurso humano necesario en cada una de las etapas del programa y en el nivel de conducción.
- Asegurar las garantías de calidad de los componentes del programa y su sostenibilidad.
- Establecer un sistema de información estratégica que incluya la vigilancia epidemiológica, el monitoreo y la evaluación de la calidad y del impacto del programa.
- Garantizar la privacidad y protección de datos personales de acuerdo a la legislación vigente a toda la población participante.
- Favorecer la investigación y el desarrollo de adelantos en aspectos organizativos, prestación de servicios o nuevas tecnologías que permitan mejorar los resultados del programa.

#### **FASES DE IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA**

La Argentina presenta diferencias entre jurisdicciones, con realidades y prioridades de salud disímiles, donde los recursos económicos, tecnológicos y humanos disponibles son limitados en algunas provin-

cias, lo que puede resultar una barrera para la implementación de un programa de pesquisa organizado.

Una evaluación de la carga de la enfermedad en cada región, su relevancia respecto de otros problemas de salud, la disponibilidad de recursos y las posibilidades de inversión en un programa a largo plazo son las claves para el diseño de un proyecto sostenible.

Parece razonable proponer una fase inicial, en las regiones de recursos limitados, donde se puedan desarrollar tareas de prevención y detección temprana, en general con los recursos existentes e incorporar, en una segunda etapa, las acciones que requieren la asignación de fondos adicionales.<sup>2,3</sup>

En un programa progresivo de detección temprana del CCR puede proponerse, en una primera fase, el control de los grupos de mayor riesgo para avanzar, en una segunda etapa, en la implementación de un programa de pesquisa en la población general.

Esta propuesta de programa en etapas debe ser analizada cuidadosamente en cada jurisdicción (región, provincia, municipio) evaluando los datos epidemiológicos y demográficos, la cobertura de salud de la población, la tecnología disponible (colonoscopías) y los recursos humanos antes de definir las acciones respectivas.

En aquellas regiones o jurisdicciones donde la carga de la enfermedad lo justifique, donde existan los recursos suficientes y donde el compromiso y la voluntad política necesarios aseguren la sustentabilidad en el mediano y largo plazo, ambas fases podrían iniciarse conjuntamente.

La fase del programa dirigida a grupos de mayor riesgo de CCR permite limitar la pesquisa inicialmente a una población objetivo menor y, por ende, tener mayor eficacia en el control de estos grupos. El principal desafío de esta pesquisa selectiva es la identificación y la búsqueda activa de los grupos de mayor riesgo de manera factible y eficiente.

Esta fase tiene un beneficio limitado, ya que no incluye a las personas de riesgo promedio que representan la mayoría de los cánceres colorrectales y que deben ser incluidas en una segunda etapa o incluirse de inicio (donde sea factible) para lograr una significativa reducción de la incidencia y mortalidad del CCR.

El control de los grupos de riesgo aumentado se fundamenta en que, si bien existen recomendaciones de vigilancia y control para cada grupo en guías de práctica clínica publicadas, estas normativas no están reguladas dentro de un programa organizado que contemple la accesibilidad, la disponibilidad y la ho-

mogeneidad de las acciones con las evaluaciones y los controles necesarios.

Ante la ausencia de programas monitoreados, estas personas actualmente se vigilan de manera desigual, con criterios individuales, dependiendo de la formación y del interés del profesional, como ocurre en las pesquisas de tipo oportunista, sin registros ni evaluaciones.

El programa toma en cuenta que, ante las circunstancias de limitaciones de recursos ya señaladas, una estrategia en dos etapas puede ser necesaria: la inicial, destinada al control eficaz de los grupos de riesgo mayor de CCR, y una segunda, orientada a la población general de riesgo promedio.

## PRIMERA FASE DEL PROGRAMA: PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CCR EN GRUPOS DE RIESGO ELEVADO

*Población objetivo de la primera fase:* personas con riesgo aumentado de CCR por antecedentes familiares o personales (ver criterios de inclusión).

*Objetivos específicos del Programa de prevención y detección temprana del CCR en grupos de riesgo:*

- Detectar y concientizar a la población con riesgo aumentado de CCR (grupos de riesgo) para su adecuado control.
- Asegurar la accesibilidad del programa y ofrecer los estudios necesarios para el control y la vigilancia a toda la población con riesgo aumentado de CCR.
- Difundir y promover, en la población médica, las recomendaciones de control y vigilancia de los diferentes grupos de riesgo de CCR.
- Facilitar los procesos de pesquisa, tratamiento, control y seguimiento de las patologías diagnosticadas.
- Crear un registro centralizado de los grupos de riesgo y del programa en todos sus pasos.
- Establecer criterios de evaluación (indicadores) y monitoreo continuo del programa para garantizar la calidad de las acciones y procesos.
- Promover la publicación de los datos y un sistema de consulta y actualización permanente.
- Lograr el apoyo y compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
- Promover la inclusión del programa en los otros sectores de salud (por ej., seguridad social) para

lograr el acceso a toda la población objetivo, independientemente de su cobertura de salud.

- Garantizar la confidencialidad, la libertad de elección y la protección de datos personales.

### *Crterios de inclusión de la primera fase*

1. Personas con antecedentes personales de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal
2. Personas con antecedentes familiares de adenomas o cáncer colorrectal.
3. Personas con antecedentes de poliposis adenomatosa familiar u otras poliposis colónicas.
4. Personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.
5. Personas que cumplan criterios clínicos de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

### *Crterios de exclusión de la primera fase*

1. Personas con riesgo promedio: se incluirán en la segunda fase del programa.
2. Personas con síntomas: serán derivadas para los estudios de diagnóstico necesarios.
3. Personas que voluntariamente no deseen efectuar los estudios aconsejados (registro).

### *Niveles de ejecución de la primera fase*

El programa contempla tres niveles de ejecución: estos son orientativos; pueden modificarse adaptándose a los recursos y a las estructuras de salud locales.

#### *Primer nivel del programa de prevención y detección temprana en personas con riesgo elevado:*

En la captación de personas a riesgo, es fundamental la función de los agentes sanitarios, los promotores de salud y los médicos en general y otros agentes del área de atención primaria de la salud.

En este nivel del programa se detectarán e invitarán a participar a aquellas personas que cumplan criterios de inclusión mediante la información suministrada por: agentes sanitarios, promotores de salud, afiches y folletos en los centros de atención primaria de la salud (CAPS) y en hospitales, por comunicaciones en medios de difusión locales, participación de ONG o grupos sociales, por iniciativa de los médicos de atención primaria o en consultorios externos de hospitales, etc.

En este nivel se realizará:

1. La detección de personas con riesgo mayor de

cáncer colorrectal.

2. Una consulta especializada de evaluación del riesgo (en caso de contar con la disponibilidad).

El consultorio de evaluación de riesgo de CCR puede funcionar en los mismos centros de salud (1° nivel del programa) o de preferencia en hospitales de referencia por área sanitaria (2° nivel) de acuerdo a las características, disponibilidad y capacitación del recurso humano. Debe ser llevado a cabo por profesionales médicos (clínicos, gastroenterólogos, etc.) que cuenten con la formación y la capacitación necesarias para analizar los antecedentes personales, evaluar los síntomas y la calidad de los exámenes diagnósticos.

#### *Segundo nivel del programa de prevención y detección temprana en personas con riesgo elevado:*

Representado por los consultorios de riesgo de CCR preferentemente dispuestos en los hospitales de referencia o también en Centros de Atención Primaria. La preferencia de su ubicación en los hospitales de referencia se aconseja para tener una relación más estrecha con los servicios de diagnóstico y tratamiento y optimizar la gestión de turnos.

#### *Funciones del responsable del consultorio de evaluación de riesgo:*

1. El análisis del riesgo de la persona y su familia a través de una entrevista de evaluación de antecedentes familiares y personales.
2. El registro en la base de datos del programa.
3. La indicación de la recomendación personal y familiar de pesquisa de acuerdo al riesgo.
4. La entrega, para la firma, del consentimiento informado previo a la realización del o los estudios solicitados.
5. La derivación y la facilitación del acceso a los exámenes y eventuales tratamientos de acuerdo a un protocolo específico en el hospital de referencia regional.
6. El seguimiento: recepción del estudio solicitado y recomendación de vigilancia posterior.
7. La programación de un sistema de recordatorios para convocar a las personas que no completaron la recomendación inicial o deben repetir sus estudios.
8. El envío sistemático periódico de los datos al registro regional.
9. La consulta y la interacción permanentes con coordinadores regionales.

Consentimiento informado: se brindará al participante toda la información necesaria sobre los objetivos de la pesquisa, beneficios, limitaciones (falsos positivos y negativos), riesgos y complicaciones de los métodos de estudio y tratamiento que puedan ser necesarios.

Todas las recomendaciones de estudio y/o tratamiento o evaluación de las familias de las personas con riesgo mayor deben enmarcarse dentro de las normas éticas de confidencialidad, de libertad de elección y de protección de datos personales de acuerdo a la legislación vigente.

**Tercer nivel del programa de prevención y detección temprana en personas con riesgo elevado:** Centros de diagnóstico y tratamiento en hospitales regionales de referencia u hospitales centrales de la jurisdicción (de acuerdo a las características y disponibilidad locales del sistema de salud).

En este nivel se realizarán los exámenes y tratamientos necesarios para satisfacer las necesidades de los diferentes grupos de riesgo: endoscopías diagnósticas y terapéuticas, biología molecular, test genéticos, inmunohistoquímica, anatomía patológica, cirugías, etc. El algoritmo diagnóstico y terapéutico debe diseñarse previamente con un circuito de derivación preestablecido que dependerá de la estructura sanitaria regional.

Pueden utilizarse los navegadores para guiar al paciente a través del sistema de cuidados de salud, que los conectan con los servicios de diagnóstico y tratamiento. Los navegadores también vinculan a los pacientes con otros servicios dentro del hospital y en la comunidad, incluyendo servicios de nutrición, terapia física, psicología y grupos de apoyo.

**Cuarto nivel del programa de prevención y detección temprana en personas con riesgo elevado** (estructura de organización u organismo directivo compartida con la segunda fase del programa):

Existen diferentes opciones de estructura de organización que deben adaptarse a las realidades locales. Se puede utilizar un modelo centralizado (con un pequeño número de unidades de organización, que implica un número relativamente reducido de profesionales con alta dedicación de su actividad al programa) o un modelo descentralizado con mayor número de unidades, distribuidas por el territorio, más próximas a la población y con mayor número de profesionales involucrados, que, en general, tendrán una dedicación menor al programa.

El modelo más descentralizado permite aprovechar, en muchos casos, los recursos existentes en el sistema y acercar el programa a la población objetivo, pero presenta más dificultades para mantener la calidad y la homogeneidad del programa que un modelo más centralizado. En todos los casos es indispensable disponer de protocolos específicos de pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, además de un sistema de monitoreo y evaluación. La estructura y el sistema de organización dependerán del volumen de la población a servir y su distribución territorial.

**Modelo de unidades de organización propuestas para el programa:**

Estas unidades son las mismas a utilizar en la primera y en la segunda fase del programa.

**Unidad de coordinación central (Instituto Nacional del Cáncer)**

Funciones de la unidad de coordinación central:

1. Coordinación general con las unidades jurisdiccionales/provinciales.
2. Creación de un organismo consultor multidisciplinario de referentes de los grupos de riesgo.
3. Garantizar la homogeneidad, la equidad y la accesibilidad de las prestaciones.
4. Favorecer la eliminación de barreras que impidan el correcto funcionamiento del programa y su sostenibilidad.
5. Promoción y enlace con otros profesionales y asociaciones o colaboraciones con asociaciones, sociedades científicas u ONG con objetivos y/o misiones similares para potenciar las acciones.
6. Garantizar la calidad en los diferentes niveles y unidades del programa.
7. Evaluación de costo-efectividad de las intervenciones propuestas.
8. Elaboración del material informativo y divulgativo del programa para la población (cartas, folletos, afiches, carteles, página web, eventos de difusión, campañas, etc.).
9. Gestionar los flujos de información en los diferentes niveles de comunicación con la población y otros profesionales acerca de los resultados del programa con publicación periódica de resultados.
10. Crear un organigrama de tareas con responsables y plazos de ejecución.
11. Elaborar guías nacionales de control de los grupos de riesgo, diagnóstico y tratamiento de las probables patologías diagnosticadas en el pro-

grama de acuerdo a la evidencia científica para todos los niveles del programa (conducción y ejecución).

12. Reevaluación periódica de las recomendaciones ante la aparición de evidencias nuevas.
13. Promover programas de educación continua y capacitación del recurso humano en las diferentes áreas del programa.
14. Monitorear y evaluar el programa con indicadores de eficacia.
15. Registro central de datos.
16. Relaciones con los medios de comunicación.
17. Lograr el apoyo y el compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
18. Promover la ampliación del programa a los otros sectores de salud (por ejemplo, seguridad social) para asegurar el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.
19. Garantizar la confidencialidad, la libertad de elección y la protección de datos personales de los participantes del programa.

#### *Unidad de coordinación jurisdiccional o provincial*

Para esta unidad es también fundamental el liderazgo, la capacitación, el conocimiento de la realidad sanitaria local y la capacidad de convocatoria y gestión para la formación de equipos multidisciplinarios incluyendo todas las áreas del sistema de salud.

Antes de la implementación del programa en la jurisdicción, debe hacerse una evaluación de la disponibilidad de recursos materiales y humanos, especialmente en lo referente a calificación, formación y grado de experiencia necesarios en cada uno de los niveles y unidades del programa en la provincia. Es importante el reconocimiento de los liderazgos y compromisos para la elección de los integrantes de los equipos, la identificación de los grupos de interés en relación con el programa para conseguir información, sugerencias y experiencia útil con el fin de elaborar el programa y minimizar la posibilidad de conflictos.

Debe cumplir funciones de coordinación provincial con estrecha interrelación con la unidad de coordinación central.

#### *Funciones de la unidad de coordinación jurisdiccional o provincial*

Comparte funciones similares con la coordinación central relacionadas con la situación, la realidad y las condiciones locales.

1. Responsable del funcionamiento del programa en la jurisdicción.
2. Creación de la estructura del programa en la jurisdicción: equipos multidisciplinarios, unidades de coordinación, etc., y una estructura para llegar a toda la población.
3. Coordinación general entre las diferentes unidades del programa.
4. Garantizar la homogeneidad y la equidad en la prestación.
5. Promoción de asociaciones o colaboraciones con sociedades científicas, asociaciones de pacientes u ONG con objetivos y/o misiones similares para potenciar las acciones.
6. Control de calidad en los diferentes niveles y unidades regionales.
7. Gestionar los flujos de información en los diferentes niveles.
8. Participar con la coordinación central en la elaboración del material informativo y divulgativo del programa (cartas, folletos, carteles, página web, etc.).
9. Relaciones con los medios de comunicación.
10. Establecer normas ético-legales. Consentimiento informado.
11. Hacer cumplir las guías de diagnóstico y tratamiento.
12. Lograr el apoyo y el compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
13. Crear un organigrama de tareas con responsables y un calendario de ejecución.
14. Promover la ampliación del programa a los otros sectores de salud (por ejemplo, seguridad social) para asegurar el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.

#### *Unidad de coordinación hospitalaria*

El coordinador de cada hospital está encargado de mantener una interrelación fluida con las áreas de atención primaria (1° nivel), las unidades de diagnóstico (endoscopia, anatomía patológica, biología molecular, etc.) y tratamiento (endoscopia, cirugía, oncología -3° nivel-) para asegurar el éxito del programa. Debe cooperar con el coordinador provincial en la formación de los equipos responsables de las funciones en el hospital, facilitar y eliminar las barreras en los procesos intrahospitalarios.

Se designarán tantas unidades como hospitales de referencia tenga el programa.

Las unidades o servicios de diagnóstico y trata-

miento (dentro de cada hospital) se encargarán de coordinar y garantizar la calidad de los protocolos o guías de diagnóstico y tratamiento de las personas que participan del programa. Pueden colaborar en la gestión de la designación de navegadores que acompañen a las personas en los circuitos hospitalarios.

## SEGUNDA FASE DEL PROGRAMA: PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CCR EN POBLACIÓN GENERAL (RIESGO PROMEDIO)

Tomando en cuenta la evidencia científica, el relevamiento de recursos efectuado en el país y de acuerdo con las recomendaciones de garantías de calidad de la Comunidad Europea para sus países miembros, la estrategia más apropiada para la población general en nuestro país sería el test inmunológico de sangre oculta en materia fecal anual para una población objetivo constituida por las personas de ambos sexos entre 50 y 74 años.<sup>2,5</sup>

Esta decisión se apoya además en los resultados del estudio de costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en la Argentina publicados recientemente.<sup>6</sup>

El estudio confirma la evidencia de la literatura internacional que afirma que el tamizaje del CCR es una intervención costo-efectiva y que tanto la estrategia basada en SOMFi anual como aquella centrada en colonoscopia cada diez años resultan ser altamente costo-efectivas cuando se comparan con la ausencia de tamizaje. Los autores además señalan que con presupuestos ajustados, la prueba de detección de SOMFi anual puede representar la alternativa más deseable a la hora de abordar la planificación financiera de un programa de prevención del CCR poblacional.<sup>6</sup>

En el programa pueden establecerse acuerdos adaptados a cada jurisdicción (provincia, municipio) que podrán variarse progresivamente, previa evaluación de la población objetivo local, la cobertura de salud (subsector público, obras sociales, etc.) y la disponibilidad de colonoscopia.

Las variaciones posibles son: convenir la realización de una o dos determinaciones del test inmunológico de sangre oculta en la población objetivo, lo que permite variar la sensibilidad y el número de colonoscopías necesarias. Por otro lado, y sin perder fuerza en la evidencia científica, puede ofrecerse un intervalo anual o bienal del test o incrementar progresivamente la población objetivo, iniciando con un rango más limitado (entre 50 y 64 años) en una pri-

mera etapa, para incluir en el mediano plazo, con la incorporación de mayores recursos, la población objetivo total de entre 50 y 74 años.<sup>5</sup>

Otra posibilidad, sin modificar la población objetivo, es el empleo del test inmunológico cuantitativo, utilizando equipamiento de lectura múltiple, que permite ajustar el punto de corte diagnóstico del sangrado a las normativas elegidas en el programa según la disponibilidad de colonoscopia.

Como se mencionó en el capítulo de revisión de la evidencia científica sobre métodos de pesquisa en población de riesgo promedio, para un programa poblacional organizado de pesquisa debe elegirse el método primario que sea accesible a toda la población objetivo, con evaluación previa de disponibilidad de colonoscopia complementaria necesaria para dicha elección y con las garantías de calidad adecuadas.

El test de sangre oculta en materia fecal (TSOMF) es un método de pesquisa para la población general que ha demostrado su rendimiento en la reducción de la mortalidad y en menor grado la incidencia de cáncer colorrectal. Estudios de costo-efectividad en el tamizaje del CCR demuestran que la SOMFi es una alternativa costo-efectiva y apoyan su utilización en programas de pesquisa para la población general entre 50 y 75 años.<sup>7-10</sup> Como ya se mencionó, el estudio efectuado en Argentina se alinea con las publicaciones citadas aportando evidencia a la propuesta de esta estrategia de pesquisa en el país.<sup>6</sup>

El test inmunológico de sangre oculta en heces, si bien es más caro que el test de guayaco, requiere un procesamiento más rápido y un mantenimiento en frío de la muestra, ofrece importantes ventajas que lo transforman en el método más adecuado:

1. No necesita restricción dietética.
2. Cuenta con mayor aceptación, generando una tasa de participación más alta.
3. Da menos falsos positivos y por ende, menor número de colonoscopías.
4. Necesita un menor número de muestras de heces (una o dos).
5. Tiene una mayor sensibilidad para detectar adenomas, adenomas avanzados o cáncer colorrectal.
6. Posee una mayor especificidad.
7. Permite regular un umbral de detección (en test cuantitativos) para encontrar el equilibrio más adecuado entre sensibilidad y especificidad (es decir, entre la tasa de detección, positividad de la prueba y recursos endoscópicos).

**Método de pesquisa aconsejado:** test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal anual o bienal con una o dos muestras (según acuerdo programático).

**Población objetivo:** población de ambos sexos entre 50 y 75 años.

A comienzos del programa, la población objetivo puede circunscribirse a un rango menor (50-64 años) para, luego, avanzar con la implementación en un rango mayor, dependiendo de los recursos disponibles. Esta decisión debe enmarcarse en el acuerdo programático previo por jurisdicción.

**Criterios de inclusión:**

1. Personas con riesgo habitual o promedio de CCR.
2. Personas que participen voluntariamente del programa.
3. Personas sin síntomas que puedan relacionarse con patología colónica.

**Criterios de exclusión:**

1. Personas pertenecientes a grupos de riesgo moderado y alto de cáncer colorrectal. Se incluyen en programa de alto riesgo.
2. Personas con enfermedades graves y/o crónicas asociadas: en estos casos, de acuerdo a criterio médico, se analizará el riesgo-beneficio de la inclusión en la pesquisa.
3. Personas que hayan realizado pruebas de pesquisa recientes, de adecuada calidad, que se encuentren dentro del período estipulado de cobertura del estudio (por ejemplo, colonoscopia dentro de los 10 años).
4. Personas sintomáticas: serán derivadas para el examen diagnóstico aconsejado.
5. Falta de consentimiento del individuo.

Si el test resulta positivo, se derivará al paciente dentro del circuito organizado para realizar la colonoscopia complementaria. Si hay disponibilidad de navegadores, debe asignarse para guiar a los pacientes y facilitar los circuitos necesarios dentro de los servicios de salud.

A aquellas personas cuyos test resultaron negativos se les recomendará un nuevo test al año o a los dos años (de acuerdo a características del programa).

Las lesiones no neoplásicas detectadas en la colonoscopia complementaria serán tratadas de acuerdo a los tratamientos habituales.

Las personas en las cuales se diagnostiquen lesiones colónicas polipoideas serán tratadas mediante poli-

pectomía endoscópica.

Las lesiones polipoideas colónicas que no puedan resecarse por vía endoscópica o los cánceres colorrectales que se diagnostiquen serán derivados para tratamiento quirúrgico y/o oncológico.

Todos los pacientes que presenten lesiones colónicas serán controlados y se establecerá el seguimiento habitual de acuerdo a la patología.

Test de sangre oculta inmunoquímico a utilizar (según acuerdo programático): se puede utilizar el test cualitativo inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal, el cual, mediante kit de detección inmediata visual, en general mediante tiras reactivas cromatográficas, detecta la presencia de sangre en materia fecal con un punto de corte fijo en el nivel de sangrado.

En general, los test de estas características detectan sangrados entre 50 y 100 ng/ml y son de fácil lectura visual.

Otra posibilidad es la utilización de test cuantitativos, en los que la utilización de instrumental de lectura permite ajustar el nivel de corte deseado a las normativas elegidas en el programa y la disponibilidad de recursos, ya que el nivel de corte menor, si bien aumenta la sensibilidad, produce un aumento también de la demanda de colonoscopías.

Esta última alternativa requiere la adquisición de aparatología específica, lo que incrementa el costo de la inversión inicial del programa, aunque disminuye el costo individual de las determinaciones.

Se deben tomar una o dos muestras de materia fecal; en este último caso, una muestra de cada deposición en días consecutivos. Si el paciente no tiene un hábito evacuatorio diario, debe tomar de las dos deposiciones consecutivas, guardar las muestras refrigeradas (temperatura entre 2 y 8 grados) y entregarlas dentro de los 7 días en un lugar a determinar. No son necesarias restricciones en la dieta ni suspensión de la medicación habitual.

Se considerará positivo el test cuando alguna de las muestras o ambas resulten positivas.

El test resultará negativo si ambas determinaciones son negativas.

El resultado es inadecuado o erróneo cuando: la muestra es insuficiente, no puede leerse con precisión, la recolección es incorrecta o hay postergación en la entrega más allá del tiempo estipulado. En estos casos debe repetirse la muestra siguiendo los pasos e indicaciones del paso inicial.

En el momento de recibir el resultado positivo, debe proporcionarse el turno para la colonoscopia diagnóstica complementaria dentro de un plazo, de ser posible menor a 30 días, con las instrucciones de pre-

paración del intestino y la firma del consentimiento informado correspondiente.

La colonoscopia ofrecida debe cumplir con las recomendaciones de una de calidad disponible en este documento (ver en anexos las garantías de calidad en colonoscopia). Esta normativa es de fundamental importancia para garantizar un diagnóstico correcto.

Si en la colonoscopia hay hallazgos patológicos, se hará tratamiento y seguimiento individualizado por patología de acuerdo a las normativas ya descriptas previamente.

Si la colonoscopia no llega al ciego, se completará el estudio del colon con una colonografía mediante TAC (colonoscopia virtual) o una radiología de colon por enema con doble contraste (de acuerdo a disponibilidad).

Si todos los estudios colónicos posteriores a un test de sangre oculta positivo son negativos, se termina la pesquisa dentro del programa. Sin embargo, es aconsejable derivar a estas personas para una investigación del tubo digestivo superior (esófago, estómago e intestino delgado) aunque no se encuentre dentro de los objetivos del programa.

## SISTEMA DE REGISTRO DEL PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Programa Nacional cuenta con una herramienta informática que permite evaluar el desempeño de las actividades del programa, denominada SITAM (Sistema de información de tamizaje colorrectal).

Este programa registra a las personas que acceden a los procedimientos de tamizaje, diagnóstico y tratamiento y permite monitorear indicadores de calidad tales como los tiempos de cumplimiento de los procedimientos y elaborar estadísticas que describen las actividades de los servicios.

Este programa ya ha sido utilizado en los programas de control del cáncer cérvico-uterino y mama, permitiendo su ajuste para mejorar su eficiencia.

El Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal tiene entre sus objetivos el desarrollo e implementación de un sistema de información estratégica para el monitoreo y evaluación del programa a nivel nacional para lo cual desarrolló el Sistema de información para el tamizaje colorrectal (SITAM módulo colon, versión 1.2)<sup>2,11</sup> que permite:

- Llevar el registro de los procedimientos realiza-

dos por los servicios de salud, facilitando el seguimiento de las personas en las diferentes etapas del proceso de atención.

- Proveer a todos los efectores de información actualizada, comparable y con distintos grados de agregación, permitiendo el seguimiento de las personas y de las acciones de los servicios.
- Monitorear la calidad de las acciones realizadas en el marco del programa y su impacto en los indicadores sanitarios del CCR.
- Simplificar el intercambio entre los diferentes servicios y unidades de coordinación, permitiendo detectar barreras o dificultades e implementar mejoras. Su diseño cuenta con un formato accesible a los requerimientos del trabajo cotidiano, habilitando la posibilidad de búsqueda de pacientes y la generación de informes y estadísticas con la confección de informes diagnósticos de los diferentes procesos del programa.

Todos los datos de registro de las diferentes fases del programa e indicadores de detección y de rendimiento tempranos y a largo plazo que se muestran a continuación pueden ser registrados, evaluados y monitoreados en el SITAM colorrectal (se adjunta en anexo el manual del SITAM colon, versión 1.2).

### Registro de datos de la primera fase del programa (grupos de riesgo aumentado)

*Población objetivo:* son las personas con riesgo aumentado que residen en el área determinada.

*Población participante:* son las personas que recibieron información efectiva, fueron citadas y efectuaron la consulta de riesgo dentro del programa.

*Registro de personas por grupo de riesgo:* deben registrarse todas las personas que cumplan criterios de inclusión por grupo de riesgo.

*Población con derivación a colonoscopia:* son las personas que luego de la entrevista de riesgo son derivadas para la realización de la colonoscopia.

*Población con derivación para vigilancia endoscópica ulteriormente:* son las personas que luego de la entrevista de riesgo deben estudiarse a futuro (por ejemplo: presentan estudios de calidad dentro de la cobertura estipulada para el grupo de riesgo y deben cumplir su control a futuro).

**Población derivada para estudio de biología molecular (si está disponible):** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio de biología molecular y que son derivadas para su realización.

**Población derivada para estudio de inmunohistoquímica (si está disponible):** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio de inmunohistoquímica y que son derivadas para su realización.

**Población derivada para estudio genético (si está disponible):** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio genético y que son derivadas para su realización.

**Población examinada:** son las personas que efectivamente realizaron el estudio recomendado en la entrevista de riesgo. Discriminar por tipo de estudio: colonoscopia, biología molecular, etc.

**Detección de pacientes con displasia de bajo/alto grado en las colonoscopías de portadores de enfermedad inflamatoria intestinal:** personas con enfermedad inflamatoria intestinal en las que se detectó una displasia en la biopsia en la colonoscopia de vigilancia. Registrar displasia de bajo y alto grado por separado.

**Detección de adenomas:** número de personas adecuadamente testeadas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado. Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Detección de adenomas avanzados:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1cm / adenoma con componente vellosos / adenoma con displasia de alto grado). Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Resección de adenomas por colonoscopia:** número de personas y número de adenomas resecados por colonoscopia.

**Indicación quirúrgica:** número de personas a las cuales se indicó cirugía de acuerdo al grupo de riesgo. Registrar indicación de acuerdo al grupo.

**Cáncer detectado por estadio:** número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente. Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

rado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Distribución por estadios de los cánceres diagnosticados:**

- Estadio I: número de cánceres detectados en estadio I (T1/T2 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio II: número de cánceres detectados en estadio II (T3/T4 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio III: número de cánceres detectados en estadio III (cualquier T N1/N2 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio IV: número de cánceres detectados en estadio IV (cualquier T cualquier N M1) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.

**Complicaciones de la colonoscopia:** número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) en las colonoscopías.

**Complicaciones de la cirugía:** número de personas con complicaciones de la cirugía indicada.

**Tratamiento oncológico:** número de personas enviadas para tratamiento oncológico. Registrar por estadio.

### **Indicadores tempranos de rendimiento y de detección del programa en la primera fase (grupos de riesgo aumentado)**

Todos los indicadores de rendimiento deben estar referidos a un plazo determinado, que puede ser anual o semestral. Depende de la decisión del programa, en virtud de la necesidad de corregir errores o no en forma inmediata.

Los tiempos de espera estimados como aceptables en esta primera fase para la realización de los estudios de diagnóstico son más prolongados que en la segunda fase, ya que, en general, la indicación en los grupos de riesgo se debe a antecedentes o situaciones de control que permiten mayor flexibilidad.

**Cobertura de la población objetivo:** número de personas de la población objetivo alcanzadas por la información, invitación y difusión del programa sobre el total de la población.

**Detección de población objetivo:** son las personas que cumplen los criterios de inclusión sobre el total de la población objetivo, alcanzadas por la difusión en un plazo determinado.

*Tiempo de espera máximo para la consulta de riesgo:* 90% dentro de los 30 días; deseable, 95% dentro de los 30 días.

*Tasa de participación:* son las personas que recibieron información efectiva y efectuaron la consulta de riesgo dentro del programa sobre el total de personas de la población elegible. Plazo determinado.

*Tasa de aceptación/ejecución de colonoscopia:* número de personas enviadas para colonoscopia que realizaron la misma sobre el total de personas enviadas para el estudio.

*Tiempo de espera máximo entre la solicitud y la realización de colonoscopia:* aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95%.

*Tasa de colonoscopías completas:* número de colonoscopías que llegaron al ciego sobre el total de colonoscopías efectuadas: aceptable 90%; deseable 95%.

*Tasa de aceptación de vigilancia endoscópica:* número de personas que realizaron la vigilancia endoscópica sobre el total de las personas derivadas para vigilancia.

*Tasa de aceptación/ejecución de estudio de biología molecular (si está disponible):* número de personas que efectuaron estudio de biología molecular sobre el total de las personas derivadas para estudio de biología molecular.

*Tiempo de espera máximo entre la solicitud y la realización del estudio de biología molecular:* aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95%.

*Tasa de positividad del estudio de biología molecular:* número de personas con resultado positivo en el estudio de biología molecular sobre el total de las personas que efectuaron el estudio de biología molecular.

*Tasa de aceptación/ejecución de estudio de inmunohistoquímica (si está disponible):* son las personas que efectuaron el estudio de inmunohistoquímica sobre el total de personas derivadas para su realización.

*Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de estudio de inmunohistoquímica:* aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95%.

*Tiempo de espera máximo para estudio anatomopatológico:* aceptable, 90% dentro de los 15 días; deseable, 95%.

*Tasa de positividad del estudio de inmunohistoquímica:* número de personas con resultado positivo en el estudio de biología molecular sobre el total de las personas que efectuaron el estudio de biología molecular.

*Tasa de aceptación/ejecución del estudio genético:* son las personas que efectuaron el estudio genético aconsejado sobre el total de personas derivadas para su realización.

*Tasa de positividad del estudio genético:* son las personas con resultado positivo en el estudio genético aconsejado sobre el total de personas que efectuaron el estudio. Discriminar por grupo de riesgo.

*Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de estudio genético:* aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95%.

*Tasa de detección de displasia en enfermedad inflamatoria intestinal:* número de pacientes con displasia en las biopsias de la colonoscopia de vigilancia sobre el total de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se efectuaron la colonoscopia de vigilancia. Discriminar entre displasia de bajo y alto grado.

*Tasa de detección de adenomas:* número de personas en las que en la colonoscopia se detectó al menos un adenoma sobre el número de personas estudiadas con colonoscopia en el período de tiempo estipulado. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

*Tasa de detección de adenomas avanzados:* número de personas en las que en la colonoscopia se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1 cm / adenoma con componente vellosos / adenoma con displasia de alto grado) sobre el total de personas estudiadas con colonoscopías. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

*Tasa de diagnóstico de cáncer detectado por estudio:* número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

*Porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I:*

proporción de personas diagnosticadas en estadio I en relación a todos los diagnósticos de cáncer (todos los estadios). Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Tasa de complicaciones de la colonoscopia:** número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) sobre el total de personas a las cuales se les realizó colonoscopia. Deseable: 0,0%-0,3%

**Tasa de aceptación de cirugía:** número de personas derivadas a cirugía que se operaron sobre el total de personas derivadas a cirugía. Calcular por indicación y grupo de riesgo.

**Tiempo de demora entre la indicación quirúrgica y la realización de la cirugía:** aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95%.

**Tasa de complicaciones de la cirugía:** número de personas con complicaciones quirúrgicas sobre el total

de personas operadas.

**Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento de las patologías detectadas:** aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95%.

En la tabla 49 se muestran los principales indicadores tempranos de rendimiento de la primera fase del programa (prevención y detección temprana del CCR en grupos de riesgo aumentado).

### Registro de datos de la segunda fase del programa (grupo de riesgo promedio)

Los datos que deben registrarse del programa son:

**Población objetivo:** son las personas dentro de la edad elegida de acuerdo con la política del programa que residen en el área determinada.

**Población elegible:** son las personas en la población objetivo que cumplen con los criterios de inclusión en la política del programa.

TABLA 49: PRINCIPALES INDICADORES TEMPRANOS DE RENDIMIENTO DE LA PRIMERA FASE DEL PROGRAMA (GRUPOS DE RIESGO AUMENTADO).

| Indicadores   | Nivel aceptable  | Nivel deseable |
|---|--|----------------|
| Población de la jurisdicción alcanzada por la difusión/información                          | 70% de la población                                    | 100%           |
| Tiempo de espera para la consulta de riesgo   | 90% dentro de los 30 días                              | 95%            |
| Concientización y consulta de riesgo de la población elegible                               | Consulta de riesgo en el 70% de las personas enviadas  | > 90%          |
| Tiempo de espera de colonoscopia, biología molecular, inmunohistoquímica o estudio genético | 90% dentro de los 60 días                              | 95%            |
| Tiempo de espera para estudio anatomopatológico   | 90% dentro de los 15 días                              | 95%            |
| Realización de estudio aconsejado (discriminar por estudio)                                 | Estudio aconsejado efectuado en el 70% de las personas | > 95%          |
| Tasa de colonoscopías completas (hasta ciego)   | > 90%  | > 95%          |
| Vigilancia de la población de acuerdo a las normativas                                      | Vigilancia efectiva en más del 70%                     | > 90%          |
| Tasa de complicaciones de la colonoscopia   |  | 0,0%-0,3%      |
| Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento       | 90% dentro de los 30 días                              | 95%            |

Fuente: elaboración propia

**Población testada o participante:** son las personas que recibieron el test de pesquisa y lo realizaron independientemente del resultado. Se incluyen aquellos con pruebas positivas, negativas e inadecuadas o erróneas.

**Población con test inadecuado o erróneo:** es un examen entregado por un participante cuyo resultado no se puede determinar con fiabilidad y no puede ser utilizado para registrar un resultado.

**Población con test positivo:** un resultado positivo del test de sangre oculta es un resultado basado en una prueba adecuada que, de acuerdo con la política del programa, lleva directamente a la remisión o a una colonoscopia complementaria diagnóstica.

**Población enviada a la colonoscopia:** participantes con un test positivo enviados a colonoscopia complementaria estipulada en el programa.

**Población que completó la colonoscopia:** número de personas que realizaron la colonoscopia indicada luego de SOMFi positivo.

**Población con SOMFi positivos con colonoscopia negativa (sin hallazgos):** número de personas con SOMFi positivo en las que la colonoscopia complementaria no detectó patología.

**Detección de lesiones:** número de personas adecuadamente testadas en las que se detectó al menos una lesión.

**Detección de adenomas:** número de personas adecuadamente testadas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado.

**Detección de adenomas avanzados:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1 cm / adenoma con componente veloso / adenoma con displasia de alto grado).

**Cáncer detectado por estadio:** número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente.

Distribución por estadios de los cánceres diagnosticados:

- Estadio I: número de cánceres detectados en estadio I (T1/T2 N0 M0) de entre todos los

cánceres detectados en el cribado.

- Estadio II: número de cánceres detectados en estadio II (T3/T4 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio III: número de cánceres detectados en estadio III (cualquier T N1/N2 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio IV: número de cánceres detectados en estadio IV (cualquier T cualquier N M1) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.

**Porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I:** proporción de personas diagnosticadas en estadio I en relación a todos los diagnósticos de cáncer (todos los estadios).

**Complicaciones de la colonoscopia post SOMFi positivo:** número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) en las colonoscopias post SOMFi positivo.

**Complicaciones de la colonoscopia de vigilancia:** número de personas con complicaciones graves en las colonoscopias de vigilancia.

**Indicación quirúrgica:** número personas enviadas para cirugía. Registrar por indicación (pólipo no reseccable endoscópicamente, cáncer, etc.).

**Tipo de cirugía efectuada:** tipo de cirugía efectuada de acuerdo a las características de la lesión y su localización.

**Complicaciones de la cirugía:** número de personas con complicaciones de la cirugía indicada. Registrar por tipo de cirugía e indicación.

**Tratamiento oncológico:** número de personas enviadas para tratamiento oncológico. Registrar por estadio.

### Indicadores tempranos de rendimiento de la segunda fase del programa (grupo de riesgo promedio)

Estos indicadores de rendimiento se basan en las recomendaciones europeas para generar los datos para el monitoreo del cribado de cáncer colorrectal.<sup>5,12</sup>

**Cobertura de la población por invitación:** número de personas invitadas en un tiempo determinado del total de la población elegible dentro de la población objetivo en ese mismo tiempo.

**Tasa de participación:** número de personas invitadas y estudiadas con tamizaje en un determinado tiempo sobre el número de personas elegibles invitadas en el mismo tiempo.

**Tasa de SOMFi inadecuado:** proporción de personas examinadas con SOMFi inadecuados o erróneos sobre el total de personas testeadas en ese mismo período de tiempo (por ejemplo, exceso de muestra, escasez de muestra, muestra fuera de período aconsejado).

**Tasa de SOMFi positivo:** porcentaje de personas con resultado positivo de la determinación de sangre oculta sobre el total de personas que realizaron el test de manera adecuada (excluyendo erróneos).

**Tiempo de espera para el resultado de la prueba de sangre oculta:** en más del 90% de los casos sería aceptable como plazo máximo 15 días; deseable, dentro de los 7 días.

**Tasa de referencia para una colonoscopia diagnóstica luego de un SOMFi positivo:** se define como la proporción de personas enviadas a colonoscopia luego de un resultado positivo sobre el número de personas con test positivo en el mismo período.

**Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de colonoscopia diagnóstica en SOMFi positivo:** aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95%.

**Índice de cumplimiento de la colonoscopia en los test positivos:** número de personas que realizaron la colonoscopia luego de test positivo en un período de tiempo determinado sobre el número de personas referidas para colonoscopia luego de test positivo en el mismo tiempo.

**Tasa de colonoscopias completas luego de SOMFi positivo:** número de colonoscopias que llegaron al ciego sobre el total de colonoscopias efectuadas luego de test positivo.

**Tasa de complicaciones de colonoscopia post SOMFi positivo:** número de personas que presentaron complicaciones graves en la colonoscopia sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia post SOMFi positivo (tiempo determinado).

**Tasa de complicaciones de la colonoscopia de vigilancia:** número de personas que presentaron complica-

ciones en la colonoscopia de vigilancia sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de vigilancia (tiempo determinado).

**Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento definitivo:** nivel aceptable: > 90% dentro de 30 días; deseable, > 95%.

### **Indicadores de detección de la segunda fase del programa (grupo de riesgo promedio)**

**Tasa de detección de lesiones:** número de personas con SOMFi positivo donde la colonoscopia detectó al menos una lesión sobre el total de personas que realizaron la colonoscopia luego de SOMFi positivo.

**Tasa de detección de adenomas:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado sobre el número de personas adecuadamente testeadas en el mismo período.

**Tasa de detección de adenomas avanzados:** proporción de los participantes en los que se detectó al menos un adenoma avanzado entre los testeados adecuadamente durante el plazo determinado.

**Tasa de detección de cáncer:** número de personas con al menos un cáncer colorrectal detectado sobre el total de personas adecuadamente testeadas en un tiempo determinado.

**Tasa de detección de cáncer temprano:** porcentaje de cánceres en etapa temprana sobre el total de los cánceres detectados durante la pesquisa.

**Valor predictivo positivo para la detección de lesiones:** número de personas con al menos una lesión detectada en la colonoscopia post SOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia post SOMFi positivo (período de tiempo determinado).

**Valor predictivo positivo para la detección de adenomas:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma en la colonoscopia de evaluación post SOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post SOMFi positivo (período de tiempo determinado).

**Valor predictivo positivo para la detección de adenomas avanzados:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado en la colonos-

TABLA50: PRINCIPALES INDICADORES TEMPRANOS DE RENDIMIENTO DE LA SEGUNDA FASE DEL PROGRAMA (GRUPO DE RIESGO PROMEDIO).

| Indicadores   | Nivel aceptable   | Nivel deseado               |
|---|---|-----------------------------|
| Cobertura por invitación  | 70%   | 100%                        |
| Tasa de participación   | > 45%   | > 65%                       |
| Test de SOMFi erróneo o inadecuado  | < 3%  | < 1%                        |
| Tasa de SOMFi positivo  | 4% - 12% en la primera ronda.<br>3,9% en segunda ronda. |                             |
| Tiempo de recepción del resultado de SOMFi  | > 90% en 15 días  | > 90% en 7 días             |
| Tasa de referencia para colonoscopia luego de test de SOMFi positivo                          | 90%   | > 5%                        |
| Cumplimiento de colonoscopia luego de test de SOMFi positivo                                  | 85%   | > 90%                       |
| Tiempo para realización de colonoscopia diagnóstica luego de test de SOMFi positivo           | > 90% dentro de los 30 días                             | > 95% dentro de los 30 días |
| Porcentaje de colonoscopías Completas (hasta ciego)   | > 90 %  | >95%                        |
| Tasa de complicaciones de la colonoscopia post test de SOMFi positivo                         | 0,0%-0,3%   |                             |
| Tasa de complicaciones de la colonoscopia de vigilancia                                       | 0,0%-0,3%   |                             |
| Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad e inicio del tratamiento definitivo | 90% dentro de los 30 días.                              | 95% dentro de los 30 días.  |

Fuente: elaboración propia

copía de evaluación post SOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post SOMFi positivo (período de tiempo determinado).

**Valor predictivo positivo para la detección de CCR:** número de personas en las que se detectó al menos un CCR en la colonoscopia de evaluación post SOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post SOMFi positivo (período de tiempo determinado).

### Indicadores de impacto del programa de prevención y detección temprana del CCR a largo plazo (ambas fases)

**Cánceres de intervalo:** son los cánceres que ocurren después de una ronda de estudio negativa, en el intervalo antes de la invitación para el próximo test programado. En programas con SOMFi, los cánceres de intervalo pueden ocurrir después de un SOMFi negativo o después de un resultado positivo post co-

lonoscopia negativa. En la primera fase del programa son los cánceres que aparecen en los intervalos de vigilancia o por falta de cumplimiento de la vigilancia recomendada. Las tasas de cánceres de intervalo reflejan tanto la sensibilidad de la prueba de detección (falsos negativos) como la incidencia de nuevos casos o deficiencias en el programa.

**Tasa de incidencia de CCR:** inmediatamente después de la introducción de un programa de cribado y control de grupos de riesgo, las tasas de incidencia en el rango de edad objetivo pueden aumentar debido a la detección por pesquisa de enfermedades prevalentes, pero luego bajarán en la medida en que el programa detecte y trate efectivamente más personas con lesiones precancerosas.

**Tasa de CCR en estadio temprano (estadios I y II):** número de cánceres detectados en estadio temprano con respecto al total de cánceres detectados.

**Tasas de mortalidad por CCR:** deben pasar varios

años antes de que el impacto del cribado poblacional sobre la mortalidad por CCR llegue a ser observable y muchos años más para lograr el efecto completo

dores tempranos de rendimiento de la segunda fase del programa (prevención y detección temprana del CCR en grupo de riesgo promedio).

En la tabla 50 se muestran los principales indica-

## BIBLIOGRAFÍA

1. Resolución Ministerial 2173. Creación del Programa Nacional de Prevención y Detección temprana del cáncer colorrectal. Ministerio de Salud de la Nación, 30 de diciembre de 2013. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.
2. Gualdrini, U.A. e Iummato, L.E. (2012): "Cáncer colorrectal en la Argentina: Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe final de diciembre de 2011: Diagnóstico de situación de la Argentina. Propuesta del Programa de prevención y detección temprana, y acciones para su implementación". Buenos Aires: Instituto Nacional de Cáncer. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.
3. OMS (2006): "Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: Planning". Ginebra: OMS. Disponible online en: <<http://www.who.int>>.
4. OMS (2007): "Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: early detection". Ginebra: OMS. Disponible online en: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338_eng.pdf)>.
5. Segnan, N.; Patnick, J.; -Von Karsa, L. et al. (2010): "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis". Luxemburgo: European Commission, Publications Office of the European Union.
6. Espinola, N.; Maceira, D. y Palacios, A. (2016): "Costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en la Argentina". En: *Acta Gastroenterol Latinoam*, 46: 8-17.
7. Fernández Marcos, A.; Pastor, A.; Pérez Segura, P. et al. (2010): "Cribado del cáncer de colon en España. ¿Es costo-eficaz?". Madrid: Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España.
8. Sharp, L.; Tilson, L.; Whyte, S. et al. (2012): "Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy". En: *British Journal of Cancer*, 106: 805-816.
9. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Verbeek, A.L.; Van Oijen, M.G.; Laheij, R.J.; Fockens, P.; Jansen, J.B.; Adang, E.M. y Dekker, E. (2011): "Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: A cost-effectiveness analysis". En: *International Journal of Cancer*, 128: 1908-1917.
10. Rabeneck, L.; Rumble, R.B.; Thompson, F.; Mills, M.; Oleschuk, C.; Whibley, A.; Messersmith, H. y Lewis, N. (2012): "Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for populationbased colorectal cancer screening". En: *Canadian Journal of Gastroenterology*, 26: 131.
11. STAM colon, versión 1.2. Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer. Disponible online en: <<http://www.msal.gob.ar>>.
12. Anttila, A.; Lönnberg, S.; Ponti, A. et al. (2015): "Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries". En: *European Journal of Cancer*, 51: 241-251.

# CAPÍTULO 9

## Acciones del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal - Instituto Nacional del Cáncer (2011-2016)

### INTEGRANTES DEL EQUIPO NACIONAL DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Coordinador:

Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini

Integrantes:

- Lic. Luciana Iummato
- Dra. Karina Collia Ávila
- Lic. María Laura Bidart
- Lic. Celeste Viedma
- Dra. Claudia Bestani
- Srta. Florencia Franco

#### Programación de acciones y primeras experiencias

Entre junio y diciembre de 2011 se elaboró un diagnóstico de situación del cáncer colorrectal en Argentina con el objetivo de conocer en profundidad la situación de la organización, cobertura y acciones de prevención y control de la enfermedad en el país. Sus resultados se publicaron en diciembre de 2011 con el título "Cáncer colorrectal en Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control", donde se presenta una propuesta de Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en Argentina y se consideran las acciones necesarias para su implementación de modo progresivo, adaptado a la disponibilidad de recursos. Esta propuesta culminó con la creación del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal, por medio de la Resolución 2173/2013 del Ministerio de Salud de la Nación.

Durante el año 2012 el Programa creó un cuerpo de referentes provinciales logrando la representación de 21 provincias, y desde entonces, viene realizando encuentros anuales a fin de evaluar, estimular y apoyar el inicio de acciones de prevención y control del CCR en las diferentes jurisdicciones. Asimismo se creó, en el mismo año, un consejo de asesores conformado por representantes de las Sociedades

Científicas Argentinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, para analizar las propuestas y acciones del programa y buscar el consenso, apoyo y colaboración necesarios para su desarrollo. Además, el programa cuenta con dos asesores internacionales de prestigio y con reconocida experiencia en el programa poblacional de detección temprana del CCR en España, el Dr. Antoni Castells de Barcelona y el Dr. Ángel Lanás de Zaragoza.

A partir de 2013 se han efectuado las acciones necesarias para la implementación del programa que incluyeron distintas estrategias de capacitación para los integrantes de los servicios de salud involucrados en la gestión, elaboración de materiales de comunicación para la comunidad y para los equipos de salud y el diseño de un sistema de registro nacional. También se han logrado diferentes avances en cuanto a la implementación de acciones de tamizaje en terreno.

A continuación se enumeran las principales acciones realizadas:

- Firma de convenios marco de cooperación con la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires (ENDIBA), Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP), Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Hospital Alemán de Buenos Aires y Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Confeción y publicación de guías programáticas de garantías de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal elaboradas en conjunto con las Sociedades Científicas Argentinas:
  - Guía de garantías de calidad en colonoscopia: elaborada en conjunto con la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE), Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva (FAAED) y Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires (ENDIBA).

- Guía de garantías de calidad en cirugía del cáncer colorrectal y grupos de riesgo elevado: elaborada en conjunto con la Academia Argentina de Cirugía, Asociación Argentina de Cirugía y Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP)
- Guía de garantías de calidad en anatomía patológica: elaborada con la Sociedad Argentina de Patología
- Guía de asesoramiento genético en cáncer colorrectal hereditario: elaborada en conjunto con el Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) del Instituto Nacional del Cáncer, el Programa de cáncer hereditario (ProCanHe) del Hospital Italiano de Buenos Aires y el Registro de Poliposis Adenomatosa Familiar del Hospital “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” de Buenos Aires
- Guía de garantías de calidad en estudios de diagnóstico por imágenes para el diagnóstico, estadificación y seguimiento del cáncer colorrectal: elaborada en conjunto con la Sociedad Argentina de Radiología (SAR), la Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP), la Asociación Argentina de Cirugía y la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE).
- Elaboración de materiales de capacitación para efectores de salud del programa:
  - Guía programática para equipos de Atención Primaria de la Salud (APS).
  - Guía programática para promotores de salud y agentes sanitarios del primer nivel de atención.
  - Guía programática para la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo.
  - Guía de “3 pasos para prevenir el CCR”: rotafolio para equipos del primer nivel de atención.
- Confección de materiales de comunicación y difusión para la comunidad (folletos, afiches y material educativo audiovisual).
- Elaboración del Sistema de Registro del Programa: creación del módulo colon del Sistema de información de tamizaje (SITAM) del Instituto Nacional del Cáncer. Implementación en hospitales y Centros de Atención primaria (CAPS) de las provincias que implementaron el programa.
- Inclusión de preguntas sobre estudios de tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina en la 3ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, desarrollada en el año 2013.
- Otorgamiento de becas para la formación de recursos humanos en diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal (2012-2016): 30 becas otorgadas para formación en endoscopia digestiva, cirugía colorrectal, oncología digestiva y anatomía patológica (en conjunto con los programas de cáncer de mama y cáncer cérvico-uterino). Las provincias que obtuvieron las becas fueron: Mendoza, Córdoba, Formosa, Buenos Aires, Río Negro, San Luis, Chaco, Tucumán, La Pampa, Neuquén, Santa Fe, La Rioja, Misiones y Entre Ríos. Además, el Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) del Instituto Nacional del Cáncer otorga becas en Asesoramiento genético en cáncer hereditario. Las sedes de formación de los becarios en las diferentes especialidades son: Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” (CABA), Hospital Alemán de Buenos Aires, Centro Privado de Cirugía y Coloproctología (CABA), Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Británico de Buenos Aires y el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quirno” (CEMIC). En planificación para 2017 se incorporará una beca de formación en diagnóstico por imágenes en cáncer colorrectal.
- Realización de cursos virtuales para médicos de todo el país (2014-2016) producidos en conjunto con las Sociedades Científicas:
  - Curso virtual sobre “Garantías de Calidad en el Manejo Quirúrgico del Cáncer Colorrectal”.
  - Curso virtual de “Estratificación y manejo inicial de grupos de riesgo de cáncer colorrectal”.
  - Curso virtual sobre “Conceptos generales sobre cáncer colorrectal (CCR). Introducción a la prevención y detección temprana del CCR para equipos de atención primaria de la salud”.
  - En planificación para 2017 “Curso virtual de anatomía patológica en cáncer colorrectal”.

- Obtención de un crédito del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) para implementar programas piloto de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en las provincias de Misiones y Tucumán en el período 2014-2016 de acuerdo a los lineamientos del Programa Nacional.
- Generación de acuerdos con autoridades sanitarias para iniciar proyectos piloto de tamizaje en Misiones, Tucumán, Mendoza, La Rioja, La Pampa y Santa Fe. Reuniones y acuerdos con referentes de servicios hospitalarios y del primer nivel de atención para la implementación del tamizaje y de la red de atención. (2013-2016).
- Promoción de la conformación de redes de atención, derivación y seguimiento adecuado de los pacientes. Asistencia técnica en CAPS, laboratorios, servicios de los hospitales de referencia de las provincias seleccionadas para la captación de participantes del programa, implementación del tamizaje y el diagnóstico y tratamiento de las patologías halladas. Monitoreo de los avances provinciales. (2013-2016).
- Capacitaciones presenciales a efectores de salud en todo el país (2013-2016):
  - Capacitaciones para el primer nivel de atención: búsqueda activa de personas para su participación en la pesquisa del CCR, para promotores y agentes sanitarios (primer nivel de atención).
  - Capacitaciones en consejería de evaluación de antecedentes y riesgo de CCR para profesionales del primer y segundo nivel de atención.
  - Capacitaciones a médicos especialistas en diagnóstico y tratamiento, en servicios hospitalarios.

### El inicio del trabajo en terreno

A fines del año 2013 se firmaron dos convenios marco entre el Ministerio de Salud de la Nación y los Ministerios de Salud de las provincias de Misiones y Tucumán para la implementación de dos programas piloto de tamizaje con financiamiento del Banco Interamericano de Desarrollo (BID).

Los proyectos incluyeron la compra de equipos de videocolonoscopia y accesorios endoscópicos, test de SOMF inmunológico y equipos automatiza-

dos para la realización de inmunohistoquímica en anatomía patológica para cáncer colorrectal hereditario (Síndrome de Lynch) y la contratación de registradores y navegadoras<sup>2</sup> para fortalecer el equipo de trabajo provincial. Los programas pilotos se diseñaron con una implementación escalonada, inicialmente circunscribiéndose a las capitales provinciales para luego, progresivamente, extenderse a nuevas áreas provinciales.

A mediados de 2014 comenzó a realizarse el tamizaje en los establecimientos de salud de las provincias nombradas, el Programa Nacional ha trabajado intensamente desde entonces en la capacitación de los servicios y efectores involucrados, el monitoreo de las acciones en terreno, la implementación del SITAM colon y una estrategia de comunicación programática.

Durante el año 2015 se extendió el programa a nuevas zonas sanitarias en Misiones y Tucumán y comenzó un nuevo programa piloto en la provincia de Mendoza de similares características.

Se solicitó la realización del estudio “Costo efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina” llevado a cabo por un equipo de economistas del Centro de Estudios de Estado y Sociedad - CEDES, financiado por el Programa Nacional (año 2015). Este estudio se publicó este año en la Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana.<sup>3</sup>

En 2016 se iniciaron proyectos piloto en las provincias de La Rioja, La Pampa y Santa Fe (Casilda). Se han sumado algunas iniciativas en hospitales y CAPS, individualmente, en Río Negro en el Hospital de Cipolletti y los CAPS de su área de influencia y en la provincia de Buenos Aires en los hospitales Rossi y San Martín de La Plata y el Hospital Municipal de Bolívar.

Asimismo se gestionaron reuniones con autoridades ministeriales de diferentes provincias a fin de lograr la adhesión de nuevas jurisdicciones al Programa Nacional además de promover acciones de capacitación a equipos de salud implicados en la implementación del tamizaje en los servicios de salud de las nuevas jurisdicciones.

Paralelamente al desarrollo de las actividades en te-

2. Son facilitadoras en el sistema de salud. Prestan apoyo y colaboración a quienes consultan, acompañándolos para obtener y comprender la información que reciben para poder transitar o navegar el sistema de salud. El objetivo principal de las navegadoras es reducir las demoras en el acceso al proceso de atención, haciendo hincapié en el acceso oportuno al diagnóstico y tratamiento y en la reducción de los abandonos del proceso.

3. Acta Gastroenterológica Latinoamericana 2016; 46:8-17.

reno, el Programa Nacional continuó trabajando en diferentes estrategias de difusión de las acciones y articulación con nuevas áreas:

- Se trabajó en conjunto con el Programa SUMAR del Ministerio de Salud de la Nación para incluir una línea de cuidado en cáncer colorrectal, para varones y mujeres hasta los 64 años (tope de edad actual para la cobertura del SUMAR) A partir de este año se incluyen, entre las prestaciones remuneradas por el programa SUMAR a los efectores provinciales, los estudios de tamizaje del cáncer colorrectal con SOMFi y la colonoscopia complementaria. También se incluye la colonoscopia para el control de los grupos de riesgo aumentado de CCR.
- Se realizó en octubre de 2015 el I Foro Sobre Programas de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal “Control del cáncer colorrectal en Argentina. Un nuevo desafío para la salud pública” con el objetivo de promover la actualización de la información científica y epidemiológica acerca del cáncer colorrectal y de dar a conocer las estrategias y líneas de trabajo implementadas ante profesionales de la salud de distintas jurisdicciones del país.
- En conjunto con el área de comunicación audiovisual del Ministerio de Salud de la Nación y los equipos provinciales de prensa de los Ministerios de Salud de Misiones y Tucumán se produjeron 2 campañas integrales de comunicación compuestas por spots para radio y televisión y material gráfico para la vía pública cuyo lanzamiento fue el 31 de marzo de 2016.

### **Estudios e investigaciones sobre cáncer colorrectal financiados por el Instituto Nacional del Cáncer**

Estos estudios e investigaciones se desarrollaron entre 2011 y 2016

- Estudio cualitativo sobre significaciones socio-culturales, conocimientos y prácticas relativas al cáncer colorrectal realizado en conjunto con el Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES) en el año 2012-2013.
- Diagnóstico sobre barreras y facilitadores en la implementación del Programa Nacional de Prevención y Detección del Cáncer Colorrectal: estudio de caso en la provincia de Misiones, Zona Sanitaria Capital, financiado por el área de investigación del INC y llevada adelante por un grupo de investigadores de la Universidad ISALUD con la colaboración del equipo

nacional del programa (año 2014-2015). Se publicará próximamente en la Revista ISALUD.

- “Costo efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina” realizado por un equipo de economistas del Centro de Estudios de Estado y Sociedad – CEDES y Universidad de Buenos Aires (UBA) con la colaboración del equipo nacional.
- Determinación de la prevalencia del síndrome de Lynch en mujeres con cáncer de endometrio.
- Prevalencia de lesiones neoplásicas avanzadas en un programa de pesquisa de cáncer colorrectal utilizando test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal.
- Investigación epidemiológica clínica y molecular de individuos con cáncer colorrectal y sospecha de síndrome de Lynch. Primera experiencia en el país en una Institución pública.
- Caracterización epidemiológica-molecular del cáncer colorrectal.
- Jóvenes con cáncer colorrectal. Caracterización clínica, histológica y molecular para la definición de subgrupos (cáncer hereditario y cáncer esporádico), y para la recomendación de medidas de prevención.
- Administración de Desmopresina (DDAVP) en Pacientes con Cáncer de Recto con o sin Metástasis, con Proctorragia, antes de su tratamiento con cirugía y/o quimioterapia y/o radioterapia. Estudio prospectivo, abierto, fase II.
- Estudio clínico controlado con asignación aleatoria que compara la asistencia oncológica con intervenciones paliativas a demanda vs. la asistencia oncológica con cuidados paliativos tempranos y continuos en pacientes portadores de neoplasias avanzadas del aparato digestivo.
- Búsqueda e identificación de los genes responsables del síndrome de Lynch-símil en pacientes jóvenes de la Argentina con cáncer colorrectal.
- Síndrome de Lynch en Tucumán: correlación con modelos de riesgo clínicos, en el marco del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal.
- Estudio de recepción de mensajes informativos, de sensibilización y educativos del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal.
- Estructura, procesos y resultados en la red de atención del cáncer colorrectal en Argentina. Estudio de escenarios provinciales ante la implementación de iniciativas públicas de preven-

ción y detección precoz.

- Facilitadores y barreras para la implementación de un programa poblacional de rastreo de cáncer colorrectal centrado en la equidad desde el enfoque de los determinantes sociales de la salud. Estudio piloto en el área más poblada y vulnerable de Neuquén.
- Trayectorias de pacientes con cáncer de mama, colorrectal y de pulmón que se atienden en hospitales públicos del Gran Buenos Aires desde el síntoma y el signo hasta el tratamiento: Estudio cuali-cuantitativo sobre tiempos, barreras, facilitadores y estrategias.
- Evaluación de un nuevo análogo peptídico de vasopresina con actividad antitumoral en modelos preclínicos de cáncer colorrectal.

# CAPÍTULO 10

## Comunicación en cáncer colorrectal

### ¿Por qué incluir un capítulo sobre comunicación?

Entre la salud y la comunicación hay una relación estrecha. La dimensión comunicacional está presente en todas las situaciones vinculadas al proceso de salud/enfermedad/atención,<sup>1</sup> y en ese proceso confluyen dimensiones culturales, sociales, económicas y políticas: ya sea en una consulta o entrevista médica, en el diseño de una campaña de prevención de enfermedades o de promoción de la salud, al escribir una receta médica y hasta en la definición de las políticas públicas de salud.

La Organización Panamericana de la Salud define a la comunicación en el campo de la salud como: “una estrategia clave que posibilita informar a las personas acerca de cuestiones de salud, posicionar en la agenda pública asuntos de salud y promover estilos de vida”.<sup>2</sup> Es, por lo tanto, una estrategia que facilita que los individuos y las comunidades puedan desarrollar una participación concreta en el establecimiento de prioridades, en la toma de decisiones y en la puesta en marcha de prácticas para alcanzar un mayor nivel de salud. Proporciona herramientas que posibilitan mejorar la capacidad de cuidado sobre la salud de las personas y la de las comunidades que integran. Pensar las formas de comunicación que existen en cada situación de salud implica también reconocer conflictos, disputas y facilitadores en el acceso a la salud como un derecho.

Es por ello que este capítulo se propone reflexionar sobre las modalidades de comunicación presentes en las prácticas de salud y fortalecer las competencias y capacidades de los equipos de salud en relación a la comunicación en salud en general y específicamente en la temática que nos reúne, el cáncer colorrectal.

### Modelos de comunicación

Generalmente se asemejan los términos “información” y “comunicación”, presentándose como conceptos equivalentes. Pero a pesar de ello, no son lo mismo. “La información es el conjunto de elementos físicos (datos), conceptuales (conocimientos), simbólicos (representaciones) y culturales (imaginarios) que permiten la cabal comprensión de un asunto para actuar sobre él, y por comunicación entendemos la transformación de la información en capacidad de actuación, es decir, el momento en que la información se convierte en sentido y el sentido en acción”.<sup>3</sup>

Cuando decimos “comunicación” estamos expresando algo más amplio y complejo que el simple hecho de difundir o informar. Como sostiene Rosa María Alfaro, “lo comunicativo es para nosotros una dimensión básica de la vida y de las relaciones humanas y socioculturales. Es el reconocimiento de la existencia de actores que se relacionan entre sí dinámicamente, a través de medios o no, donde existe un ‘uno’ y ‘otro’, o varios ‘otros’, con quienes cada sujeto individual o colectivo establece interacciones objetivas”.<sup>4</sup> Se vuelve necesario comprender que la información es muy importante, pero que por sí sola su transmisión no constituye un proceso de comunicación, ya que resulta necesario –para que esto ocurra– crear la capacidad de transformar la información asignándole sentido para que los sujetos puedan tomar decisiones y actuar en función de ello. La información resulta de esta manera en un insumo, y la comunicación, en un proceso.

Pero lo que ocurre habitualmente es que se quita a la comunicación su particularidad como construcción de significados y de sentidos compartidos y se la percibe solo como un soporte técnico para transmitir la información. Esta visión instrumental de la comunicación, que reduce el campo meramente a un aspecto tecnológico (comunicación = medios de comunicación = transmisión de información), constituye la visión hegemónica. Así vemos cómo las políticas de comunicación que predominan (ya sea en las empresas o en las oficinas públicas) son áreas de prensa y los objetivos que se priorizan se circunscriben estrictamente al manejo de los medios de comunicación masiva y a atender la imagen de los directivos del momento, dejando de lado otros aspectos de la comunicación también muy valiosos, como su capacidad para movilizar a las personas o a los grupos de interés en la dirección que indican los objetivos de salud propuestos.

Quedan así configuradas dos grandes maneras de entender a la comunicación según su forma de abordaje. Por un lado, una perspectiva de carácter instrumental, para la cual la comunicación se limita a la transmisión de información desde un emisor a un receptor con el objetivo de manipular y controlar las conductas individuales y colectivas. Desde esta mirada reduccionista, se asocia la comunicación al uso y manejo de técnicas y medios de comunicación y se

prioriza la transmisión de información. Por otro lado, la perspectiva relacional de la comunicación, entendida como el proceso de producción social de sentidos en el marco de un contexto social y cultural, que pone el acento en el proceso de comunicación, analiza la complejidad de los procesos comunicacionales y favorece una visión relacional (dialógica) de la comunicación, atendiendo los vínculos entre los diferentes sujetos y la construcción de lo social.<sup>5</sup>

### Enfoques de comunicación en salud

Dentro de cada una de estas dos grandes perspectivas sobre la comunicación –mencionadas anteriormente– existen distintos enfoques específicamente en el campo de la Comunicación en Salud. Desde cada enfoque se intentó conocer las motivaciones de las personas para adoptar conductas saludables.

La Comunicación en Salud tiene como antecedente a la Comunicación para el Desarrollo (CpD), perspectiva que surge a fines de la década del 50, luego de la Segunda Guerra Mundial. En esa época surgieron principalmente los estudios de opinión pública, los análisis de audiencias, las investigaciones sobre el impacto de la publicidad y la propaganda, y en general todo aquel conocimiento referido a los cambios de actitudes y comportamientos que podían generar los medios de comunicación masiva.<sup>6</sup>

Si bien pueden enumerarse diversos enfoques en el marco de la Comunicación en Salud, las principales propuestas surgen ligadas a: por un lado, la Comunicación para el cambio de comportamiento (que abarca fundamentalmente las teorías que ponen el acento en los cambios de comportamiento individual), y por otro, la Comunicación participativa o comunitaria o alternativa (aquí se incluyen las teorías que sustentan que las personas solo adoptarán nuevas actitudes y comportamientos una vez que tengan condiciones, contextos y oportunidades adecuadas para hacerlo, es decir haciendo hincapié en la transformación de los determinantes sociales de la salud).<sup>7</sup>

### Estrategias de comunicación en salud

El campo de la comunicación y la salud a lo largo del tiempo ha incorporado miradas cada vez más integrales que abordan la complejidad de las situaciones actuales y de los actores involucrados. Y en este sentido resulta fundamental el involucramiento de las comunidades y la participación comunitaria para mejorar sus condiciones de vida y lograr cambios duraderos.

Pensar la comunicación de manera estratégica implica ir más allá de cuestiones operativas, como una

campana o un folleto. Una estrategia de comunicación debe plantearse “construir significados y sentidos compartidos” y no solamente asociarla a la “circulación de determinada información”<sup>8</sup>. Debe implicar intercambios, confrontaciones, negociaciones y la construcción colectiva de significados. La comunicación puede aportar creando “espacios de encuentro”<sup>9</sup> para que estos procesos ocurran o “se desaten”.

Por lo tanto, para lograr que las intervenciones comunicacionales sean eficaces y sustentables, la estrategia de comunicación del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del cáncer colorrectal (PNCCR) se propone introducir cambios en 3 niveles diferentes e interconectados, abarcando diversos actores y planteándose objetivos diferenciales para cada uno de ellos:<sup>10</sup>

- a. El contexto político-social. Es muy importante instalar la temática del cáncer colorrectal en las agendas de los decisores en los diferentes niveles de las jerarquías políticas y sociales. Se destaca el trabajo de abogacía en altas jerarquías políticas en el nivel central, provincial y local del sector salud y otros sectores, organizaciones sociales y comunitarias de base, y medios de comunicación.
- b. El sistema de salud y la mejora de la calidad de los servicios. En este nivel se trabaja por lo general en la formación de los equipos, facilitando herramientas de comunicación para mejorar la calidad de los servicios en lo relativo a, por ejemplo, la comunicación interpersonal y la consejería sobre CCR, el empoderamiento del usuario/a para tener una participación más activa en la interacción con el efector de salud, la formación de promotores de salud, etc., para lograr servicios culturalmente apropiados para recibir a las personas.
- c. La sociedad en general y los grupos poblacionales específicos. Aquí se ubican las acciones educativas y de comunicación dirigidas a promover modos de vida, comportamientos y ambientes saludables que pueden ser transmitidas por diversos medios de comunicación. El trabajo en esta dimensión tiene por objetivo incrementar los conocimientos sobre prevención de enfermedades y el cuidado de la salud y promover la participación de las comunidades en la mejora de las condiciones de salud en su ámbito local.

Por lo tanto, la estrategia de comunicación com-

prende un conjunto de acciones coordinadas que persiguen objetivos de “cambio” en las tres dimensiones mencionadas. Así pensada, la comunicación adquiere otro alcance y significado, sus interlocutores o audiencias se multiplican y diversifican, lo mismo que las estrategias y medios para abordarlos.

### La comunicación de los equipos de salud

Resulta particularmente importante abordar la dimensión sobre el sistema de salud y la calidad de atención de los servicios. Prestar atención a los procesos de comunicación al interior de los equipos de salud es preciso para fortalecer el trabajo y así brindar un servicio de salud de calidad, más amigable y eficiente. “La comunicación que se promueva desde los equipos de salud cumplirá un rol fundamental para garantizar el derecho del paciente a ser asistido sin distinción alguna –ya sea por sus ideas, creencias religiosas, políticas, condición socioeconómica, etnia, sexo u orientación sexual– y a recibir un trato digno, con respeto a sus convicciones personales”.<sup>11</sup>

Hablar de calidad de atención en los distintos espacios de salud por los que transitan las personas implica –además de una buena atención clínica– “poder desplegar un espacio de escucha donde puedan volcar todas sus dudas, inquietudes y, a veces, angustias”.<sup>12</sup> Es importante generar una relación de comunicación que favorezca el diálogo y la confianza, escuchar con paciencia y atención, mirar siempre a los ojos. El contacto visual es crucial para entablar una buena comunicación. Hacer “otras cosas” mientras se atiende a quien está relatando una situación personal comunica falta de interés. También es importante lograr empatía, “ponerse en el lugar del otro” y entablar un diálogo con ese otro. La consulta se puede complementar con otros espacios de información, por ejemplo con una consejería (donde se atiendan dudas y preguntas) o actividades en la sala de espera como espacios de prevención y promoción de la salud.

Otras sugerencias importantes a la hora de entablar una comunicación de calidad son: tratar con respeto (saludar, agradecer, no levantar la voz), brindar los datos por escrito (teniendo en cuenta también que no todas las personas saben leer y escribir), repetir las ideas principales que se quieren transmitir, repreguntar para asegurarse de que el consultante comprendió las indicaciones, transmitir la información de manera clara, en un lenguaje accesible y adecuado según la población destinataria.

Todas estas recomendaciones ayudan a incluir a las personas y no expulsarlas del sistema de salud.

El trabajo desde la comunicación resulta ser un paso

fundamental para los equipos de salud en su vínculo con los usuarios de los servicios, para ayudar a que tomen decisiones informadas acerca de su cuerpo y su salud, garantizando el ejercicio de sus derechos como seres humanos.

## LA COMUNICACIÓN HACIA LA COMUNIDAD

### Criterios esenciales para el tratamiento mediático del cáncer

A la hora de transmitir información que será reproducida por los medios, resulta fundamental tener en cuenta una serie de conceptos tendientes a favorecer una adecuada comunicación, con el objetivo de no reproducir nociones erróneas o falsas sobre este tipo de problemáticas.<sup>13</sup>

Básicamente, la información debe buscar:

- Promover la prevención a través de la promoción de hábitos saludables.
- Deconstruir los falsos mitos sobre la enfermedad.
- Facilitar la comprensión de hallazgos y desarrollos científicos actuales.

Algunos de los errores frecuentes en el tratamiento del cáncer por parte de los medios son los siguientes:

- *El cáncer como un enemigo a vencer a través de una “lucha heroica”.* Esta visión sugiere que las personas que fallecen a causa de un tumor son por definición –por lo menos en un plano figurado–, responsables de haberse “rendido” en una guerra personal y por lo tanto perdedoras. Este enfoque “bélico” es sumamente cuestionable, ya que responsabiliza a las personas afectadas del desenlace fatal de su enfermedad.
- *La repetida evasiva de la palabra “cáncer” para valerse en su lugar de expresiones tales como “larga y penosa enfermedad”.* Este abordaje abona el carácter tabú del cáncer, basado en una ligazón inexorable con la muerte, además de convertirse en un obstáculo para que las recomendaciones acerca de la prevención y el diagnóstico temprano constituyan un conocimiento genuinamente accesible para la población.
- *La inadecuada utilización de la palabra “cáncer” como sinónimo de “fatal”.* El uso recurrente de la palabra “cáncer” como sinónimo de una si-

TABLA 51: ALGUNAS CUESTIONES A TENER EN CUENTA PARA EL CORRECTO ABORDAJE MEDIÁTICO DEL CÁNCER:

| NO   | SÍ  |
|--|---|
| Generalización. “El cáncer es mortal.”   | Contextualizar y especificar la información: por ejemplo, “La supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer de mama supera el 76%”.  |
| “Cáncer” como sinónimo de “dolor”.   | Muchos cánceres no implican necesariamente dolor. Además, los cuidados paliativos permiten controlar y disminuir el dolor cuando este aparece.  |
| La medicina alternativa cura el cáncer.  | La medicina alternativa no cura el cáncer.<br><br>La medicina complementaria, en algunos casos, sí puede ayudar a tolerar mejor los tratamientos.   |
| Informar sobre cáncer solo en días clave.  | Los días mundiales y conmemorativos resultan eficaces para mejorar la comunicación de algunos temas, pero es conveniente garantizar información de modo sostenido.  |
| Titulares morbosos.  | Plantear los temas en positivo, pensando principalmente en las personas que padecen la enfermedad y sus familiares, y haciendo énfasis en las alternativas para prevenirla y controlarla a tiempo.  |
| Crear falsas expectativas, sobre todo cuando se trata de hallazgos científicos, por ejemplo fármacos “milagrosos”. | Informar con rigor. Los indicios no se pueden convertir en pruebas fehacientes.   |
| Recomendaciones centradas en la prohibición.   | Brindar información sobre los hábitos saludables que contribuyen a prevenir los diferentes tipos de cáncer (dieta rica en frutas y verduras, ejercicio físico frecuente, disminución del consumo de alcohol, prevención y/o abandono del consumo de tabaco, entre otros). |

tuación o elemento nefasto, además de estigmatizar a quienes se ven afectados, desconoce el incremento en la supervivencia de los afectados por esta enfermedad, logrado a partir de los avances de la medicina en los últimos años.

- **El énfasis en la asociación directa y necesaria entre “cáncer” y “dolor” o “muerte”.** En lugar de reproducir esta asociación, es necesario explicitar que muchas personas pueden convivir con el cáncer manteniendo una calidad de vida aceptable y sin mayor sufrimiento. Además, es importante sensibilizar al conjunto de la población sobre la gran incidencia epidemiológica de esta problemática en nuestra sociedad, y las medidas que podemos adoptar para prevenirlo, controlarlo y/o curarlo.
- **La difusión de información sensible sin evidencia científica confiable.** Tanto las estadísticas como los hallazgos científicos deben ser tratados con cautela: es muy importante pensar cómo las pueden interpretar las personas enfermas y sus allegados. Por lo tanto, es fundamental garantizar que la información a publicar sea chequeada previamente a través de la consulta de fuentes científicas y confiables.

### Enfoques a promover

En relación al cáncer en general, y a algunos tipos de tumores en particular, se recomienda tener en cuenta diferentes ejes en la programación de materiales y campañas dirigidas a la población a fin de sensibilizarla, hacer circular sentidos no estigmatizantes, promover la adopción de conductas saludables y preventivas y propiciar la detección precoz.

- Evitar la estigmatización del cáncer.
- Comenzar a hablar del cáncer a fin de deconstruir el carácter de “enfermedad innombrable”.
- Romper la asociación directa y necesaria entre “cáncer” y “dolor”. De todos modos, dado que una tercera parte de los pacientes con cáncer sufren dolor en algún momento del tratamiento, se sugiere visibilizar las posibilidades de los cuidados paliativos para evitar o disminuir el dolor.
- Romper la asociación directa y necesaria entre “cáncer” y “muerte”. La muerte constituye un tema tabú en nuestra sociedad. Reproducir esa asociación obtura el abordaje del cáncer desde la prevención, la detección temprana, el tratamiento y, aun en los casos más severos, las posibilidades de reducir el dolor. En definitiva, es

importante no señalar la última etapa de la vida como agónica y/o dolorosa, ya que con cuidados paliativos se puede mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

- Instalar la importancia de los controles médicos de rutina para la detección precoz y la posibilidad de cura de muchos tipos de cáncer.
- Instalar la capacidad de sobrevivir con calidad de vida.
- Incluir a las terapias alternativas como complementarias, para mejorar la tolerancia a los tratamientos, pero no suficientes para el tratamiento de los tumores.

### Obstáculos en la comunicación del CCR

En relación al cáncer colorrectal (CCR) en particular, es importante tener en cuenta algunos obstáculos que se presentan en relación a las acciones de comunicación dirigidas a la comunidad:

- Bajo nivel de conocimiento sobre CCR.
- Bajo nivel de conocimiento sobre su prevención y detección temprana.
- Creencias asociadas al cáncer en general y al CCR en particular.

Si bien esta situación de escaso manejo de información sobre el CCR puede leerse, por un lado, como un obstáculo, por otro habilita la posibilidad de analizar cuáles son los mensajes que queremos “instalar” en la población.

### Mensajes clave sobre CCR

Se entiende por “mensajes clave” aquellos que están bien estructurados, que difunden las ideas principales a transmitir de una forma clara, concisa y atractiva.

Los mensajes que desde el PNCCR14 recomendamos se prioricen hacia la comunidad son:

- El cáncer colorrectal afecta principalmente a mujeres y varones mayores de 50 años.
- El CCR se puede prevenir y curar. Porque tiene una lesión precursora, el pólipo adenomatoso, de lento crecimiento. Si los pólipos se extirpan, se puede evitar la aparición del cáncer, y si el cáncer se detecta tempranamente, las posibilidades de curación son muy altas.
- Las personas que tienen antecedentes familiares deben consultar al médico para evaluar cuándo es conveniente comenzar con los controles.

- El CCR con frecuencia no presenta síntomas hasta que no se halla en una etapa avanzada. Es importante que todas las personas mayores de 50 años realicen una consulta con su médico para realizarse los estudios de detección pertinentes.

Los destinatarios priorizados del programa son mujeres y varones de entre 50 y 75 años y todas las personas con antecedentes personales y familiares de CCR o pólipos.

### Creencias asociadas al CCR

Prácticamente todos los temas de salud tienen creencias asociadas o “mitos”, es decir ideas que circulan, que se transmiten de boca en boca, que se encuentran arraigadas socialmente, pero que no siempre se corresponden con información veraz. El CCR no escapa a esta situación. A continuación presentamos los “mitos” o creencias asociadas con las que probablemente se encuentre toda persona que trabaje con esta temática.

---

*Mito 1: No hay nada que una persona pueda hacer para evitar el cáncer colorrectal.*

---

*Realidad:* La alimentación rica en frutas y vegetales y baja en grasas y carnes rojas, la actividad física regular, el mantenimiento del peso corporal, evitar el tabaco y disminuir la ingesta de alcohol ayudan a disminuir el riesgo de padecer la enfermedad. Los distintos exámenes preventivos pueden permitir la detección y extirpación de los pólipos antes de que se transformen en cáncer.

---

*Mito 2: El cáncer colorrectal es, por lo general, mortal.*

---

*Realidad:* El cáncer colorrectal se cura en más del 90% de los pacientes cuando se detecta tempranamente. Y cuando se detecta en un estadio más avanzado también es curable en el 60% de los casos.

---

*Mito 3: El cáncer colorrectal es una enfermedad que afecta mayoritariamente a los hombres.*

---

*Realidad:* El CCR es el único de los cánceres más frecuentes que afecta a ambos sexos casi por igual –es ligeramente superior en los varones.

---

*Mito 4: Los exámenes son necesarios solo para quienes*

*presentan síntomas.*

**Realidad:** Los pólipos y el cáncer de colon y recto en etapa temprana pueden no causar síntomas. La detección de los pólipos antes de los síntomas evita la aparición del cáncer, y la detección temprana permite la curación del 90%. Es por este motivo que se aconsejan estudios regulares en personas mayores de 50 años aunque no tengan síntomas.

**Mito 5: Los exámenes son necesarios solo en aquellas personas con antecedentes familiares o personales.**

**Realidad:** Cerca de un 75 % de los casos nuevos de cáncer colorrectal ocurren en personas que no tienen un factor de riesgo evidente, excepto la edad. Por ello se aconseja que todas las personas a partir de los 50 años se realicen estudios preventivos. La presencia de antecedentes familiares o personales de cáncer colorrectal o pólipos, o tener colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, aumentan el riesgo. En estos casos conviene consultar con un especialista, quien analizará los antecedentes para aconsejar la edad de comienzo de los estudios preventivos.

**Mito 6: Los estudios son dolorosos.**

**Realidad:** La colonoscopia debe ser realizada por profesionales especializados y con anestesia o sedación, por lo cual la persona no experimenta dolor alguno. En el mismo estudio se pueden extirpar los pólipos previniendo el cáncer colorrectal.

**Mito 7: La colonoscopia y el tacto rectal "afectan" a la masculinidad de los varones y provocan vergüenza en las mujeres.**

**Realidad:** Las personas que se realizan una colonoscopia y/o un tacto rectal pueden considerar que realizarse estos exámenes médicos afectará su sexualidad. Es importante señalar la inexactitud de estas creencias y considerar que los estudios son realizados por profesionales del equipo de salud, en un marco de confidencialidad con las personas y que poder reali-

zarse estos exámenes es muy importante para prevenir el CCR.

**Mito 8: La colostomía o ano contranatura (temporaria o definitiva) es inevitable e impide llevar una vida sexual activa.**

**Realidad:** La colostomía o ano contranatura es una intervención cada vez menos frecuente, y en la mayoría de los casos temporaria. Cuanto más temprano es el diagnóstico, menor es la necesidad de esta intervención. La colostomía puede producir inhibición o vergüenza pero no necesariamente ocasiona disfunción sexual. Es importante hablar con el médico sobre cualquier problema o inquietud que la persona o su pareja puedan tener.

### **Palabras finales**

Los cambios mencionados a lo largo del capítulo en los modos de concebir la comunicación y su relación con la salud y específicamente en relación a la temática del cáncer, implican modificaciones sustanciales para la labor de los equipos de salud.

Las actuales concepciones sobre la comunicación incorporan necesariamente las nociones de proceso e intercambio y aparece como un acuerdo la certeza de que son igualmente necesarias la voluntad política de los decisores y la participación comunitaria para el logro de cambios duraderos, por lo que se han tornado centrales los procesos de involucramiento y empoderamiento de las comunidades para transformar su entorno e incidir en las distintas agendas.

Particularmente en relación al cáncer colorrectal se requiere un trabajo articulado en las diversas dimensiones de abordaje comunicacional mencionadas con el objetivo de lograr cambios sustentables que busquen la vigencia plena del derecho a la salud, tendientes a incrementar el acceso a los recursos, la información, los servicios, los medicamentos y la atención de buena calidad.

Finalmente, resulta ineludible el acercamiento de todos los equipos de salud con estas estrategias de comunicación que redundarán precisamente en beneficios para la salud de las personas y las comunidades que integran.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Menéndez, E. (1994): "La enfermedad y la curación. ¿Qué es medicina tradicional?" en *Alteridades* (UAM, Iztapalapa), Año 4, Nº 7, México.
2. Organización Panamericana de la Salud/OPS (2001): Manual de comunicación social para programas de promoción de la salud de los adolescentes. Disponible online: <http://www.paho.org/Spanish/HPP/HPF/ADOL/ComSocial.pdf>
3. Jaramillo López, J.C. (2011): Ponencia presentada en el VII Simposio Latinoamericano de Comunicación Organizacional Comunicación Estratégica o Estrategias de Comunicación, he ahí la cuestión. DIRCOM. Universidad Autónoma de Occidente, Cali.
4. Cuberli, M. (2008): "Perspectivas comunicacionales para pensar las prácticas en salud: pasado y presente de un campo en construcción". En: *Revista Question*, Nº18. La Plata: Facultad de Periodismo y Comunicación Social.
5. Díaz, H. y Uranga, W. (2011): "Comunicación para la salud en clave cultural y comunitaria". En: *Revista de Comunicación y Salud*, 1, 113-124.
6. Lois, I. (2012): "Notas sobre las perspectivas, límites y desafíos de la comunicación y salud". Ponencia presentada en X Jornadas Nacionales de Debate Interdisciplinario en Salud y Población. Disponible online en: <https://www.teseopress.com>.
7. Waisbord, S. (s/f): "Árbol genealógico de teorías, metodologías y estrategias en la comunicación para el desarrollo". Fundación Rockefeller. Mimeo.
8. Uranga, Vargas y Bruno (2012); *Diseño Estratégico*. Cuaderno de Cátedra nro. 7, FPyCS/UNLP. Disponible online en: <http://tallerdeprocesos.blogspot.com.ar/p/materiales.html>
9. Jaramillo López, J.C. (2011): Ponencia presentada en el VII Simposio Latinoamericano de Comunicación Organizacional Comunicación Estratégica o Estrategias de Comunicación, he ahí la cuestión. DIRCOM. Universidad Autónoma de Occidente, Cali.
10. Uranga, Vargas y Bruno (2012); *Diseño Estratégico*. Cuaderno de Cátedra nro. 7, FPyCS/UNLP. Disponible online en: <http://tallerdeprocesos.blogspot.com.ar/p/materiales.html>
11. Ley 26.529. Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud. Disponible online en: [www.infoleg.gov.ar](http://www.infoleg.gov.ar).
12. Ministerio de Salud de la Nación- Edupas-UNFPA (2010): "Comunicación y Salud desde una perspectiva de derechos". Guía de comunicación para equipos de salud. Disponible online en: <http://www.msal.gov.ar>.
13. Instituto Nacional del Cáncer, (2013): "Pautas comunicacionales para la prevención y el cuidado frente al cáncer". Disponible online en: <http://www.msal.gov.ar>.
14. Instituto Nacional del Cáncer (s/f): *Materiales del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del CCR*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Disponible online en: <http://www.msal.gov.ar>.

# CAPÍTULO 11

## Resultados de las encuestas

Para el presente relato se elaboraron y distribuyeron tres encuestas electrónicas. La primera destinada a cirujanos generales y coloproctólogos, la segunda a gastroenterólogos y endoscopistas y una tercera a patólogos. Esta última encuesta, debido al bajo índice de respuesta fue considerada no representativa y se excluyó del presente análisis.

El objetivo de las encuestas fue obtener datos relevantes sobre el estado actual del diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) en Argentina, que tienen importancia para el diseño de programas de detección temprana y estrategias de fortalecimiento de los servicios involucrados. Las encuestas fueron difundidas a través de las Sociedades Científicas respectivas. En el caso de la encuesta a cirujanos y coloproctólogos se hizo a través de la Asociación Argentina de Cirugía y de la Sociedad Argentina de Coloproctología, en el caso de la encuesta a gastroenterólogos y endoscopistas se hizo mediante la Sociedad Argentina de Gastroenterología, la Federación Argentina de Gastroenterología, Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires y la Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva y la encuesta a patólogos a través de la Sociedad Argentina de Patología. Las respectivas muestras incluyeron establecimientos públicos y privados, (hospitales, clínicas y consultorios), equipos de trabajo y práctica individual.

A continuación se describen los datos de las dos encuestas incluidas.

### Encuesta para cirujanos generales y coloproctólogos

Este relevamiento se realizó entre los meses de enero y mayo de 2016, mediante un instrumento electrónico que se distribuyó por correo electrónico.

Participaron un total 376 profesionales, muchos de los cuales pertenecían a un mismo grupo o equipo de trabajo por lo cual se reduce la muestra a 162 encuestas de grupos de trabajo. De las 162 encuestas respondidas 135 (83,3%) cumplieron los criterios de inclusión del relevamiento (práctica de cirugías colorrectales en la actividad quirúrgica habitual).

A continuación se describen los principales resultados del relevamiento, todos los cuadros y gráficos que siguen son de elaboración propia en base a la información recabada.

### Encuesta para cirujanos generales y coloproctólogos. Módulo individual

Una dimensión de la encuesta se refirió al conocimiento sobre la existencia del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal del Instituto Nacional del Cáncer y de las Guías de garantías de calidad en cirugía del cáncer colorrectal elaboradas por el Programa Nacional en conjunto con la Academia Argentina de Cirugía, la Asociación Argentina de Cirugía y la Sociedad Argentina de Coloproctología. Se solicitó, además, la opinión personal sobre cual examen de pesquisa del cáncer colorrectal consideraba más adecuado para un programa poblacional en personas de riesgo prome-

TABLA 52: CONOCIMIENTO DE LA EXISTENCIA DEL PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA DEL CCR DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER.

| Conocimiento | Nº casos | Porcentaje |
|--------------|----------|------------|
| NO           | 35       | 25.9       |
| SI           | 100      | 74.1       |
| Total        | 135      | 100        |

TABLA 53: CONOCIMIENTO DE LAS "GUÍAS DE GARANTÍAS DE CALIDAD EN CIRUGÍA DEL CCR.

| Conocimiento                               | Nº casos | Porcentaje |
|--|----------|------------|
| NO TENGO CONOCIMIENTO DE SU EXISTENCIA     | 18       | 13.3       |
| SI, LA CONSULTÉ                            | 80       | 59.3       |
| SI, TENGO CONOCIMIENTO PERO NO LA CONSULTÉ | 37       | 27.4       |
| Total                                      | 135      | 100        |

TABLA 54: OPINIÓN SOBRE EL CUAL CONSIDERA EL EXAMEN MÁS ADECUADO PARA UN PROGRAMA POBLACIONAL DE PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

| Tipo de examen  | Nº casos | Porcentaje |
|---|----------|------------|
| COLONOSCOPIA  | 69       | 51.1       |
| COLONOSCOPIA VIRTUAL  | 1        | 0.7        |
| RX COLON POR ENEMA  | 1        | 0.7        |
| TEST DE SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL CONVENCIONAL (GUAYACO) | 12       | 8.9        |
| TEST DE SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL INMUNOQUÍMICO          | 51       | 37.8       |
| OTROS   | 1        | 0.7        |
| Total   | 135      | 100        |

dio.

El 74% de los encuestados refirieron conocer el Programa Nacional, el 87% conoce las Guías de garantías de calidad en cirugía del CCR y 2/3 de ellos la han consultado alguna vez (tabla 52 y 53).

Con respecto al método de pesquisa más adecuado para un programa poblacional de pesquisa del CCR, más de la mitad de los encuestados (51,1%) eligió la colonoscopia, mientras que el test de sangre oculta en materia fecal (guayaco o inmunoquímico) lo eligió el 46.7%. (tabla 54).

Si bien en el enunciado de la pregunta se solicitó la opinión del método de pesquisa poblacional más adecuado basado en los recursos disponibles para un programa nacional, el método más elegido fue la colonoscopia, probablemente por su mayor rendimiento diagnóstico.

El análisis del resultado de esta respuesta puede hacerse en base a diferentes interpretaciones, sin que las mismas puedan ser consideradas definitivas y solo son especulaciones que deberían ser convalidadas con varias preguntas adicionales para conocer en profundidad los fundamentos de las opiniones vertidas.

En el contexto de una pesquisa poblacional del CCR organizada desde el Sistema de Salud, se debe garantizar un método de pesquisa que sea accesible, costo efectivo y de calidad para toda la población y la elección debe estar basada en la evaluación de recursos disponibles en cada país o jurisdicción. El recurso

TABLA 55: REALIZACIÓN DE COLONOSCOPIAS EN LA PRÁCTICA MÉDICA HABITUAL.

| Colonoscopias | Nº casos | Porcentaje |
|---------------|----------|------------|
| NO            | 89       | 65.9       |
| SI            | 46       | 34.1       |
| Total         | 135      | 100        |

esencial a evaluar es la disponibilidad de colonoscopia. Este análisis fue el determinante para que el examen de sangre oculta inmunoquímico sea el utilizado en la gran mayoría de los programas de pesquisa poblacional del CCR en el mundo. Este tema fue desarrollado ampliamente en anteriores capítulos del presente relato.

De acuerdo a la evaluación de recursos endoscópicos realizada en Argentina, en términos de disponibilidad tecnológica y capacitación profesional para una colonoscopia de calidad, es improbable disponer de la capacidad endoscópica necesaria para desarrollar una pesquisa poblacional mediante colonoscopia.

Esto no significa que, dentro de lo que se denomina una pesquisa oportunista, en el consultorio particular o dentro de una organización de salud que cuente con la disponibilidad de colonoscopia de calidad, el profesional pueda optar por este método de pesquisa.

Es probable que el análisis de las dimensiones de un programa poblacional y sus diferencias con una pesquisa oportunista sean los factores que influyeron en

TABLA 56: OPINIÓN SOBRE EL EXAMEN MÁS ADECUADO PARA UN PROGRAMA POBLACIONAL DE PESQUISA DEL CCR SEGÚN LA PRÁCTICA DE COLONOSCOPIAS EN LA ACTIVIDAD MÉDICA HABITUAL.

|                                  |                       | Realización de colonoscopias en la práctica médica habitual |             | Total       |
|----------------------------------|-----------------------|---|-------------|-------------|
|                                  |                       | NO  | SI          |             |
| Opinión sobre examen de pesquisa | ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS | 52,8% (47)  | 54,3% (25)  | 53,3% (72)  |
|                                  | TEST DE SANGRE OCULTA | 47,2% (42)  | 45,7% (21)  | 46,7% (63)  |
| Total                            |                       | 100,0% (89)   | 100,0% (89) | 100,0% (89) |

el resultado de la pregunta.

Con respecto a las prácticas diagnósticas del CCR que desarrollaban los profesionales, se observa que, del total de los encuestados, solo una tercera parte realiza colonoscopias en su práctica médica habitual (tabla 55).

Se analizó la relación de la opinión sobre el examen más adecuado para un programa poblacional de pesquisa del CCR según si el encuestado realizaba o no colonoscopias en su práctica, a fin de determinar si esto producía algún sesgo acerca de la selección del método de pesquisa. No se encontró una asociación considerable entre ambas situaciones (considerando el test inmunoquímico y el test de guayaco en una misma categoría y todos los estudios endoscópicos en otra) (tabla 56).

El valor del chi-cuadrado<sup>4</sup> corrobora esta afirmación, indicando independencia estadística, es decir que la realización de colonoscopias en la práctica médica habitual no parece estar asociada a la opinión sobre el método de pesquisa más adecuado.

Si se analiza la relación entre la opinión sobre el método de pesquisa más adecuado y la práctica de cirugía colorrectal, puede observarse que eligieron la colonoscopia el 52% del grupo que realiza cirugía colorrectal en forma minoritaria, casi el 70% de los que realizan cirugía colorrectal mayoritariamente y menos del 40% de los que realizan cirugía colorrectal de forma exclusiva.

Paralelamente, el grupo que mayoritariamente elige test de sangre oculta es el que sólo realiza cirugía

coloproctológica (60%). Aquellos que realizan cirugía colorrectal de forma minoritaria lo eligieron en el 47% y el grupo que hace cirugía coloproctológica de forma mayoritaria en el 30% (tabla 57). El valor del chi-cuadrado indica independencia estadística ya que es inferior al valor crítico de la distribución, para una confianza del 95% y 2 grados de libertad, es decir que el porcentaje de cirugía colorrectal que realiza en la práctica quirúrgica no está asociada a la opinión sobre el examen de pesquisa más adecuado en un programa poblacional.

Por último, se analiza la opinión sobre el examen de pesquisa según el ámbito del establecimiento donde mayoritariamente desarrolla su actividad, público o privado. Puede observarse una clara vinculación entre las variables. De los que trabajan preferentemente en establecimientos privados el 65% elige estudios endoscópicos y contrariamente de los que trabajan en establecimientos públicos un 62% eligieron el test de sangre oculta (tabla 58).

Observando el coeficiente del chi-cuadrado, se evidencia que existe asociación entre ambas variables.<sup>7</sup> De manera que puede concluirse que el tipo de establecimiento (público o privado) influyó sobre la opinión del examen de pesquisa más adecuado para un programa poblacional.

Debe señalarse que la información de las dos tablas precedentes refiere a un subgrupo de la muestra, aquéllos que completaron la encuesta y que además son los miembros del equipo de trabajo designados para dar la información del establecimiento o servi-

TABLA 57: OPINIÓN SOBRE EL EXAMEN DE PESQUISA SEGÚN EL PORCENTAJE DE CIRUGÍA COLORRECTAL EN LA PRÁCTICA HABITUAL (PRIMER ESTABLECIMIENTO MENCIONADO EN LA ENCUESTA).<sup>5</sup>

|                                  |                       | Cantidad de cirugía colorrectal          |  |  |              |
|----------------------------------|-----------------------|--|--|--|--------------|
|                                  |                       | Cirugía colorrectal de forma minoritaria | Cirugía colorrectal de forma mayoritaria | Cirugía colorrectal de forma exclusiva | Total        |
| Opinión sobre examen de pesquisa | ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS | 52,7% (29)                               | 69,2% (18)                               | 37,5% (9)                              | 53.3% (56)   |
|                                  | TEST DE SANGRE OCULTA | 47,3% (26)                               | 30,8% (8)                                | 62,5% (15)                             | 46,7% (49%)  |
| Total                            |                       | 100,0% (55)                              | 100,0% (26)                              | 100,0% (24)                            | 100,0% (105) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor  | gl |
|-------------------------|--------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | 5,066a | 2  |
| N de casos válidos      | 105    |    |

4. Es menor que el valor crítico a partir del cual se rechaza la hipótesis nula para una confianza del 95% y 1 grado de libertad,

5. Se realiza la aclaración debido a que cada persona que brindó su opinión pudo además brindar datos de más de un establecimiento en la

encuesta, se toman para esta tabla los datos del primer establecimiento mencionado

6. Ídem.

TABLA 58: OPINIÓN SOBRE EXAMEN DE PESQUISA SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO DONDE DESARROLLA SU ACTIVIDAD PRINCIPAL (PRIMER ESTABLECIMIENTO MENCIONADO).<sup>6</sup>

|                                  |                       | Tipo de establecimiento |             | Total        |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------|--------------|
|                                  |                       | PRIVADO                 | PÚBLICO     |              |
| Opinión sobre examen de pesquisa | ESTUDIOS ENOSCÓPICOS  | 65,0% (39)              | 37,8% (17)  | 53,3% (56)   |
|                                  | TEST DE SANGRE OCULTA | 35,0% (21)              | 62,2% (28)  | 46,7% (49)   |
| Total                            |                       | 100,0% (60)             | 100,0% (45) | 100,0% (105) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor  | gl |
|-------------------------|--------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | 7,656a | 1  |
| N de casos válidos      | 105    |    |

TABLA 59: UBICACIÓN DE LOS ESTABLECIMIENTOS POR PROVINCIA.

| Provincia                       | Nº casos | Porcentaje |
|---------------------------------|----------|------------|
| Buenos Aires                    | 37       | 27.6       |
| Chaco                           | 2        | 1.5        |
| Chubut                          | 3        | 2.2        |
| Ciudad Autónoma de Buenos Aires | 38       | 28.4       |
| Córdoba                         | 8        | 6          |
| Corrientes                      | 2        | 1.5        |
| Entre Ríos                      | 1        | 0.7        |
| Formosa                         | 1        | 0.7        |
| Jujuy                           | 2        | 1.5        |
| La Pampa                        | 1        | 0.7        |
| Mendoza                         | 4        | 3          |
| Misiones                        | 1        | 0.7        |
| Neuquén                         | 2        | 1.5        |
| Río Negro                       | 2        | 1.5        |
| Salta                           | 4        | 3          |
| San Juan                        | 1        | 0.7        |
| San Luis                        | 1        | 0.7        |
| Santa Cruz                      | 4        | 3          |
| Santa Fe                        | 13       | 9.7        |
| Tucumán                         | 7        | 5.2        |
| Total                           | 134      | 100        |

TABLA 60: TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

| Establecimiento | Nº casos | Porcentaje |
|-----------------|----------|------------|
| PRIVADO         | 82       | 61.2       |
| PÚBLICO         | 52       | 38.8       |
| Total           | 134      | 100        |

TABLA 61: PRÁCTICA QUIRÚRGICA HABITUAL DESARROLLADA.

| Práctica quirúrgica  | Nº casos | Porcentaje |
|--|----------|------------|
| CIRUGÍA COLOPROCTOLÓGICA COMO ACTIVIDAD MAYORITARIA (MÁS DEL 60%)            | 32       | 23.9       |
| CIRUGÍA GENERAL (INCLUYENDO CIRUGÍA COLORRECTAL AUNQUE DE FORMA MINORITARIA) | 69       | 51.5       |
| EXCLUSIVAMENTE CIRUGÍA COLOPROCTOLÓGICA                                      | 33       | 24.6       |
| Total  | 134      | 100        |

cio de salud en cuestión.

**Encuesta para cirujanos generales y coloproctólogos. Módulo servicios/establecimientos**

El instrumento de relevamiento utilizado permitió a los encuestados responder por más de un establecimiento o consultorio donde desarrollaran su práctica, por lo que se obtuvo información de 134 servicios o equipos de trabajo (en algunos casos se trató de información sobre la práctica individual -no grupal- en un consultorio).

En primer lugar se presenta una descripción de la muestra conformada por estas 134 unidades sobre ubicación, tipo de establecimiento y práctica quirúrgica desarrollada (tabla 59, 60 y 61).

Se observa que 20 de las 24 jurisdicciones del país están representadas en la muestra, sólo faltaron encuestas de Catamarca, La Rioja, Santiago del Estero y Tierra del Fuego. Sin embargo, el 56% de las unidades pertenecen a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires o a la provincia de Buenos Aires. Luego se ubican Santa Fe y Córdoba con el 10% y el 6% respectivamente (tabla 59).

Por otra parte, el 70% de las unidades refirieron datos de grupos o equipos de trabajo y más del 60% de los establecimientos de salud mencionados pertenecen al ámbito privado.

Finalmente, en cuanto a la práctica quirúrgica desarrollada, se observa que la mitad de la muestra realiza mayoritariamente cirugía general y cirugía colorrectal sólo de forma minoritaria, la otra mitad se divide

TABLA 62: REGISTRO INFORMATIZADO DE LA EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN CÁNCER COLORRECTAL.

| Registro | N° casos | Porcentaje |
|----------|----------|------------|
| NO       | 68       | 50.7       |
| SI       | 66       | 49.3       |
| Total    | 134      | 100        |

TABLA 63: REGISTRO DE PERSONAS CON SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER FAMILIAR O POLIPOSIS COLÓNICAS.

| Registro | N° casos | Porcentaje |
|----------|----------|------------|
| NO       | 102      | 76.1       |
| SI       | 32       | 23.9       |
| Total    | 134      | 100        |

TABLA 64: PROTOCOLO QUIRÚRGICO ESTANDARIZADO.

| Protocolo | N° casos | Porcentaje |
|-----------|----------|------------|
| NO        | 50       | 37.3       |
| SI        | 84       | 62.7       |
| Total     | 134      | 100        |

TABLA 65: REGISTRO INFORMATIZADO DE LA EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

| Registro informatizado de la experiencia quirúrgica en cáncer colorrectal | Tipo de Establecimiento | PRIVADO     | PÚBLICO     | Total        |
|---|-------------------------|-------------|-------------|--------------|
|   |                         |             |             |              |
| NO  | NO                      | 47,6% (39)  | 55,8% (29)  | 50,7% (68)   |
|   |                         | SI          | 52,4% (43)  | 44,2% (23)   |
| Total   |                         | 100,0% (82) | 100,0% (52) | 100,0% (134) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor             | gl |
|-------------------------|-------------------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,858 <sup>a</sup> | 1  |
| N de casos válidos      | 134               |    |

en partes iguales entre quienes realizan cirugía colorrectal como actividad mayoritaria y quienes realizan exclusivamente cirugía coloproctológica (tabla 61).

La encuesta indagó además acerca de la utilización de registros y protocolos en la práctica quirúrgica. Casi un 50% de las unidades cuentan con registro informatizado de las cirugías colorrectales pero sólo el

TABLA 66: REGISTRO DE PERSONAS CON SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER FAMILIAR O POLIPOSIS COLÓNICAS SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

| Registro de personas con síndromes hereditarios de cáncer familiar o poliposis colónicas | Tipo de Establecimiento | PRIVADO     | PÚBLICO     | Total        |
|--|-------------------------|-------------|-------------|--------------|
|  |                         |             |             |              |
| NO   | NO                      | 78,0% (64)  | 73,1% (38)  | 76,1% (102)  |
|  |                         | SI          | 22,0% (18)  | 26,9% (14)   |
| Total  |                         | 100,0% (82) | 100,0% (52) | 100,0% (134) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor             | gl |
|-------------------------|-------------------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,433 <sup>a</sup> | 1  |
| N de casos válidos      | 134               |    |

TABLA 67: PROTOCOLO QUIRÚRGICO ESTANDARIZADO SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

| Protocolo quirúrgico estandarizado | Tipo de Establecimiento | PRIVADO     | PÚBLICO     | Total        |
|------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                    |                         |             |             |              |
| NO                                 | NO                      | 34,1% (28)  | 42,3% (22)  | 37,3% (50)   |
|                                    |                         | SI          | 65,9% (54)  | 57,7% (30)   |
| Total                              |                         | 100,0% (82) | 100,0% (52) | 100,0% (134) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor             | gl |
|-------------------------|-------------------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,906 <sup>a</sup> | 1  |
| N de casos válidos      | 134               |    |

24% tienen registro para los síndromes hereditarios y dos tercios de la muestra utilizan un protocolo quirúrgico estandarizado (tabla 62, 63 y 64).

Si se observan los resultados de la utilización de los registros según el tipo de establecimiento (tabla 65, 66 y 67), la asociación que aparece es pequeña (diferencias porcentuales de 5 u 8% entre los grupos, coeficientes de chi-cuadrado próximos a 0). No se evidencia asociación entre el tipo de establecimiento y estas variables (presencia de registros informatizados, registros de síndromes hereditarios, utilización

de protocolos estandarizados).

Diversas fuentes bibliográficas definen como centros de bajo volumen quirúrgico coloproctológico aquellos con menos de 30 cirugías anuales. La mayoría de las unidades que respondieron la encuesta reportan volúmenes bajos. Para cirugías de cáncer de colon casi el 70% reportó hasta 30 casos por año, es decir 3 casos por mes o menos y con respecto al cáncer de recto casi el 82% de las unidades reportaron hasta 20 casos anuales, 2 casos por mes o menos (tabla 68 y 69).

Analizando las características de los pacientes tratados se observa que aproximadamente el 8% de los pacientes tratados por CCR tienen menos de 40 años, el 18 % tienen entre 40 y 50 años y el 74% más de 50 años (tomando un promedio de los datos brin-

TABLA 68: NÚMERO DE CASOS DE CÁNCER DE COLON TRATADOS POR AÑO POR LOS DIFERENTES CENTROS.

| Casos por año  | Nº casos | Porcentaje |
|----------------|----------|------------|
| HASTA 10 CASOS | 35       | 26.1       |
| 11-30 CASOS    | 58       | 43.3       |
| 31-50 CASOS    | 17       | 12.7       |
| 51-70 CASOS    | 14       | 10.4       |
| 71 CASOS Y MÁS | 10       | 7.5        |
| Total          | 134      | 100        |

TABLA 69: NÚMERO DE CASOS DE CÁNCER DE RECTO TRATADOS POR AÑO POR LOS DIFERENTES CENTROS.

| Casos por año                         | Nº casos | Porcentaje |
|---------------------------------------|----------|------------|
| HASTA 10 CASOS                        | 75       | 56         |
| 11-20 CASOS                           | 34       | 25.4       |
| 21-30 CASOS                           | 16       | 11.9       |
| 31 CASOS Y MÁS                        | 5        | 3.7        |
| NO REALIZO CIRUGÍA DE CÁNCER DE RECTO | 4        | 3          |
| Total                                 | 134      | 100        |

GRÁFICO 30: EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS POR CCR (PROMEDIO DE LOS CENTROS QUE PARTICIPARON DE LA ENCUESTA).



GRÁFICO 31: SEXO DE LOS PACIENTES TRATADOS POR CCR.

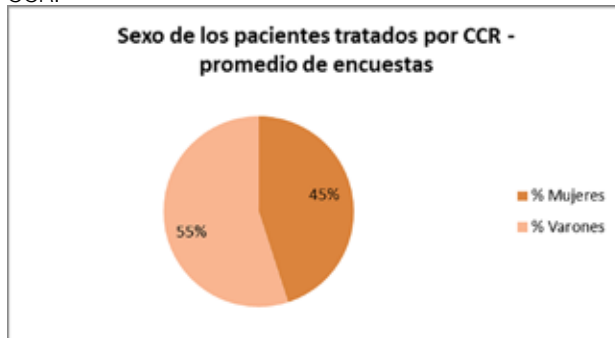


TABLA 70: PORCENTAJE DE ESTADIOS TEMPRANOS DE CCR DIAGNOSTICADOS (ESTADIOS I Y II).

| Privados | 82     | Públicos | 52     |
|----------|--------|----------|--------|
| Media    | 30.104 | Media    | 24.308 |

dados por los servicios participantes de esta encuesta) (gráfico 30).

Con respecto a la distribución relativa por sexo, se observa que el promedio de las unidades encuestadas refirió un leve predominio en varones, con el 55% de los casos y un 45% en mujeres. Este dato es consistente con la distribución poblacional del CCR, cuya incidencia en nuestro país es ligeramente superior en los varones (gráfico 31).

Otro dato consistente con la situación actual del CCR en nuestro país es la bajo porcentaje de estadios tempranos de la enfermedad informado en la encuesta. Tomando el promedio de la información brindada, sólo la tercera parte de los CCR son diagnosticados en estadios tempranos (tabla 70). Cabe señalar que el promedio de detección de Estadios I y II reportados en la encuesta alcanzó el 30% entre los establecimientos privados y solo el 24% entre los públicos (tabla 70).

Las preguntas relacionadas a la disponibilidad de métodos diagnósticos para la estadificación del cáncer colorrectal, muestran que el 83% de las unidades cuentan con resonancia magnética nuclear, el 77% con tomografía multislice, el 37% con tomografía convencional y sólo el 27% con ecografía endorrectal de 360°. Sin embargo, cuando se observa la disponibilidad de métodos diagnósticos según el tipo de establecimiento, aparecen grandes diferencias. Las mayores brechas aparecen en cuanto a la disponibilidad de resonancia magnética nuclear, donde el 91% de los establecimientos privados cuentan con este método y sólo el 71% en los establecimientos públicos y en la disponibilidad de la ecografía endorrectal de 360°, accesible al 35% de los privados y solo en el 13% de los públicos (gráficos 32 y 33).

La discusión interdisciplinaria de los casos de cáncer colorrectal en un comité de tumores es una actividad clave para optimizar el tratamiento de estos pacientes. La encuesta muestra que el 56% de las unidades cuenta con un comité de tumores (tabla 71), dato que no sufre variación significativa cuando se discrimina por establecimiento público o privado (tabla 72). El valor del chi-cuadrado indica independencia estadística entre las variables dado que es inferior al valor crítico de la distribución, para un 95% de confianza y 1 grado de libertad, por lo que no parece existir asociación entre las variables.

Tomando en consideración el subgrupo de establecimiento que menciona la discusión de casos en un comité de tumores, el 52% presenta en el mismo todos los casos de CCR, el 30% discute exclusivamente los casos de CCR de difícil decisión y sólo el 17% se especializa en cáncer de recto (tabla 73).

En relación al tipo de cirugías que realizan, el 20% no efectúa cirugías laparoscópicas y alrededor del 40% realiza menos del 30% de los caso por este abordaje. Solo el 15% de los casos evaluados menciona realizar cirugías laparoscópicas en más del 90% de los casos quirúrgicos (tabla 74).

En el caso de las resecciones transanales con criterio curativo para el CCR, un tercio de los establecimientos no realizan ese abordaje y el 55% solo lo realiza en menos del 10% de los casos (tabla 75). Es de destacar que aquellos que se ajustan a las cifras esperadas en la literatura son los centros especializados en coloproctología y de alto volumen.

La mayoría de los servicios o equipos de trabajo que ingresaron a la muestra realizan exámenes de pesquisa (casi el 90%), sin una variación significativa según el tipo de establecimiento. Hay una diferencia de 3% a favor de los privados pero el valor del chi-cuadrado, inferior al valor crítico y próximo al 0, confirma que no existe asociación entre las variables, por lo tanto, los resultados muestran que los estudios de pesquisa se realizan en proporciones similares en establecimientos públicos y privados (tabla 76 y 77).

Con respecto a los estudios de pesquisa solicitados en población de riesgo promedio, predomina por amplia mayoría la colonoscopia (el 86% de los establecimientos), le sigue el test de sangre oculta inmunológico (19 % de los establecimientos) y en tercer lugar el guayaco con un 10%. (gráfico 34).

La demora promedio para los estudios de pesquisa en la mayoría de los casos es menor a los dos meses (tabla 78).

Con respecto al estudio de pesquisa solicitado en población de riesgo promedio, de acuerdo al tipo de

GRÁFICO 32: DISPONIBILIDAD DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA ESTADIFICACIÓN DEL CCR.

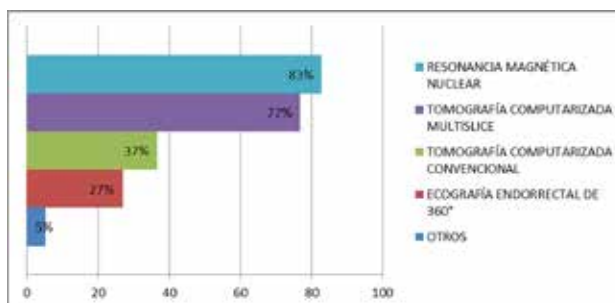


GRÁFICO 33: DISPONIBILIDAD DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA ESTADIFICACIÓN DEL CCR SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

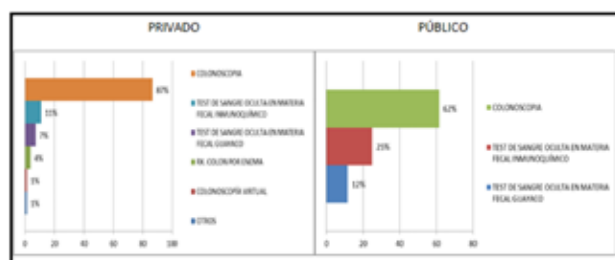


TABLA 71: DISCUSIÓN INTERDISCIPLINARIA DE CASOS EN COMITÉ DE TUMORES.

| Comité | Nº casos | Porcentaje |
|--------|----------|------------|
| NO     | 59       | 44         |
| SI     | 75       | 56         |
| Total  | 134      | 100        |

TABLA 72: DISCUSIÓN INTERDISCIPLINARIA DE CASOS EN COMITÉ DE TUMORES SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

|   |    | Tipo de Establecimiento |             | Total        |
|---|----|-------------------------|-------------|--------------|
|   |    | PRIVADO                 | PÚBLICO     |              |
| Comité de tumores para la discusión interdisciplinaria de casos | NO | 46,3% (38)              | 40,4% (21)  | 44,0% (59)   |
|   | SI | 53,7% (44)              | 59,6% (31)  | 56,0% (75)   |
| Total   |    | 100,0% (82)             | 100,0% (52) | 100,0% (134) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor | gl |
|-------------------------|-------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,458a | 1  |
| N de casos válidos      | 134   |    |

TABLA 73: TIPO DE CASOS DE CCR QUE SE DISCUTEN EN EL COMITÉ DE TUMORES.

| Casos que se discuten                                   | Nº ca-<br>sos | Por-<br>centaje |
|---|---------------|-----------------|
| EN TODOS LOS CASOS DE CÁNCER COLORRECTAL                | 39            | 52              |
| SOLO EN CASOS DE CÁNCER COLORRECTAL DE DIFÍCIL DECISIÓN | 23            | 30.7            |
| SOLO EN CASOS DE CÁNCER DE RECTO DE DIFÍCIL DECISIÓN    | 7             | 9.3             |
| SOLO EN LOS CASOS DE CÁNCER DE RECTO                    | 6             | 8               |
| Total   | 75            | 100             |

TABLA 74: PORCENTAJE DE CIRUGÍAS LAPAROSCÓPICAS EN CÁNCER COLORRECTAL.

| Cantidad de cirugías             | Nº ca-<br>sos | Por-<br>centaje |
|----------------------------------|---------------|-----------------|
| MENOS DE 30%                     | 50            | 37.3            |
| 30-49%                           | 14            | 10.4            |
| 50-69%                           | 5             | 3.7             |
| 70-89%                           | 15            | 11.2            |
| 90% Y MÁS                        | 20            | 14.9            |
| NO REALIZO CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA | 30            | 22.4            |
| Total                            | 134           | 100             |

TABLA 75: PORCENTAJE DE RESECCIONES TRANSANALES CON CRITERIO CURATIVO EN CCR.

| Cantidad de resecciones               | Nº ca-<br>sos | Por-<br>centaje |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|
| HASTA 10 %                            | 73            | 54.5            |
| 11-20%                                | 9             | 6.7             |
| 21 % O MÁS                            | 2             | 1.5             |
| NO REALIZO CIRUGÍA DE CÁNCER DE RECTO | 5             | 3.7             |
| NO REALIZO ESTE TIPO DE ABORDAJE      | 45            | 33.6            |
| Total                                 | 134           | 100             |

TABLA 76: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE PESQUISA DEL CCR EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA.

| Pesquisa | Nº casos | Porcen-<br>taje |
|----------|----------|-----------------|
| NO       | 16       | 11.9            |
| SI       | 118      | 88.1            |
| Total    | 134      | 100             |

TABLA 77: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE PESQUISA DEL CCR EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

|   |    | Tipo de Establecimiento |              | Total        |
|---|----|-------------------------|--------------|--------------|
|   |    | PRIVA-<br>DO            | PÚBLI-<br>CO |              |
| Realización de estudios de pesquisa del CCR en población asintomática | NO | 11,0% (9)               | 13,5% (7)    | 11,9% (16)   |
|   | SI | 89,0% (73)              | 86,5% (45)   | 88,1% (118)  |
| Total   |    | 100,0% (82)             | 100,0% (52)  | 100,0% (134) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor | gl |
|-------------------------|-------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,187a | 1  |
| N de casos válidos      | 134   |    |

GRÁFICO 34: TIPO DE ESTUDIO DE PESQUISA SOLICITADO EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO

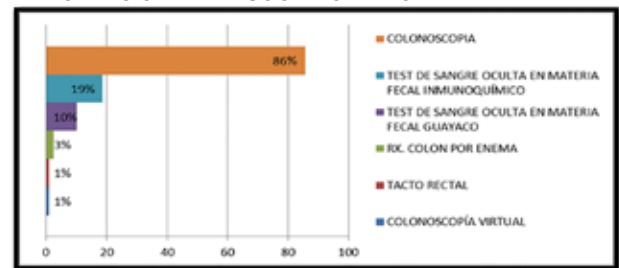


TABLA 78: TIEMPO PROMEDIO DE DEMORA PARA REALIZAR LOS ESTUDIO DE PESQUISA.

| Demoras             | Nº casos | Porcen-<br>taje |
|---------------------|----------|-----------------|
| MENOR A 30 DÍAS     | 70       | 52.2            |
| ENTRE 31 Y 60 DÍAS  | 33       | 24.6            |
| ENTRE 61 Y 90 DÍAS  | 6        | 4.5             |
| ENTRE 91 Y 120 DÍAS | 2        | 1.5             |
| MÁS DE 120 DÍAS     | 3        | 2.2             |
| SIN INFORMACIÓN     | 20       | 14.9            |
| Total               | 134      | 100             |

establecimiento, en el ámbito privado casi el 90% de los servicios o equipos de trabajo solicitan la colonoscopia, mientras que en el sector público sólo el 62%. Contrariamente, la solicitud del test de sangre oculta inmunológico o guayaco es mucho más frecuente en el sector público, el 25% eligió el test immuno-

químico y el 12% al guayaco, contra valores del 11% y 7% en el sector privado, respectivamente (gráfico 35).

Los tiempos promedio de demora para los estudios de pesquisa también muestran diferencias entre ambos sectores. Las demoras de un mes o menos se reportan en casi el 70% del ámbito privado y en solo el 27% del ámbito público, donde los retrasos superiores a los dos meses superan el 20% (tabla 79).

Más del 70% de las unidades de la muestra realiza estudios de pesquisa en grupos de alto riesgo (tabla 80). Cuando se analiza este dato, según el tipo de establecimiento, se observa que en el ámbito privado casi el 77% realiza estos estudios y en el sector público el 65%. El valor del chi-cuadrado para este cuadro es inferior al valor crítico de la distribución, para una confianza del 95% y 1 grado de libertad, lo que indica independencia estadística, o inexistencia de asociación entre tipo de establecimiento y tiempos de demora (tabla 81).

TABLA 79: TIEMPO PROMEDIO DE DEMORA PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE PESQUISA SEGÚN EL TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

|   |                     | Tipo de Establecimiento |                    | Total               |
|---|---------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
|   |                     | PRIVADO                 | PÚBLICO            |                     |
| Tiempo promedio de demora para realizar estudio de pesquisa | MENOR A 30 DÍAS     | 68,3% (56)              | 26,9% (14)         | 52,2% (70)          |
|   | ENTRE 31 Y 60 DÍAS  | 15,9% (13)              | 38,5% (20)         | 24,6% (33)          |
|   | ENTRE 61 Y 90 DÍAS  | ,0% (0)                 | 11,5% (6)          | 4,5% (6)            |
|   | ENTRE 91 Y 120 DÍAS | ,0% (0)                 | 3,8% (2)           | 1,5% (2)            |
|   | MÁS DE 120 DÍAS     | ,0% (0)                 | 5,8% (3)           | 2,2% (3)            |
|   | SIN INFORMACIÓN     | 15,9% (13)              | 13,5% (7)          | 14,9% (20)          |
| <b>Total</b>  |                     | <b>100,0% (82)</b>      | <b>100,0% (52)</b> | <b>100,0% (134)</b> |

TABLA 80: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE PESQUISA EN GRUPOS DE ALTO RIESGO.

| Pesquisa     | Nº casos   | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| NO           | 37         | 27.6       |
| SI           | 97         | 72.4       |
| <b>Total</b> | <b>134</b> | <b>100</b> |

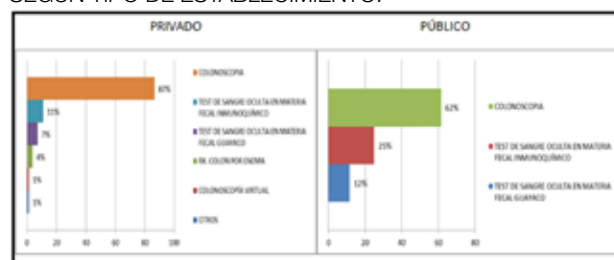
TABLA 81: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE PESQUISA EN GRUPOS DE ALTO RIESGO SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

|  |    | Tipo de Establecimiento |                    | Total               |
|--|----|-------------------------|--------------------|---------------------|
|  |    | PRIVADO                 | PÚBLICO            |                     |
| Realización de estudios de pesquisa en grupos de alto riesgo | NO | 23,2% (19)              | 34,6% (18)         | 27,6% (37)          |
|  | SI | 76,8% (63)              | 65,4% (34)         | 72,4% (97)          |
| <b>Total</b>   |    | <b>100,0% (82)</b>      | <b>100,0% (52)</b> | <b>100,0% (134)</b> |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor  | gl |
|-------------------------|--------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | 2,085a | 1  |
| N de casos válidos      | 134    |    |

GRÁFICO 35: TIPO DE ESTUDIO DE PESQUISA SOLICITADO SEGÚN TIPO DE ESTABLECIMIENTO.



## ENCUESTA PARA GASTROENTERÓLOGOS Y ENDOSCOPISTAS

Este relevamiento se realizó entre abril y julio de 2016

Participaron en total 112 personas, muchas de las cuales pertenecían al mismo grupo o equipo de trabajo (65 encuestas de equipos o grupos de trabajo). De estas 65 encuestas solo 49 (74,2%) cumplieron los criterios de inclusión del relevamiento (realización de colonoscopias en la práctica endoscópica habitual).

A continuación se describen los principales resultados del relevamiento, los cuadros y gráficos que se presentan son de elaboración propia en base a la información recabada.

### Encuesta para gastroenterólogos y endoscopistas. Módulo individual

## INSTITUCIONES Y CENTROS QUE PARTICIPARON DE LA ENCUESTA

|  |   |
|--|---|
| Hospital Austral   | Hospital Naval Buenos Aires                                   |
| CEMIC  | Hospital Pablo Soria  |
| Centro Medico Alberti  | Hospital Paroissien   |
| Centro Medico Baistrocchi                                    | Hospital Penna  |
| Centro Medico Martin y Omar                                  | Hospital Piñeiro  |
| Centro Medico S.A  | Hospital Pirovano   |
| Centro Privado de Cirugía y Coloproctología                  | Hospital Posadas  |
| CEPED (Centro Endoscópico Privado y Enfermedades Digestivas) | Hospital Privado de Comunidad                                 |
| Cidec  | Hospital Provincial de Rosario                                |
| CLINICA YPF  | Hospital Regional Concepción                                  |
| Cl. Francesa   | Hospital Regional de Rio Gallegos-Servicio de Cirugía General |
| Clínica del Sol - Trinidad de Palermo                        | Hospital Regional Ushuaia                                     |
| Climedica  | Hospital San Bernardo   |
| Clínica Avellaneda   | Hospital San José de campana                                  |
| Clínica Bovril SA  | Hospital San Luis   |
| Clínica Cruz azul  | Hospital Santojanni   |
| Clínica Cruz del sur   | Hospital Transito Cáceres de Allende                          |
| Clínica de la Ciudad   | Hospital Universitario de Guayaquil                           |
| Clínica de la Ribera   | Hospital Unzué. 25 de Mayo.                                   |
| Clínica del Rosario  | Hospital y clinica privada                                    |
| Clínica Delta Campana  | Hospital Zenón Santillán                                      |
| Clínica Gral. Paz S.A.                                       | Hospital zonal  |
| Clínica Los Cedros (Tapiales)                                | Hospital zonal Andrés Isola                                   |
| Clínica Privada Virgen del Carmen                            | HZGA  |
| Clínica Santa María  | HZGA Dra. Cecilia Grierson                                    |
| Clínica Sucre  | HZGA Héroes de Malvinas                                       |
| Clínica y Maternidad Colon                                   | IADT  |
| CMIC   | Instituto Medico Platense                                     |
| Establecimiento Asistencial Hospital Lució Molas             |   |
| H.I.G.A. Prof. Dr. Ramón Carrillo                            | Nuevo Hospital San Roque                                      |
| Hospital "Felipe Glasman"                                    | Omni hospital   |
| Hospital A Zamudio   | POLICLINICO BANCARIO  |
| Hospital Aeronáutico Central                                 | Policlínico Osplad  |
| Hospital Alemán  | Policlínico Pami 2  |
| Hospital Álvarez   | Programa Htal Cipolletti                                      |
| Hospital Área Programa Francisco López Lima                  | San Vicente Paul  |
| Hospital Argerich  | Sanatorio 9 de Julio  |
| Hospital Arturo Illia  | sanatorio Allende   |
| Hospital Belgrano  | Sanatorio Argentino   |

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Hospital Bonorino Udaondo                         | Sanatorio Bernal                     |
| Hospital Británico Bs As                          | Sanatorio Britanico                  |
| Hospital Caja Petrolera                           | Sanatorio Cardiocentro               |
| Hospital Castro Rendon                            | Sanatorio del Salvador               |
| Hospital Central Reconquista                      | Sanatorio Delta                      |
| Hospital de Clínicas                              | Sanatorio El Salvador                |
| Hospital de Morón                                 | Sanatorio Güemes                     |
| Hospital Español de BsAs                          | Sanatorio Integral IOT               |
| Hospital Fernández                                | Sanatorio Ipenza                     |
| Hospital Fiorito                                  | Sanatorio Lavalle                    |
| Hospital Gandulfo                                 | Sanatorio Mayo                       |
| Hospital Héroes de Malvinas Merlo                 | Sanatorio Norte SRL                  |
| Hospital Iriarte                                  | Sanatorio Nuestra Señora del Rosario |
| Hospital Isola                                    | Sanatorio Rivadavia                  |
| Hospital Italiano Bs AS                           | Sanatorio Sagrado Corazón            |
| Hospital Italiano de La Plata                     | Sanatorio San Carlos                 |
| Hospital Italiano Regional del Sur                | Sanatorio San José                   |
| Hospital J. R. Vidal                              | Sanatorio Santa Isabel               |
| Hospital José a Ceballos Bell Ville               | Sanatorio Santa Rosa                 |
| Hospital Lagomaggiore                             | Servicio Penitenciario Federal       |
| Hospital Militar Central                          | Uncaus                               |
| Hospital Provincial del Centenario                | UOM                                  |
| Hospital municipal                                |                                      |
| Hospital municipal A L VIDELA. Gral Pinto (Bs As) |                                      |
| Hospital Municipal Leónidas Lucero                |                                      |
| Hospital Municipal Pedro Ecay                     |                                      |

MÉDICOS QUE CONTESTARON LA ENCUESTA EN FORMA PERSONAL O A TRAVÉS DE UN MÉDICO DESIGNADO POR EL GRUPO DE TRABAJO

|                       |                         |                        |                         |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Abritta Mario         | Estefania Diego         | Moreno Eduardo         | Thus Laura              |
| Affronti Leonardo     | Estruch Carolina        | Morosi Guillermo       | Tiróni Diego            |
| Agostini Matías       | Falconi Dalva           | Muñiz Adrián           | Tonelli Daniel          |
| Albanesi Florencia    | Falzone Álvaro Hernán   | Muñoz Carlos Alberto   | Torres Osvaldo          |
| Albertengo Luis       | Fantozzi Mauricio       | Muñoz Emiliano Marcelo | Torres Ricardo          |
| Alejo Miriam          | Farina Pablo            | Muñoz Juan Pablo       | Tortosa José Luis       |
| Alexandre Flavia      | Fedato Alcides          | Muñoz Santiago Marcelo | Track Carlos            |
| Almirón Juan Manuel   | Feliu Luis              | Musa Eduardo           | Tripputi Mario Daniel   |
| Álvarez Miguel        | Fermani Claudio Gabriel | Nápoli Osvaldo         | Trobiani Marcos         |
| Amato Néstor          | Fernández Lugea Pablo   | Napolitano Alejandro   | Tyrrrell Carlos         |
| Andreani Horacio Dino | Fernandez Pablo         | Navarro Andrea         | Urbandt Jorge           |
| Andreatta Juan Carlos | Ferrari Alejandro       | Noriega Osvaldo        | Vaccarezza Eduardo José |
| Antello Marina        | Ferro Diego L           | O Donnel Jonathan      | Vaccaro Carlos          |

|                           |                           |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Antozzi Mario             | Fiolo Felipe              | Obregon Guillermo         | Vaingurt Mariano          |
| Areta Jose Maria          | Font Saravia Jorge        | Ochoa Fabricio            | Varoli Favio              |
| Arias Jorge               | Forgione Uber             | Ojea Quintana Guillermo   | Vázquez Fernando          |
| Arozamena Carlos          | Fox Marcela               | Olivato Carlos            | Vega Carlos               |
| Arribillaga Maria Laura   | Francia Hector            | Olstein Gustavo           | Veloso Omar Alfredo       |
| Azar Ricardo              | Francisquello Raul        | Orrego Melisa             | Venditti Darío            |
| Baglietto Gustavo         | Frassa Adrian             | Otero S                   | Venturini Martin          |
| Baistrocchi Héctor        | Futten Victor             | Pablo Esteban Jorge       | Vera Luis                 |
| Baistrocchi Julio         | Fuxman Claudia            | Padilla Juan              | Verduna Gustavo           |
| Balmaceda Ruben           | Galli Jonathan            | Páez, Guillermo           | Vigilante Gabriel Eduardo |
| Banchero Laura            | Gallovich Juan Marcelo    | Pampin Horacio            | Villaggi Javier           |
| Bareiro Mario José        | Galperin María Victoria   | Pando José Ignacio        | Vitale Gaston             |
| Bassano Nicolas           | Galzenati Federico        | Pardini Sebastián         | Vitcopp Gerardo           |
| Basta Alejandro           | Ganduglia, Mariano        | Pastore Rita              | Wainstein Ricardo         |
| Batch, Hector Jorge       | García Ramón              | Pastore Vanesa            | Werejnisky Mariana        |
| Beder Damián              | García Rodrigo            | Pastorino Martín          | Wilde Sebastian           |
| Beltramo Pablo            | García Walter             | Patrón Uriburu Juan       | Wilhelm Guillermo         |
| Benatti Mario             | Gavosto Silvio            | Pecci Horacio             | Wittis Sergio H.          |
| Benitez Andrea            | Geraghty Maria Alejandra  | Peczan Carlos             | Xorzin dario              |
| Bernaba Juan              | Germano Miguel Angel      | Pedelaborde Carlos        | Yankowycz Maria Fernanda  |
| Bernardi Bernardo         | Giacoaia Alejandro        | Pedro Luis                | Zapata Gonzalo            |
| Bianchi Hernan            | Giacosa German Atilio     | Pereda Rafael Carlos      | Zapetini Emanuel          |
| Bianchi Romina            | Gianatiempo Miguel        | Pereyra Carlos            | Zelaya Ruben              |
| Bianco Alejandro          | Gigón Gabriel             | Perez Chagerben Guillermo | Zueedyk Mario             |
| Bilbao Maria              | Gil Florencia             | Perna Ezequiel            |                           |
| Bilbao Soledad            | Giorgetti Osvaldo         | Perriello Juan            |                           |
| Bjerring Ana              | Gomez Maximiliano         | Petrelli Carlos           |                           |
| Blanco Mariano            | Gonzalez Eduardo          | Petrzela Alejandro        |                           |
| Bonadeo Lasalle Fernando  | González José Ismael      | Piccinini Pablo           |                           |
| Bordazahar Vicente Martin | Gonzalez Vazquez Mauricio | Pigatto Julio             |                           |
| Borquez Vicente           | Grasselli Gerardo         | Piquet Omar E             |                           |
| Boursiac Laura            | Graziano Alfredo          | Pitaco José Ignacio       |                           |
| Brayer Santiago           | Grozna Esteban            | Piussi Silvana Valeria    |                           |
| Brentassi Juan Manuel     | Guala Alfredo             | Pollastri Marcelo         |                           |
| Brizuela Adrian           | Gualdrini Ubaldo          | Postorivo Vicente         |                           |
| Bruzzi María Susana       | Guerrero Gisela           | Presencia Gisela          |                           |
| Bubillo Marta             | Guerrini Nicolás          | Pucci José                |                           |
| Buey Lourdes              | Gustavo Olstein.          | Quijano Cesar             |                           |
| Bugallo Fernado           | Gutiérrez Alejandro       | Quintana Guillermo Andrés |                           |
| Bun Maximiliano           | Hernandez Gustavo         | Rado Emmanuel             |                           |

|                            |                               |                                  |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Burgos Luis Ricardo        | Herrero D                     | Raimondi J Clemente              |
| Bustos Cecilia             | Horrisberger Guillermo Daniel | Ramírez Stella                   |
| Bustos Sergio              | Husulak Tatiana               | Redondo Emiliano                 |
| Caffarena Dolores          | Ilardo Jorge Alejandro        | Reitú Marcela                    |
| Calzetti Diego Marcos      | Im Victor                     | Rentz Beatriz                    |
| Campero Lino Edmundo       | Jaureguiberry Pablo           | Resano José                      |
| Canelas Alejandro          | Juarez Diego                  | Resina Javier                    |
| Canepa Enrique             | Kerman Andrés                 | Resio Nicolas                    |
| Caputo Eduardo             | Kerman Javier                 | Retamar Claudio                  |
| Carballo Federico          | Kiese Mabel                   | Ríos Miguel                      |
| Cardarelli Daniel          | Kirschbaum Fernando           | Ríos Rosa                        |
| Cardozo Atilio             | Klappenbach Roberto           | Roca Hernán                      |
| Cardozo Diego              | Kohan Jorge                   | Rodriguez M                      |
| Carpio Hernán              | La Rosa Luciana               | Rodriguez Garralda Mariano Ariel |
| Carrie Augusto             | Labiano Sergio                | Rodriguez Gerardo Martin         |
| Carrillo Francisco         | Lafert Guillermo              | Rodriguez Jorge                  |
| Carrozzo Eduardo Domingo   | Laguzzi Ricardo               | Roffo Hernán                     |
| Carrozzo, Jorge Eduardo    | Landa Juan                    | Romano Pedro                     |
| Casalini Vaňek Ayelen      | Lantaron Miguel A             | Romero Nicolás                   |
| Cassini Eduardo            | Laporte Mariano               | Rosato Guillermo                 |
| Castillo Nelson            | Lavallen Gustavo              | Rossi Florencia                  |
| Castro Altamirano Carolina | Leiro Fabio                   | Rossi Gustavo                    |
| Cattáneo Daniel O.         | Lemme Gustavo                 | Rotholtz Nicolás                 |
| Cedernas Mariela           | Lemos Julio                   | Rubio Galli Oscar                |
| Cerutti Hilder             | Lerda Gustavo                 | Ruiz Daniel José                 |
| Chillemi J                 | Lobos fernando                | Ruiz Maria Marcela               |
| Choluj Juan                | López Alexio                  | Sabas Ota, Oscar                 |
| Chumbita Mirta             | López Claudio Walter          | Saires Agustín                   |
| Chwat Carina               | Lumi Carlos Miguel            | Salas Carlos Federico            |
| Cillo Mariano              | Manolizi Juan Manuel          | Salomón S                        |
| Cimino Enrique             | Marcadal Eugenio              | Salomón Mario                    |
| Collia Avila Karina        | Marcon Javier                 | Salomone Sergio                  |
| Coraglio Mariana           | Marinucci Pablo               | San Martín Pablo                 |
| Corchuelo Cristian         | Marti Fabian                  | Sanchez Almeyra Rodrigo          |
| Cordoba Rodrigo Martin     | Martín Rodríguez Gerardo      | Sánchez Juan                     |
| Córdoba Rodríguez          | Martinelli Pablo              | Santilli Hernan                  |
| Cornet Máximo              | Martinez Carolina             | Santos Brian                     |
| Correa Leandro             | Masciangioli Guillermo        | Sardon Guillermo                 |
| Costa Rene                 | Massin Alberto                | Scarpin Mauro                    |

|                            |                          |                          |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Costanzo Hernán            | Mattacheo Adrian         | Schlain Sergio           |
| Costas Cecilia             | Mayo Maria Cecilia       | Serra Fernando           |
| Cruz Ronald                | Medan Carlos             | Serra Luis               |
| Dalzio Brosutti Oscar      | Medina Sergio            | Serrano Maria Eva        |
| Damonte Alejandro          | Mellado Néstor           | Sidra Gabriela           |
| De Faveria Maria Eugenia   | Mendoza Francisco Adrián | Sinagra Ariel            |
| Del Bo Josefina            | Mentz Ricardo            | Sofia Gustavo            |
| Del Carpio Valdivia Ismael | Meza, Carlos             | Sosa José Rodolfo        |
| Del Litto Facundo          | Miki Cervantes           | Statti Miguel            |
| Delgado Alejandro          | Millapel Marcos Daniel   | Stawkowy Leandro         |
| Di Paolo Gino              | Minella Alfonso          | Sternberg Eduardo        |
| Díaz Fernando Rubén        | Miravalle Ruben          | Suzuki Katsuya           |
| Díaz, Luis                 | Molina Boero Rodrigo     | Svidler López Laura      |
| Doffo Hernán               | Molina Gustavo           | Sylvestre Begnis Deborah |
| Domínguez C                | Molina Lino              | Tacchi Pablo             |
| Domínguez Juan José        | Mollo Luciano            | Tapia Javier             |
| Domínguez Mario Luis       | Mondino Alberto          | Tapia Juan               |
| Domínguez, Alberto         | Monges Oscar             | Tapia Juan Carlos        |
| Donzelli Franco            | Monti Emiliano           | Tejerina Guillermo       |
| Durso Juan Carlos          | Moreira Grecco Alejandro | Terceros Boris           |
| Esteban Juan Pablo         | Moreno Carlos            | Terres Marcelo           |

Las primeras preguntas de la encuesta se refirieron al conocimiento de la existencia del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal dependiente del Instituto Nacional del Cáncer y sobre las Guías de garantías de calidad en colonoscopia elaboradas con las Sociedades Científicas que enviaron la encuesta, Además se solicitó la opinión sobre cual método de pesquisa del CCR consideraban más adecuado para aplicar en un programa de tamizaje poblacional, tomando en cuenta los recursos disponibles.

Casi el 84% de los encuestados refieren conocer el Programa nacional y el 94% conoce las Guías de garantías de calidad en colonoscopia (tabla 82 y 83).

Con respecto del método de pesquisa adecuado para un programa poblacional, la mitad de los encuestados prefirieron métodos endoscópicos, en mayor medida la colonoscopia (46.9%), mientras que la otra mitad seleccionó el test de sangre oculta inmunológico (tabla 84).

Si bien en el enunciado de la pregunta se solicitó la opinión del método de pesquisa poblacional más adecuado basado en los recursos disponibles para un

programa nacional, el método más elegido fue la colonoscopia, probablemente por su mayor rendimiento diagnóstico.

El análisis del resultado de esta respuesta resulta similar al efectuado en la encuesta a cirujanos generales y coloproctólogos y puede hacerse en base a diferentes interpretaciones, sin que las mismas puedan ser consideradas definitivas y solo son especulaciones que deberían ser convalidadas con varias preguntas adicionales para conocer en profundidad los fundamentos de las opiniones vertidas.

En el contexto de una pesquisa poblacional del CCR organizada desde el Sistema de Salud, se debe garantizar un método de pesquisa que sea accesible, costo efectivo y de calidad para toda la población y la elección debe estar basada en la evaluación de recursos disponibles en cada país o jurisdicción. El recurso esencial a evaluar es la disponibilidad de colonoscopia. Este análisis fue el determinante para que el examen de sangre oculta inmunológico sea el utilizado en la gran mayoría de los programas de pesquisa poblacional del CCR en el mundo. Este tema fue desarrollado ampliamente en anteriores capítulos del pre-

TABLA 82: CONOCIMIENTO DEL PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA DEL CCR DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER.

| Conocimiento del programa | N° casos | Porcentaje |
|---------------------------|----------|------------|
| NO                        | 8        | 16.3       |
| SI                        | 41       | 83.7       |
| Total                     | 49       | 100        |

TABLA 83: CONOCIMIENTO DE LAS GUÍAS DE GARANTÍAS DE CALIDAD EN COLONOSCOPIA.

| Conocimiento de las guías                      | N° casos | Porcentaje |
|--|----------|------------|
| LA APLICO HABITUALMENTE                        | 30       | 61.2       |
| SI LA CONSULTÉ PERO NO LA APLICO HABITUALMENTE | 7        | 14.3       |
| SI TENGO CONOCIMIENTO PERO NO LA CONSULTÉ      | 9        | 18.4       |
| NO TENGO CONOCIMIENTO DE SU EXISTENCIA         | 3        | 6.1        |
| Total  | 49       | 100        |

TABLA 84: OPINIÓN SOBRE EXAMEN MÁS ADECUADO PARA UN PROGRAMA POBLACIONAL DE PESQUISA DEL CCR.

| Opinión examen                                       | N° casos | Porcentaje |
|--|----------|------------|
| COLONOSCOPIA   | 23       | 46.9       |
| VIDEORRECTOSIGMOIDEOSCOPIA                           | 1        | 2          |
| TEST DE SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL INMUNOQUÍMICO | 25       | 51         |
| Total  | 49       | 100        |

sente relato.

De acuerdo a la evaluación de recursos endoscópicos realizada en Argentina en términos de disponibilidad tecnológica y capacitación profesional para una colonoscopia de calidad, es improbable disponer de la capacidad endoscópica necesaria para desarrollar una pesquisa poblacional.

Esto no significa que, dentro de lo que se denomina una pesquisa oportunista, en el consultorio particular o dentro de una organización de salud que cuente con la disponibilidad de colonoscopia de calidad, el profesional pueda optar por este método de pesquisa.

Es probable que el análisis de las dimensiones de un programa poblacional y sus diferencias con una pesquisa oportunista sean los factores que influyeron en el resultado de la pregunta.

A fin de obtener mayor información se analizó la probable relación de la opinión sobre el examen de

pesquisa con el establecimiento donde mayoritariamente desarrolla su actividad, público o privado. Puede observarse que hay una pequeña asociación entre las variables, los que trabajan en establecimientos privados en un 52,6% eligen estudios endoscópicos y aquellos que lo hacen en el ámbito público solo el 36%.

De los profesionales que trabajan en establecimientos públicos un 63,6% eligen test de sangre oculta mientras que los que desarrollan su actividad en centros privados sólo el 47% (tabla 85).

Observando el coeficiente del chi-cuadrado se evidencia que el valor presentado es inferior al valor crítico de la distribución, considerando un 95% de confianza y un grado de libertad, (lo cual significa que existe independencia estadística entre las variables), es decir que el tipo de establecimiento no influye en la opinión sobre el examen de pesquisa más adecuado y las variaciones observadas en la tabla 85 podrían ser producto del azar.

#### Encuesta para gastroenterólogos y endoscopistas. Módulo servicios/establecimientos

La encuesta realizada permitió a los gastroenterólogos responder por más de un establecimiento o consultorio donde desarrollaran su práctica. Se obtuvo información de 58 servicios o equipos de trabajo (en algunos casos se trató de información sobre la práctica individual -no grupal- en un consultorio). Es decir que se relevaron 58 unidades que involucran laboralmente a 112 médicos gastroenterólogos.

A continuación se presenta una descripción de la muestra conformada por estas 58 unidades (tabla 86 y 87):

Aproximadamente el 54% de las unidades presentó información de la práctica de equipos o grupos de trabajo versus el 46% que presentó información referida a una práctica individual. El 80% de los establecimientos que ingresaron a la muestra pertenecieron al ámbito privado y el 65% se encuentran distribuidos en CABA y en la provincia de Bs As (tabla 86 y 87).

Respecto de las formas de trabajo en las unidades relevadas se destaca que casi el 90% tiene un informe protocolizado del estudio endoscópico, el 95% realiza una entrevista previa al procedimiento y tiene un registro informatizado de la práctica (tabla 88, 89 y 90).

El 100% de las unidades mencionan efectuar las colonoscopías bajo sedación y en todos los casos excepto uno la misma es administrada por un anestesista

TABLA 85: OPINIÓN SOBRE EL EXAMEN DE PESQUISA SEGÚN DONDE DESARROLLA SU ACTIVIDAD PRINCIPAL (PRIMER ESTABLECIMIENTO MENCIONADO).<sup>8</sup>

|   | Tipo de establecimiento | Total       |             |             |
|---|-------------------------|-------------|-------------|-------------|
|   |                         | PRIVADO     | PÚBLICO     |             |
| Opinión sobre examen de pesquisa más adecuado | MÉTODO ENDOSCÓPICO      | 52,6% (20)  | 36,4% (4)   | 49,0% (24)  |
|   | TEST DE SANGRE OCULTA   | 47,4% (18)  | 63,6% (7)   | 51,0% (25)  |
| Total   |                         | 100,0% (38) | 100,0% (11) | 100,0% (49) |

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

|                         | Valor | gl |
|-------------------------|-------|----|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,903a | 1  |
| N de casos válidos      | 49    |    |

(tabla 91).

Sobre la cantidad de colonoscopias que se realizan por mes, puede dividirse la muestra en tres partes casi iguales, un tercio de las unidades realizan hasta 20 colonoscopias mensuales (1 x día), otro grupo (29%) realiza entre 21 y 50 colonoscopias por mes y el grupo restante (38%) realiza más de 50 colonoscopias mensuales. Por otra parte la mayoría de las unidades mencionan realizar resecciones de lesiones mayores a 25 mm y lesiones planas y sólo el 19% de la muestra puede resear únicamente lesiones menores a los 25 mm (tabla 92 y 93).

Se observa que en la mayoría de los casos (64%) los endoscopistas prefirieron la preparación con Polietilenglicol y que más del 90% de los encuestados logran una preparación adecuada en el 90% de las colonoscopias realizadas. Respecto del porcentaje de llegada a ciego el 83% de los encuestados logra completar las colonoscopias hasta ciego en más del 90% de los casos (tabla 94, 95 y 96).

El 46.6% de las unidades reportó una tasa de detección de adenomas superior al 20%. Más del 50% de las unidades reportó tasas de detección de adenomas por debajo de lo recomendado en una colonoscopia de pesquisa, el 45% reporta tasas entre 10 a 19% y

8. Se realiza la aclaración debido a que cada persona que brindó su opinión pudo además brindar datos de más de un establecimiento en la encuesta, se toman para esta tabla los datos del primer establecimiento mencionado.

TABLA 86: UBICACIÓN DE LA UNIDAD POR PROVINCIA.

| Provincia                       | N° casos | Porcentaje |
|---------------------------------|----------|------------|
| Buenos Aires                    | 23       | 39.7       |
| Catamarca                       | 1        | 1.7        |
| Ciudad Autónoma de Buenos Aires | 14       | 24.1       |
| Córdoba                         | 1        | 1.7        |
| Entre Ríos                      | 1        | 1.7        |
| Formosa                         | 2        | 3.4        |
| Mendoza                         | 3        | 5.2        |
| Neuquén                         | 1        | 1.7        |
| Salta                           | 2        | 3.4        |
| San Luis                        | 1        | 1.7        |
| Santa Fe                        | 3        | 5.2        |
| Santiago del Estero             | 1        | 1.7        |
| Tucumán                         | 5        | 8.6        |
| Total                           | 58       | 100        |

TABLA 87: TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

| Establecimiento | N° casos | Porcentaje |
|-----------------|----------|------------|
| PRIVADO         | 46       | 79.3       |
| PÚBLICO         | 12       | 20.7       |
| Total           | 58       | 100        |

TABLA 88: INFORME PROTOCOLIZADO DEL ESTUDIO ENDOSCÓPICO.

| Informe | N° casos | Porcentaje |
|---------|----------|------------|
| NO      | 6        | 10.3       |
| SI      | 52       | 89.7       |
| Total   | 58       | 100        |

TABLA 89: ENTREVISTA PREVIA AL ESTUDIO ENDOSCÓPICO.

| Entrevista | N° casos | Porcentaje |
|------------|----------|------------|
| NO         | 3        | 5.2        |
| SI         | 55       | 94.8       |
| Total      | 58       | 100        |

TABLA 90: REGISTRO INFORMATIZADO DE LOS ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS.

| Registro | N° casos | Porcentaje |
|----------|----------|------------|
| NO       | 3        | 5.2        |
| SI       | 55       | 94.8       |
| Total    | 58       | 100        |

el 8,6% por debajo del 10%. Respecto de la detección de pólipos serratos más de la mitad de la muestra menciona una detección inferior al 5% (tabla 97 y 98).

Ante el hallazgo de un cáncer colorrectal, la mitad de los servicios derivan al paciente al cirujano coloproctólogo, el 30% al cirujano general, sólo el 8% lo

TABLA 91: PORCENTAJE DE COLONOSCOPIAS BAJO SEDACIÓN ANESTÉSICA.

| Sedación                       | Nº casos | Porcentaje |
|--------------------------------|----------|------------|
| CON SEDACIÓN POR ANESTESIOLOGO | 57       | 98.3       |
| CON SEDACIÓN POR ENDOSCOPISTA  | 1        | 1.7        |
| Total                          | 58       | 100        |

TABLA 92: CANTIDAD DE COLONOSCOPIAS POR MES EN EL ESTABLECIMIENTO O CONSULTORIO.

| Cantidad                | Nº casos | Porcentaje |
|-------------------------|----------|------------|
| HASTA 10 COLONOSCOPIAS  | 4        | 6.9        |
| 11-20 COLONOSCOPIAS     | 15       | 25.9       |
| 21-30 COLONOSCOPIAS     | 5        | 8.6        |
| 31-40 COLONOSCOPIAS     | 6        | 10.3       |
| 41-50 COLONOSCOPIAS     | 6        | 10.3       |
| MÁS DE 50 COLONOSCOPIAS | 22       | 37.9       |
| Total                   | 58       | 100        |

TABLA 93: TIPO DE RESECCIONES ENDOSCÓPICAS REALIZADAS EN LA PRÁCTICA ENDOSCÓPICA HABITUAL.

| Resecciones  | Nº casos | Porcentaje |
|--|----------|------------|
| NINGUNA (COLONOSCOPIA DIAGNÓSTICA CON TOMA DE BIOPSIA ÚNICAMENTE)                            | 1        | 1.7        |
| LESIONES POLIPOIDEAS HASTA 10 MM   | 1        | 1.7        |
| LESIONES POLIPOIDEAS HASTA 25 MM   | 9        | 15.5       |
| LESIONES POLIPOIDEAS MAYORES A 25 MM, LESIONES PLANAS HASTA 20 MM Y POLIPOS SESILES          | 20       | 34.5       |
| LESIONES POLIPOIDEAS O PLANAS QUE PODRÍAN SER TRATADAS TANTO POR ENDOSCOPIA COMO POR CIRUGÍA | 27       | 46.6       |
| Total  | 58       | 100        |

deriva directamente al oncólogo (tabla 99).

Para la vigilancia colonoscópica post polipectomía, el 60% de las unidades menciona utilizar las Guías del Programa Nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal sobre las garantías de calidad en colonoscopia, el 31% consulta las guías de EEUU y el 12% las guías europeas (gráfico 38).

Se realiza pesquisa del CCR en población de riesgo promedio, en todas las unidades excepto una y el método más utilizado es la colonoscopia (84%). Sólo el 17% indica test de sangre oculta en materia fecal. El tiempo de demora para el estudio es inferior a los 30 días en dos tercios de la muestra. Finalmente el 95% de las unidades también realizan pesquisa en grupos de alto riesgo (tablas 100, 101, 102 y gráfico 39).

TABLA 94: TIPO DE PREPARACIÓN INTESTINAL ELEGIDA PARA LA COLONOSCOPIA.

| Preparación      | Nº casos | Porcentaje |
|------------------|----------|------------|
| FOSFATOS         | 20       | 34.5       |
| PICOSULFATO      | 1        | 1.7        |
| POLIETILENGLICOL | 37       | 63.8       |
| Total            | 58       | 100        |

TABLA 95: PORCENTAJE DE PREPARACIÓN COLÓNICA SUFICIENTE (BOSTON MAYOR A 5).

| Llegada a ciego | Nº casos | Porcentaje |
|-----------------|----------|------------|
| 80 A 84%        | 4        | 6.9        |
| 85 A 89%        | 6        | 10.3       |
| 90 A 94%        | 15       | 25.9       |
| 95% O MÁS       | 33       | 56.9       |
| Total           | 58       | 100        |

TABLA 96: PORCENTAJE DE LLEGADA A CIEGO EN LA COLONOSCOPIA.

| Llegada a ciego | Nº casos | Porcentaje |
|-----------------|----------|------------|
| 80 A 84%        | 4        | 6.9        |
| 85 A 89%        | 6        | 10.3       |
| 90 A 94%        | 15       | 25.9       |
| 95% O MÁS       | 33       | 56.9       |
| Total           | 58       | 100        |

TABLA 97: TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS EN LA COLONOSCOPIA.

| Detección     | Nº casos | Porcentaje |
|---------------|----------|------------|
| MENOS DEL 10% | 5        | 8.6        |
| 10-19%        | 26       | 44.8       |
| 20% O MÁS     | 27       | 46.6       |
| Total         | 58       | 100        |

TABLA 98: PORCENTAJE DE PÓLIPOS SERRATOS ENCONTRADOS EN LOS ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS.

| Pólipos serratos | Nº casos | Porcentaje |
|------------------|----------|------------|
| MENOS DEL 5%     | 31       | 53.4       |
| 6-10%            | 14       | 24.1       |
| 11-20%           | 11       | 19         |
| 21-30%           | 1        | 1.7        |
| MÁS DEL 30%      | 1        | 1.7        |
| Total            | 58       | 100        |

TABLA 99: ESPECIALISTA AL QUE DERIVAN LOS CASOS DE CCR DIAGNOSTICADOS PARA EL TRATAMIENTO.

| Especialista             | Nº casos | Porcentaje |
|--------------------------|----------|------------|
| CIRUJANO COLO-PROCTÓLOGO | 30       | 51.7       |
| CIRUJANO GENERAL         | 18       | 31         |
| CIRUJANO ONCOLÓGICO      | 2        | 3.4        |
| COMITÉ DE TUMORES        | 2        | 3.4        |
| ONCÓLOGO                 | 5        | 8.6        |
| OTROS                    | 1        | 1.7        |
| Total                    | 58       | 100        |

GRÁFICO 38: UTILIZACIÓN DE GUÍAS PARA LA VIGILANCIA COLONOSCÓPICA POST POLIPECTOMÍA.

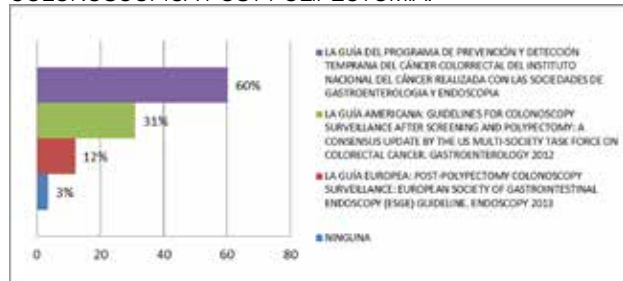


TABLA 100: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE PESQUISA DEL CCR EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO.

| Pesquisa  | Nº casos | Porcentaje |
|-----------|----------|------------|
| NO        | 1        | 1.7        |
| SI        | 57       | 98.3       |
| Total     | 58       | 100        |
| 95% O MÁS | 33       | 56.9       |
| Total     | 58       | 100        |

TABLA 101: TIEMPO PROMEDIO DE DEMORA PARA EL ESTUDIO DE PESQUISA INDICADO.

| Demora             | Nº casos | Porcentaje |
|--------------------|----------|------------|
| MENOR A 30 DÍAS    | 38       | 65.5       |
| ENTRE 31 Y 60 DÍAS | 18       | 31         |
| ENTRE 61 Y 90 DÍAS | 1        | 1.7        |
| NS/NC              | 1        | 1.7        |
| Total              | 58       | 100        |

GRÁFICO 39: TIPO DE ESTUDIO DE PESQUISA DEL CCR INDICADO EN POBLACIÓN DE RIESGO PROMEDIO.

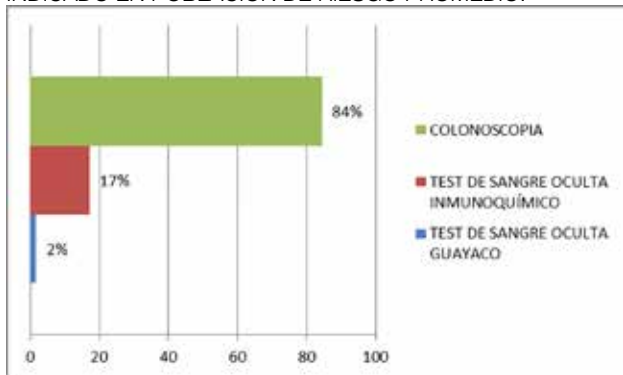


TABLA 102: REALIZACIÓN DE PESQUISA DEL CCR EN GRUPOS DE ALTO RIESGO.

| Pesquisa alto riesgo | Nº casos | Porcentaje |
|----------------------|----------|------------|
| NO                   | 3        | 5.2        |
| SI                   | 55       | 94.8       |
| Total                | 58       | 100        |
| NS/NC                | 1        | 1.7        |
| Total                | 58       | 100        |

### Médicos gastroenterólogos que contestaron la encuesta

- Abeijon Ruth
- Ahumada Agustina
- Ahumarán Gabriel
- Aira Oscar
- Alcorta Conrado
- Alvarez Alejandro
- Araya Valentina
- Ardissone Ana Carla
- Arreche Diego
- Báez Elsa
- Balducci Carlos
- Barbieri Carla
- Barcia Teresa
- Barros Roberto Federico
- Benedetti Laura
- Bestani Claudia
- Blanco Rafael
- Bori Javier
- Brizuela Marcos Rafael
- Brizuela Oscar Arturo.
- Brodersen Carlos
- Calzetta Pablo
- Campos Lucia Mercedes
- Castelluccio Silvina
- Cazon , Rene
- Cazón René
- Cea Marcela

Chaar Elsa  
 Ciammella Sergio  
 Cicchitti Cecilia  
 Coghlan Eduardo  
 Cohere Mercedes  
 Córdoba Adriana  
 Correa Norma  
 Corvetto Gustavo  
 Covanti Sandra  
 Crozes José Javier  
 Cueli José  
 Curras Alfredo  
 Del Rosso Carlos A  
 Della Penna Marcelo  
 Di Risio Cecilia  
 Dima Guillermo  
 Donatelli Mario  
 Duarte Ticiania  
 Dulcich Luis  
 Edgardo Marta  
 Estevez Gustavo  
 Etchepare Sergio  
 Fernandez Diego  
 Figueredo Ricardo  
 Figueroa Luis  
 Frider Nadina  
 Garces Sandra  
 Garcia Orive Diego  
 Giulioni Patricia  
 Gollo Pablo  
 González del Solar Carlos  
 Graffigna Tristan  
 Gutiérrez Sebastián  
 Herrera Babott Guillermo  
 Irigoyen Andres  
 Jacobino Liliana  
 Karsten Ingrid  
 Lafage Matias  
 Lanciotti Julio  
 Landriel Cristian  
 Laudanno Oscar  
 Lombardo Daniel  
 Lopez Peña Martin Gabriel  
 Lotero Polesel Julio  
 Lubrano Pablo  
 Luis Laferrere  
 Marini Juan Manuel  
 Martinez Bottani Cristina  
 Martinez Federico  
 Mayer Hugo Ricardo  
 Mejedin Julia  
 Milano Claudia

Montañez Horacio  
 Moreno Fabiola  
 Mujica Pablo  
 Nachman Fabio  
 Nadales Angel  
 Naryweczyk Maria Fernanda.  
 Navarro Alberto  
 Navarro Alberto  
 Novillo Abel  
 Ongay Rodrigo  
 Ortiz Paola  
 Padin Lorenzo  
 Pérez Esteban Natalia  
 Perez Ravier Roberto  
 Perez Roberto  
 Perisse Elisabet  
 Peters Ricardo  
 Pezzoto Cesar  
 Pignataro Susana  
 Poloni Olivo  
 Pratto Daniel José  
 Quijano Nicolas  
 Rainero Germán  
 Rodriguez Marina  
 Rolando Esteban  
 Ronza Hector  
 Rubio Horacio  
 Russo Susana  
 Saldaña Alcira  
 Sanchez Christian  
 Santi Claudia  
 Silva Belen  
 Smecuol Edgardo  
 Suarez Andrea  
 Suaya Guillermo  
 Sumay Julio  
 Tanno Federico  
 Topor Javier  
 Toro Martin  
 Travieso Lucas  
 Vaccarezza Marcelo Hugo  
 Vergara Omar  
 Yaffa Pedro Federico  
 Yuda Sebastian  
 Zenon Elisa

#### **Centros que contestaron la encuesta**

Asis  
 CED banfield  
 CEED  
 CEGA  
 Cem

---

|   |   |
|---|---|
| Cemic                                   | Hospital Militar Salta                                      |
| Centro Gallego de Buenos Aires          | Hospital Penna  |
| Cima Salud                              | Hospital Santojanni   |
| Clinica bessone                         | Hospital Universitario Austral                              |
| Clinica de la vida                      | Hospital y Maternidad Municipal de Pigué “Dr. Adolfo Ducós” |
| Clínica del Norte                       | IGES  |
| Clinica Monte Grande                    | IMG   |
| Clínica Privada Pigüé                   | INGI  |
| Clinica Roca                            | Instituto Médico Agüero                                     |
| Clinica Sagrada Familia                 | Instituto medico Central Ituzaingo                          |
| Complejo Medico Churruca Visca          | Medicina Mitre  |
| Fundación Favalaro                      | Policlinico   |
| Gedyt                                   | Pronto  |
| Hospital HIGA Luisa C. de Gandulfo      | San Nicolas   |
| Hospital Higa Pte Peron                 | Sanatorio UOCRA   |
| Hosp. De la Villa                       | Sanatorio 9 de Julio  |
| Hospital Angel C.Padilla                | Sanatorio Mater Dei   |
| Hospital Bocalandro                     | Sanatorio Pasteur   |
| Hospital Central Formosa                | Sanatorio San Lucas   |
| Hospital de Clínicas José de San Martín | Clínica Santa Isabel  |
| Hospital Durand                         | Sanatorio Santa María                                       |
| Hospital Fernandez                      | Unidad Asistencial Dr. Milstein                             |
| Hospital Fiorito                        |   |
| Hospital Italiano Mendoza               |   |



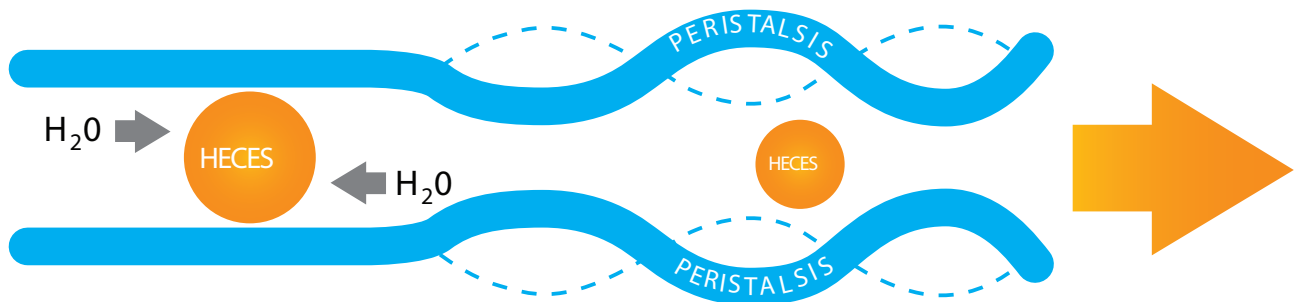


# PICOPREP<sup>®</sup>

sodio picosulfato + óxido de Magnesio + ácido cítrico

## La limpieza intestinal que es fácil de tomar<sup>1</sup>

Acción osmótica del citrato de magnesio<sup>2</sup>



Acción estimulante del picosulfato de sodio<sup>2</sup>

Picoprep<sup>®</sup> - Acción Dual Efectiva<sup>3</sup>

# 3

ingredientes activos:<sup>2</sup>

- picosulfato de sodio
- óxido de magnesio
- ácido cítrico

Un mecanismo de acción dual<sup>2</sup>:

- El picosulfato de sodio se convierte en un metabolito activo que estimula la peristalsis.
- El óxido de magnesio y el ácido cítrico reaccionan creando el citrato de magnesio el cual produce la acción osmótica

#### Referencias

1. Renaut A, et al. Colorectal Dis 2008; 10(5):503-505
2. Picoprep Información para prescribir disponible en [www.ferring.com.ar](http://www.ferring.com.ar)
3. Parente et al. 2009 Digestive and Liver Disease 41:87-95

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS