

Búsqueda de un patrón clínico para la predicción de colonoscopia patológica en los pacientes participantes de las 2 primeras rondas del Programa de Detección precoz de Cáncer Colorrectal del Hospital Comarcal de Inca

Search for a clinical pattern for the prediction of pathological colonoscopy in patients participating in the first 2 rounds of the Colorectal Cancer Early Detection Program of the Hospital Comarcal de Inca

**Marita Trelles^{1,2,3}, María del Pilar Roca^{2,3,4}, Jorge Sastre-Serra^{2,3,4},
Mónica Florido¹, Eduardo Iyo¹, Silvia Patricia Ortega¹, Miguel Angel Crespi⁵,
Carmen Sanchez-Contador⁵, Elisa Miró⁵, Guillem Artigues⁵, José Reyes^{1,2,3}**

1. Servicio de Digestivo. Hospital Comarcal de Inca. Mallorca. España

2. Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca. España

3. Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. España

4. Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03/0043) Instituto Salud Carlos III, Madrid. España

5. Dirección General de Salud Pública i Participació. Conselleria de Salut. Govern de les Illes Balears. España

Corresponding author

José Reyes
E-mail: jose.reyes@hcin.es

Received: 12 - I - 2023

Accepted: 13 - II - 2023

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.03.105

Resumen

Introducción: En el desarrollo de los Programas de Detección Precoz de Cáncer Colorrectal (PDPCCR), la colonoscopia es la prueba diagnóstica final, así como el principal factor limitante, este hecho sumado a situaciones como la reciente pandemia por COVID, que puso en mínimos el funcionamiento de varios servicios de endoscopia a nivel nacional, hace que nos planteáramos intentar buscar patrones predictivos que a futuro permitan la priorización de aquellos pacientes con mayor riesgo de endoscopia patológica dentro del programa de cribado, a fin de agilizar el desarrollo de los mismos.

Método: Estudio retrospectivo basado en una muestra de datos clínicos y endoscópicos recopilados de las 2 primeras rondas del PDPCCR del Área de la Tramuntana - Hospital Comarcal de Inca (Mallorca)

Resultados: Se encontró asociación entre la variabilidad de la edad, el sexo y los valores cuantitativos de la sangre oculta en heces inmunoquímica (SOHi) con el riesgo de hallazgos endoscópicos, así como la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetilsalicílico (AAS) como factores protectores.

Conclusiones: Hemos podido replicar los resultados de otros estudios, lo que fortalece nuestro programa de cribado, y nos sirve de base para obtener prospectivamente modelos de riesgo más precisos.

Palabras clave: Programa de cribado. Cáncer colorrectal (CCR). Prueba inmunoquímica de sangre oculta en heces (SOHi). Punto de corte de SOHi. Factores de riesgo de CCR.

Abstract

Objective: In the development of the Colorectal Cancer Screening Programme (CRCSP), colonoscopy is the final diagnostic test, as well as the main limiting factor, this fact added to situations such as the recent COVID pandemic, which reduced the operation of several endoscopy services nationwide, makes us consider trying to find predictive patterns that in the future allow the prioritization of those patients with a higher risk of pathological endoscopy within the program, in order to expedite the development of screening programs.

Method: Retrospective study based on a sample of clinical and endoscopic data collected from the first 2 rounds of the CRCSP of the Tramuntana Area - Hospital Comarcal de Inca (Mallorca).

Results: An association between the variability of age, sex and quantitative values of faecal immunochemical test (FIT) with the risk of endoscopic findings, as well as taking NSAIDs and ASA as protective factors, was found.

Conclusions: We have been able to replicate the results of other studies, which strengthens our screening program and also serves us as a basis for prospectively obtaining more accurate risk models.

Key words: Colorectal cancer screening programme (CRCSP). Faecal immunochemical test (FIT). Cut-off value of FIT. Risk factors for CRC.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente en los países Occidentales. En España, el CCR es globalmente el cáncer más frecuente, con un total de 39.553 nuevos casos, y pasa a ocupar la segunda posición entre los hombres, por detrás del cáncer de próstata, y entre las mujeres, por detrás del cáncer de mama.¹⁻⁴

La mayoría de los cánceres de colon y recto se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos. La probabilidad de que un pólipo progrese a cáncer depende del tipo histológico, tamaño y grado de displasia celular. El tiempo medio necesario para completar dicha progresión es larga, probablemente de 10 años o más, lo que hace susceptible de cribado a este tipo de neoplasias.¹

Las pruebas de cribado permiten la detección de la enfermedad en su fase inicial (pólipo o CCR localizado en estadios iniciales), lo que permitiría reducir la incidencia del CCR, mediante la resección de las lesiones precursoras y tratamiento de lesiones en fases tempranas. Tras la extirpación de pólipos, la incidencia de carcinomas disminuye aproximadamente en un 88-90%, en los 6 años siguientes.⁵

La mayoría de los PDPCCR en Europa tiene como estrategia predominante la detección de test de sangre oculta en las heces inmunológico cuantitativo (SOHi) bienal seguido de la colonoscopia. La utilidad del cribado por SOHi quedó demostrada en el estudio de Quintero et al., en el que se valoró la colonoscopia vs la SOHi en el cribado de CCR, encontrando una tasa de detección similar de CCR en ambos grupos, así como una mayor susceptibilidad de participación en el cribado en el grupo de SOHi.⁶

Los test de sangre oculta en heces miden la concentración de hemoglobina humana en las heces, y por el método inmunoquímico (SOHi) se puede realizar una lectura automatizada y seleccionar los valores de corte para clasificar los resultados como positivos o negativos. Los PDPCCR basados en SOHi utilizan un único punto de corte para toda la población objetivo, siendo la decisión del punto de corte establecido todo un desafío. Los PDPCRR deben separar a las personas aparentemente sanas que probablemente tengan una enfermedad de las que probablemente no la tengan, asignando a los participantes con un nivel SOHi superior a un determinado valor de corte (prueba positiva) al grupo que probablemente tengan lesiones, dejando a aquellos con un nivel de SOHi por debajo de cierto valor de corte (prueba negativa) en el grupo que probablemente no tenga CCR.

El valor de corte debe elegirse de modo que las probabilidades de tener una prueba de detección

positiva, dado que se tiene la enfermedad, es lo más alto posible (sensibilidad), mientras que al mismo tiempo maximiza las probabilidades de tener una prueba de detección negativa, dado que no se tiene la enfermedad (especificidad).

Sin embargo, disminuir el valor de corte para obtener una mayor sensibilidad disminuirá inevitablemente la especificidad. El valor de corte óptimo, por lo tanto, depende de qué tan importante se pondere un aumento en la sensibilidad en comparación con la inevitable disminución posterior en la especificidad.

El progresivo envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo ambientales, los cambios en los hábitos nutricionales y el cribado de CCR, influyen de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados de CCR, por tanto es importante tener en cuenta de cara al cribado de CCR que existen diferentes factores que pueden aumentar la probabilidad de que una persona presente pólipos y/o CCR, algunos como la carga genética, la edad o el sexo no son modificables, sin embargo existen otros factores que sí se pueden modificar y que han sido demostrados como factores de riesgo independientes asociados al CCR como el síndrome metabólico, el tabaquismo, el alcohol y la dieta.⁷⁻¹⁰

Asimismo, existen muchas líneas de investigación en el área de la prevención del CCR, y en ese sentido se ha revisado la utilidad de diversos fármacos que podrían tener un papel en la quimioprevención, ya que podrían incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, y reducir el riesgo del mismo.¹¹⁻¹³

Otro factor a tener en cuenta en la viabilidad y efectividad de los PDPCCR es el número de colonoscopias factibles en las unidades de endoscopia, de manera que se debe realizar una adecuada planificación de la carga de trabajo que supone la puesta en marcha de un PDPCCR para hacerlo sostenible a largo plazo.

En un estudio realizado en nuestro hospital, el Hospital Comarcal de Inca, se revisó dicho aumento de actividad, evidenciándose que la puesta en marcha del PDPCCR provocó un gran incremento en la actividad del gabinete de endoscopia digestiva, principalmente del número de colonoscopias, sin embargo no todo el aumento de actividad fue atribuible directamente al propio programa de cribado, lo que supondría un beneficio para los pacientes no pertenecientes al programa con un descenso del tiempo de demora para la endoscopia.¹⁴

En el contexto del desarrollo de la pandemia por SARS-Cov2, y su impacto sobre la capacidad de trabajo de las unidades de endoscopia, se han propuesto diferentes mecanismos de adaptación para hacer frente a la situación. En un estudio español del PDPCCR de la

región de Aragón, donde se investigaron dos escenarios diferentes, no modificar versus modificar el valor de corte de SOHi, estimando los resultados del programa en dichos escenarios mediante la evaluación de la cantidad de cánceres y adenomas que no se diagnosticaron o no se diagnosticaron a tiempo (retrasados). Encontraron que con el corte actual de SOHi de 20 µg/g, se realizaron 6.606 colonoscopias por cada 100.000 personas invitadas anualmente. Sin modificar este valor de corte, cuando el número de personas invitadas a colonoscopias se redujo en un 10-40%, un elevado número de CCR y adenomas de alto riesgo (34-135 y 73-288/100.000-personas invitadas, respectivamente) no se detectaron. Además, el resultado del escenario de SOHi no modificado se mejoró al priorizar el proceso de selección en función del sexo y la edad, en lugar de reducir aleatoriamente el número de invitados. Cuando el valor de corte se incrementó hasta donde la demanda de colonoscopia coincidió con la disponibilidad de colonoscopia, la cantidad de lesiones perdidas por año se redujeron notablemente (9-36 y 29-145/100.000 personas, respectivamente). Por tanto, asumiendo un desajuste entre la disponibilidad y la demanda de colonoscopias anuales, aumentar el punto de corte de SOHi podría ser más efectivo que reducir aleatoriamente el número de personas invitadas.¹⁵

Fuera del contexto de la pandemia, diferentes estudios han tratado de mostrar cómo la personalización de los puntos de corte de la SOHi según las características del paciente, podría ayudar a mejorar la eficiencia del PDPCCR. En un estudio Holandés, donde se recopilaron los datos prospectivamente del sistema de información de detección nacional, iniciando la primera ronda con un punto de corte de SOHi de 15 µg/g que aumentaron a mitad de la primera ronda a 47 µg/g. Estableciendo para la segunda ronda un punto de corte de 47 µg/g. Los participantes se clasificaron de acuerdo al punto de corte en la primera ronda como participantes SOHi (15,47) o SOHi (47,47) y no participantes anteriores SOHi (np, 47). Las tasas de participación fueron del 93,4% entre los participantes anteriores y del 21,0% entre los no participantes anteriores. Los participantes de SOHi(47,47) tuvieron una tasa de detección de lesiones avanzadas significativamente mayor en la segunda ronda (15,3 frente a 10,4 por cada 1000 participantes) en comparación con los participantes de SOHi(15,47), mientras que su tasa de detección acumulada de lesiones avanzadas a lo largo de las dos rondas fue significativamente menor (45,6 frente a 52,6 por 1.000 participantes). Dichos resultados indican que las tasas de detección de la segunda ronda dependieron del punto de corte del SOHi de la primera ronda, sin embargo la detección acumulada durante las dos rondas fue mayor entre los participantes con SOHi (15,47), lo que sugiere que una parte sustancial, pero no todos los hallazgos perdidos en la primera ronda debido al punto de corte de SOHi aumentado, se detectaron en la ronda siguiente.¹⁶ En un estudio observacional Danés, utilizando la base

de datos de su PDPCCR, se calcularon la sensibilidad y la especificidad para varios valores de corte basados en una gran cantidad de casos de CCR. Cuando la sensibilidad y la especificidad se ponderan por igual, el valor de corte óptimo de SOHi es de 45 ng Hb/ml (9 µg Hb/g heces), con lo que se necesitarían 24 colonoscopia para detectar un cáncer. Encontrando como valores de corte óptimos los de 80, 125, 175 y 350 ng Hb/ml, cuando para encontrar un CCR solo son aceptadas 19/16/14/ 10 colonoscopias respectivamente.¹⁷

La reciente pandemia por SARSCov2, provocó el cierre temporal de muchos PDPCCR a nivel mundial, limitando la actividad en las unidades de endoscopia a procedimientos urgentes o para estudios de pacientes con alta sospecha de cáncer gastrointestinal. En ese contexto nos planteamos el análisis de los factores asociados al hallazgo de una colonoscopia con resultado patológico, a fin de tratar de buscar un patrón predictivo que eventualmente nos permitiese la priorización de aquellos pacientes con mayor riesgo de endoscopia patológica dentro del programa, ya que actualmente los pacientes se van citando para la realización de la colonoscopia en base al orden de introducción en el programa, hallazgos que también serán de utilidad para el funcionamiento a largo plazo del PDPCCR de les Illes Balears.

Materiales y métodos

Descripción del PDPCCR de las Islas Baleares:

El programa de cribado de CCR (PDPCCR) de les Illes Balears se puso en marcha en enero del 2015 en los sectores sanitarios de Tramuntana (Mallorca), Menorca, Ibiza y Formentera.

La población diana objeto del programa son los hombres y mujeres de 50-69 años de edad, ambos inclusive, sin factores de riesgo conocidos, es decir, que va dirigido a la población de riesgo medio (personas sin antecedentes familiares ni personales para el desarrollo del cáncer colorrectal y que presentan como único factor de riesgo asociado la edad).

La prueba utilizada es el test de detección de sangre oculta en heces de tipo inmunológico cuantitativo (SOHi/OC-Sensor de PaLex), con el punto de corte en 100 ng/ml (20 µg/g de heces), que se realiza cada 2 años a los participantes con resultado anterior negativo, en caso de resultado positivo se ofrece a los participantes realización de colonoscopia.

Las colonoscopias fueron realizadas de acuerdo a los criterios de calidad recogidos en las diferentes guías.⁴

Diseño del estudio y población

Estudio observacional de tipo retrospectivo, utilizando una muestra de los datos obtenidos en las 2 primeras

rondas del PDPCCR de área de la Tramuntana (Hospital Comarcal de Inca), la primera va de Enero del 2015 a Diciembre del 2016, y la segunda va de Enero del 2017 a Diciembre del 2018.

Datos y definiciones:

Los datos a analizar fueron obtenidos de diversas fuentes, previa aceptación del proyecto por el comité de ética de nuestro hospital y teniendo en cuenta la ley de protección de datos, obtuvimos la información de los datos almacenados del PDPCCR en la Consellería, la medicación tomada por los pacientes se obtuvo del sistema informático de receta electrónica, los diagnósticos se obtuvieron de los datos registrados en la historia clínica hospitalaria y la historia clínica de atención primaria.

La base de datos consta de las siguientes variables:

- Identificador paciente anonimizado
 - Si ha tomado AAS
 - Si ha tomado Metformina
 - Si ha tomado Estatinas
 - Si ha tomado algún tipo de medicamento del grupo de los AINES
 - Si tiene algún diagnóstico de hipertensión arterial
 - Si tiene algún diagnóstico de obesidad
 - Si tiene algún diagnóstico de diabetes
 - Sexo: hombres y mujeres
 - Edad de los pacientes: Se han agrupado los pacientes en cohortes de grupos de edad, dando como resultado la división de la población diana en 3 grupos: entre 50 y 59 años, entre 60-64 años, entre 65-69 años.
 - Resultados de las colonoscopias:
 - Hallazgos: lesiones avanzadas y CCR
 - No Hallazgos: Colonoscopias normales o lesiones de bajo y moderado riesgo
- Para estratificar las lesiones no invasivas, nos basamos en las guías europeas del 2010.⁴ Dicha guía clasifican dichas lesiones de la siguiente manera:
- Bajo riesgo: 1-2 adenomas, y ambos pequeños (<10mm), y tubulares. y displasia de bajo grado
 - Riesgo medio: 3-4 adenomas, ó al menos un pólipo $\geq 10\text{mm}$ y <20mm, ó adenoma vellosos ó displasia de alto grado
 - Alto riesgo: ≥ 5 adenomas pequeños ó al menos uno $\geq 20\text{mm}$
- Valores cuantitativos de la SOHi: se agruparon en 4 grupos:
 - Grupo 1: <150 ng/ml
 - Grupo 2: 150-275 ng/ml
 - Grupo 3: 275-750 ng/ml
 - Grupo 4: >750 ng/ml

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con los paquetes estadísticos SPSS (versión 28) y Graphpad Prism (versión 9). La interacción entre factores fue determinada por la prueba exacta de Fisher o la prueba

de la chi-cuadrado. El nivel de significación se estableció para un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los resultados generales del PDPCCR de las Islas Baleares los publicamos en la revista Gastroenterología y Hepatología, órgano oficial de la Asociación Española de Gastroenterología a inicios de este año.¹⁸

En el presente estudio incluimos una muestra de 718 personas, de las 1.017 que finalmente se realizaron una colonoscopia en el Hospital de Inca en el marco de las 2 primeras rondas del PDPCCR, que fue la muestra en la que se pudieron recopilar todos los datos necesarios para el presente estudio.

Del total de los 718 participantes con SOHi positiva 412 eran hombres y 306 mujeres.

Figura 1: Distribución por sexo de la muestra.



Del total de los 718 pacientes que se realizaron la colonoscopia, presentaron Hallazgos 185, de los cuales 125 eran Hombres y 60 Mujeres

Figura 2: Distribución de hallazgos en la colonoscopia por sexo.



Al analizar la probabilidad de tener un hallazgo endoscópico de acuerdo al sexo (hombres vs mujeres), encontramos resultados estadísticamente significativos para el sexo masculino.

Figura 3: Porcentaje de resultados endoscópicos en cada sexo.

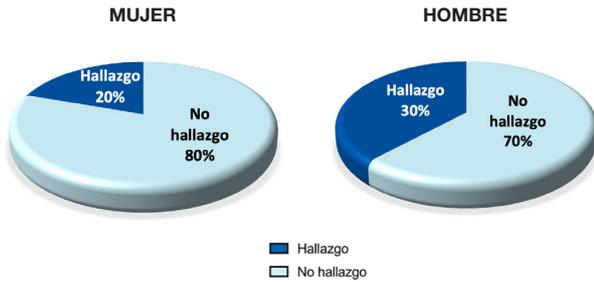


Tabla I: Asociación entre Hallazgos endoscópicos y sexo.

Test	Fisher's exact test		
P Value	<0,0001		
Odds ratio	2,525	95% CI (1,790 to 3,549)	
	Hallazgo	No hallazgo	TOTAL
Hombres	125	287	412
Mujeres	60	246	306
Total	185	533	718

Al analizar la probabilidad de tener un hallazgo endoscópico de acuerdo a la edad, teniendo en cuenta las cohortes de edad utilizadas, obtuvimos resultados estadísticamente significativos para el total de la muestras y para el grupo de las mujeres.

Tabla II: Test Chi-square: probabilidad de hallazgos endoscópico de acuerdo a la edad.

	Total	Hombres	Mujeres
Chi-square, df	12,90, 2	4,035, 2	10,80, 2
P value	0,0016	0,1330	0,0045

Tabla III: Porcentajes de hallazgos endoscópicos respecto a edad y sexo.

HALLAZGOS	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
	NO	SI	NO	SI	NO	SI
65-69 años	62%	38%	56%	44%	70%	30%
60-64 años	70%	30%	62%	38%	83%	17%
50-59 años	80%	20%	71%	29%	89%	11%

Al analizar la probabilidad de tener Hallazgos en la colonoscopia respecto a los valores cuantitativos de SOHi, teniendo en cuenta las cohortes utilizadas para los valores de SOHi, obtuvimos resultados estadísticamente significativos para el total de la muestra y para el grupo de los hombres.

Tabla IV: Tabla cruzada de resultados endoscópicos vs grupos de valores cuantitativos de SOHi.

		1,00	2,00	3,00	4,00	TOTAL
NO HALLAZGOS	Recuento	140	137	124	100	501
	% NO hallazgos	27,9%	27,3%	24,8%	20,0%	100%
	% SOH	80,0%	74,9%	68,9%	55,6%	69,8%
	% del total	19,5%	19,1%	17,3%	13,9%	69,8%
HALLAZGOS	Recuento	35	46	56	80	217
	% hallazgos	16,1%	21,2%	25,8%	36,9%	100%
	% SOH	20,0%	25,1%	31,1%	44,4%	30,2%
	% del total	4,9%	6,4%	7,8%	11,1%	30,2%
TOTAL	Recuento	175	183	180	180	718
	% hallazgos	24,4%	25,5%	25,1%	25,1%	100,0%
	% SOH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	24,4%	25,5%	25,1%	25,1%	100,0%

Tabla V: Test Chi-square: probabilidad de hallazgos endoscópicos respecto a valores de SOHi.

	Total	Hombres	Mujeres
Chi-square, df	28,25, 3	20,07, 3	4,991,3
P value	<0,0001	0,0002	0,1724

Tabla VI: Porcentajes de hallazgos en la colonoscopia de acuerdo a los grupos cuantitativos de SOHi.

HALLAZGOS	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
	NO	SI	NO	SI	NO	SI
SOHi <150	80%	20%	72%	28%	87%	13%
150-275	75%	25%	70%	30%	80%	20%
275-750	69%	31%	63%	37%	78%	22%
>750	56%	44%	46%	54%	73%	27%

Figura 4: Gráfico de los Porcentajes de hallazgos endoscópicos respecto a edad y sexo.

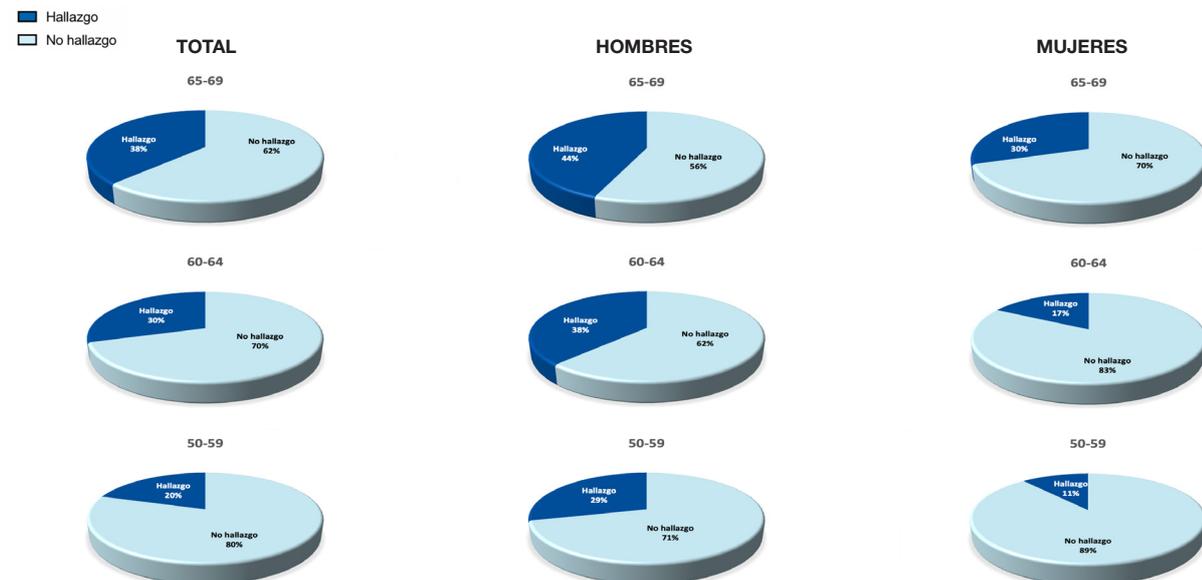
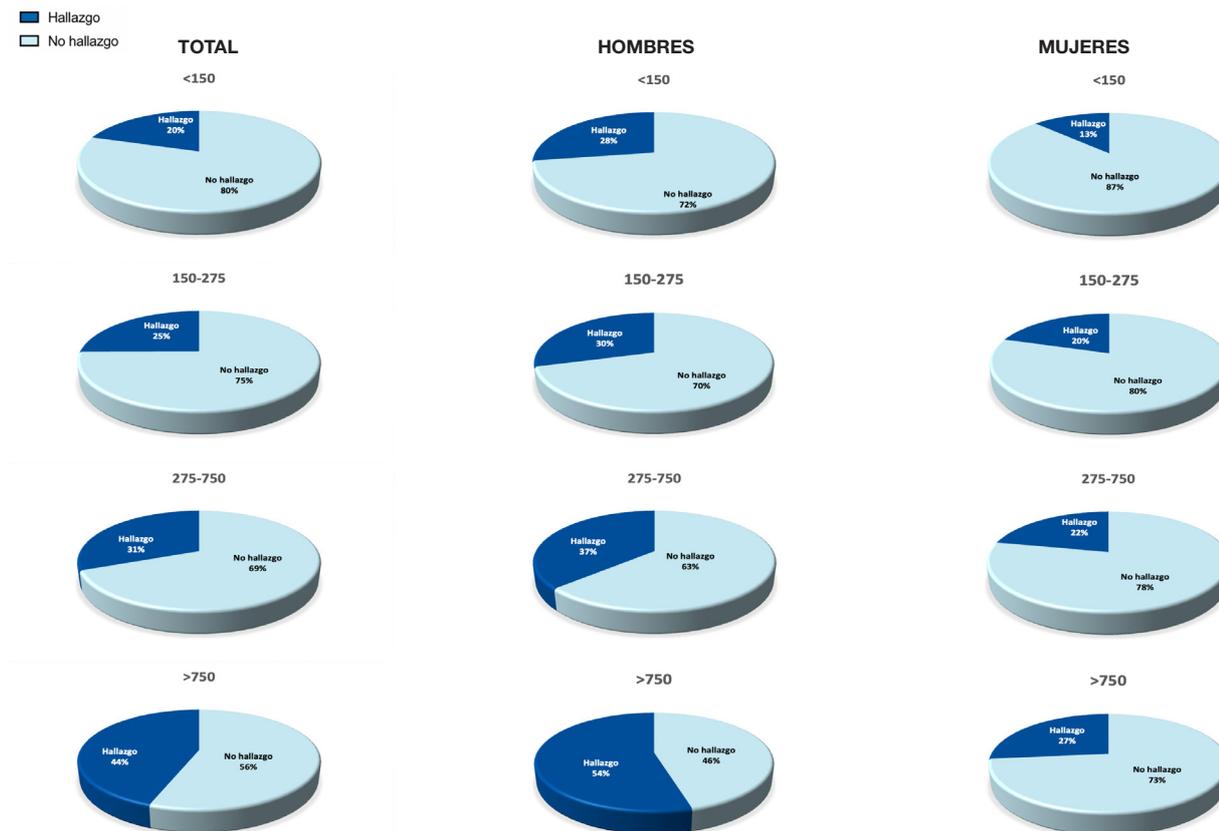


Figura 5: Porcentajes de hallazgos en la colonoscopia de acuerdo a los grupos cuantitativos de SOHi.



Al analizar la asociación entre la toma de AINES y los hallazgos endoscópicos en nuestra muestra, encontramos asociación estadísticamente significativa como factor protector de la toma en el total de la muestra y en las mujeres

Figura 6: Porcentajes de hallazgos en la colonoscopia de acuerdo a la toma de AINES.

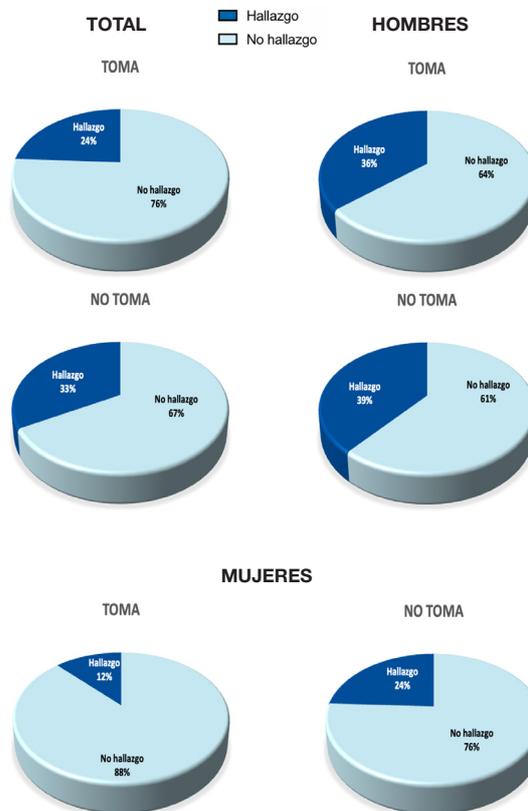


Tabla VII: Distribución de la toma de AINES y porcentajes de hallazgos en la colonoscopia.

TOTAL DE LA MUESTRA			
	Hallazgo	No hallazgo	Total
No tomaban AINES (%)	161 (33%)	325 (67%)	486 (100%)
Tomaban AINES(%)	56 (24%)	176 (76%)	232 (100%)
Total	217	501	718

HOMBRES			
	Hallazgo	No hallazgo	Total
No tomaban AINES	115 (39%)	181 (61%)	296 (100%)
Tomaban AINES	42 (36%)	74 (64%)	116 (100%)
Total	157	255	412

MUJERES			
	Hallazgo	No hallazgo	Total
No tomaban AINES	46(24%)	144(76%)	190(100%)
Tomaban AINES	14(12%)	102(88%)	116(100%)
Total	60	246	306

Tabla VIII: Fisher's exact test: probabilidad de hallazgos endoscópicos respecto a la toma de AINES.

AINES	Total	Hombres	Mujeres
Odds ratio	0,64	1,12	0,43
P Value	0,0085	0,3517	0,0062

Tabla X: Fisher's exact test: probabilidad de hallazgos endoscópicos respecto a la toma de AAS.

AAS	Total	Hombres	Mujeres
Odds ratio	2,15	1,90	1,69
P Value	0,0046	0,0311	0,2858

Al analizar la asociación entre la toma de AAS y los hallazgos endoscópicos en nuestra muestra, encontramos asociación estadísticamente significativa como factor protector de la toma en el total de la muestra y en los hombres

Al analizar la asociación entre la obesidad, la Hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus, la toma de metformina y la toma de estatinas, no encontramos asociación estadísticamente significativa en el total de la muestra y ni por sexo.

Tabla IX: Distribución de la toma de AAS y porcentajes de hallazgos en la colonoscopia.

TOTAL DE LA MUESTRA			
	No hallazgo	Hallazgo	Total
No Toma de AAS	470 (71%)	190 (29%)	660 (100%)
Toma de AAS	31 (53%)	27 (47%)	58 (100%)
Total	501	217	718

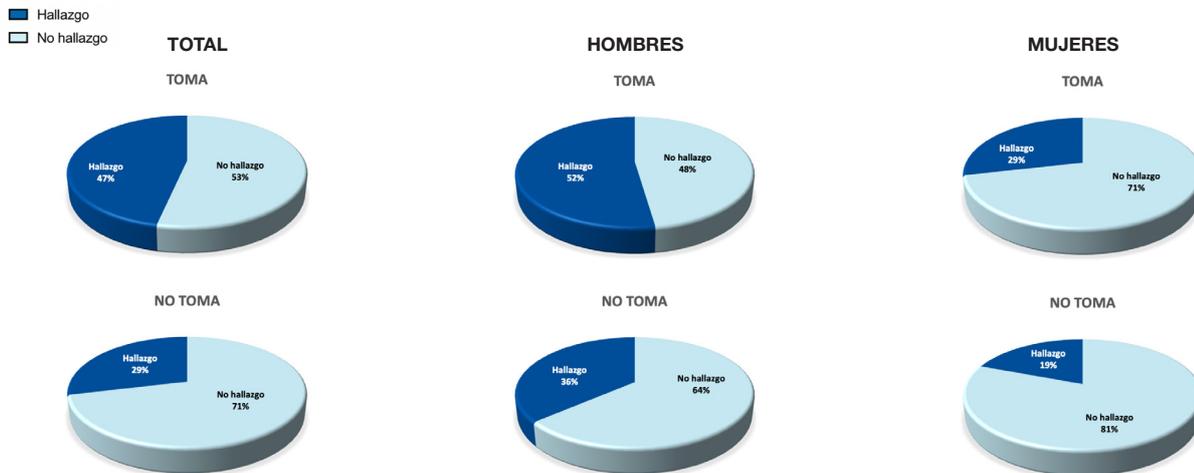
HOMBRES			
	No hallazgo	Hallazgo	Total
No Toma de AAS	234 (64%)	134 (36%)	368 (100%)
Toma de AAS	21 (48%)	23 (52%)	44 (100%)
Total	255	157	412

MUJERES			
	No hallazgo	Hallazgo	Total
No Toma de AAS	236 (81%)	56 (19%)	292 (100%)
Toma de AAS	10 (71%)	4 (29%)	14 (100%)
Total	246	60	306

Tabla XI: Fisher's exact test: probabilidad de hallazgos endoscópicos respecto a diversos factores.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Odds ratio Obesidad	1,12	1,47	1,03
P Value	0,4451		
Odds ratio Hipertensión	1,11	1,30	1,60
P Value	0,3414		
Odds ratio DM	1,17	1,14	1,84
P Value	0,3527		
Odds ratio metformina	1,48	1,12	2,14
P Value	0,0534		
Odds ratio Estatinas	0,77	0,76	0,81
P Value	0,0750		

Figura 7: Porcentajes de hallazgos en la colonoscopia de acuerdo a la toma de ASS.



Discusión

La distribución de la población por edad y sexo es un factor que influye en el impacto de los PDPCCR ya que la incidencia y mortalidad por CCR es menor en mujeres que en hombres, y tiende a aumentar con la edad. Varios estudios muestran que los valores cuantitativos de SOHi en heces es diferente en hombres y mujeres, esto sumado a las diferencias encontradas en los hallazgos

endoscópicos de los PDPCCR por edad y sexo, hace que varios autores sugieran modificar los puntos de corte para SOHi, teniendo en cuenta dichas variables.¹⁹⁻²¹

En España los PDPCCR, se desarrollan en cada Comunidad Autónoma siguiendo las directrices del Ministerios de Sanidad, utilizando todos el test de SOHi

como prueba de cribado con un valor de corte de 20 µg/g heces (100 ng/ml), habiéndose demostrado en un estudio español que el cribado basado en SOHi se ha asociado a reducciones en la mortalidad por CCR al séptimo año después de la implementación del mismo. A pesar de las diferencias de género previamente documentadas en el rendimiento diagnóstico de SOHi, las reducciones relativas en la mortalidad fueron similares tanto para hombres como para mujeres con un solo valor de corte.²²

En nuestro estudio encontramos asociación entre los hallazgos endoscópicos, lesiones avanzadas y CCR, a favor del sexo masculino, con evidencia de más hallazgos en el grupo de los hombres; asimismo encontramos asociación con respecto a la edad, encontrando en la muestra total más riesgos de hallazgos endoscópicos a edades más avanzadas, hecho que destacó en el sexo femenino al hacer el análisis por sexo.

Cuando vemos las gráficas de los porcentajes de hallazgos endoscópicos podemos apreciar mejor dichos resultados (**Figura 4**), encontrando en los hombres, en los diferentes grupos de edad, un porcentaje de hallazgos cercano entre los grupos, mientras que en las mujeres vemos el aumento más marcado de dicho porcentaje en el grupo de entre 65 y 69 años.

Cuando analizamos la probabilidad de tener Hallazgos en la colonoscopia con respecto a los valores cuantitativos de SOHi, teniendo en cuenta las cohortes utilizadas para los diferentes valores de SOHi, encontramos que a más valor cuantitativo de SOHi más probabilidad de hallazgos endoscópicos, lo que destaca en el grupo de los hombres. Nuevamente cuando vemos las gráficas de los porcentajes de hallazgos endoscópicos para este análisis (**Figura 5**), podemos apreciar mejor dichos resultados, evidenciando un porcentaje cercano de hallazgos en las diferentes cohortes en las mujeres, mientras que en los hombres la diferencia de dichos porcentajes es mucho más marcada.

En un estudio Neerlandés, con el objetivo de calcular puntos de corte de SOHi individualizados en función de la edad y el sexo, invitaron a participar a 1.112 personas con riesgo medio de CCR, entre los 50-75 años, fueron invitados a realización de colonoscopia previa SOHi. Se construyó un modelo de regresión logística para calcular el riesgo de tener una neoplasia avanzada en la colonoscopia utilizando la edad, el sexo y la concentración de SOHi como variables. En un total de 101 de 1.112 participantes, se detectó neoplasia avanzada (NA) en la colonoscopia. Se seleccionó un umbral de riesgo que produciría una especificidad del 96,9% en el grupo de estudio, igualando la especificidad de SOHi con punto de corte de 20 µg Hb/g de heces. En este umbral, las concentraciones de corte de SOHi ajustadas por edad y sexo oscilaron entre 36,9 µg Hb/g de heces para mujeres de 50 años y 9,5 µg de Hb/g de heces para hombres

de 75 años. En este nivel de especificidad, el modelo basado en el riesgo alcanzó una sensibilidad para del 28,7 % frente al 27,7% para SOHi sola.

Dichos resultados sugieren que el uso de un umbral de riesgo ajustado por edad y sexo, en lugar de un punto de corte uniforme de SOHi para invitar a los participantes a una colonoscopia, garantiza que todos tengan un riesgo comparable de NA antes de la colonoscopia y puede mejorar la detección de lesiones, aunque la magnitud absoluta del aumento probablemente sea limitada.²⁰

En un estudio español de cohortes retrospectivo multicéntrico de los participantes en programas de cribado de CCR con SOHi entre 2006 y 2012 de algunas comunidades autónomas de España, se analizaron un total de 545.505 participantes, con el objetivo de identificar puntos de corte específicos para grupos edad y sexo. Los resultados muestran que la concentración de Hb fue mayor en cáncer colorrectal (promedio = 179,6 µg/g) vs falsos positivos (promedio = 55,2 µg/g) y verdaderos negativos (promedio = 0 µg/g), así como en el grupo de los hombres (promedio = 166,2 µg/g) frente a mujeres (promedio = 140,2 µg/g) con cáncer colorrectal. Los valores de corte óptimos para mujeres fueron 18,3 µg/g (50-59 años) y 14,6 µg/g (60-69 años), y 16,8 µg/g (50-59 años) y 19,9 µg/g (60-69 años) para hombres. Con dichos resultados, concluyeron entonces que el valor de corte óptimo de SOHi varía según el sexo y los grupos de edad, y el uso de un valor de corte óptimo para cada grupo mejora la sensibilidad, lo que conlleva a un incremento de falsos positivos.²¹

En la actualidad, la obesidad es un problema de salud con una alta prevalencia y múltiples repercusiones orgánicas, siendo una patología ligada al síndrome metabólico, el cual se define por un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico dentro de los cuales se incluye la antes mencionada obesidad y muchos otros factores como la hipertensión, la dislipidemia, hiperglucemia y los estados protrombóticos y proinflamatorios. Una revisión sistémica y metaanálisis evaluó la asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la incidencia y mortalidad del CCR (17 estudios y 11.462 casos de cáncer). El síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad del CCR en ambos sexos. Las estimaciones de riesgo para cualquier factor único del síndrome fueron significativas para valores más altos de IMC/perímetro de cintura, hiperglicemia y presión arterial alta, siendo la hiperglicemia y/o un IMC/cintura los principales factores que explicaron la mayor parte del riesgo asociado con el síndrome metabólico.²³

Existen evidencias que sugieren que la diabetes mellitus estaría asociada con un riesgo elevado de desarrollar CCR, incluso cuando se incluyen estudios ajustados a factores añadidos como el tabaquismo, la obesidad y

la actividad física.²⁴ En un metaanálisis se estimó que el riesgo de cáncer de colon entre personas diabéticas era aproximadamente un 37% más alto que en los no diabéticos.²⁵

El interés en algunos fármacos como el AAS, los AINES, (AAS), la metformina, y estatinas, surgió de estudios en los que la prescripción de estos fármacos solos o en combinación con otros medicamentos han mostrado disminución del riesgo de CCR, si bien existen estudios con resultados contradictorios.¹¹⁻¹³

En el año 2016, la US Preventive Services Task Force actualizó la revisión sistémica la revisión sistémica en la que se analiza el riesgo de incidencia y mortalidad por CCR y el uso de AAS en el contexto de ensayo clínico de prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. En relación con la mortalidad el AAS se asoció con una reducción de riesgo acumulativo de mortalidad por CCR a largo plazo de aproximadamente el 33%.

La incidencia de CCR se redujo en los pacientes asignados a tratamiento con AAS tras 10-19 años de tratamiento.²⁶

En el contexto de pacientes con neoplasia colorrectal previa, una revisión sistémica, realizó un metaanálisis de red bayesiana y una clasificación relativa de combinaciones de quimioprevención con una superficie bajo las probabilidades de clasificación acumulada (SUCRA) que oscilaba entre 1, indicando que el tratamiento tiene una alta probabilidad de ser mejor, y 0, indicando que el tratamiento tiene una alta probabilidad de ser peor. En comparación con el placebo, los AINES sin incluir el AAS, se clasificaron como los mejores para prevenir la neoplasia metacrónica avanzada, seguido del AAS a dosis baja. El AAS a dosis bajas, sin embargo, fue clasificado como el más seguro entre los agentes de quimioprevención, mientras que los AINES sin incluir el AAS, fueron clasificados de menor seguridad. Tomando en conjunto los resultados, se sugiere que entre los individuos con neoplasia colorrectal previa los AINES sin incluir el AAS, son los agentes más eficaces para la prevención de la neoplasia metacrónica avanzada, mientras que el AAS a dosis baja tiene el perfil de beneficio-riesgo más favorable.²⁷

Diversos metaanálisis de estudios observacionales sugieren que el uso de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 se asocia a reducción de riesgo de adenomas y de CCR.

Un metaanálisis mostró que el uso de metformina reduce el riesgo de adenomas. El análisis por subgrupos mostró una tendencia a la disminución del riesgo de adenoma en la población de alto riesgo por antecedentes de neoplasia colorrectal. A pesar de estos hallazgos, se necesitan estudios controlados prospectivos para

evaluar rigurosamente la eficacia de la metformina como agente preventivo.²⁸

Aunque se ha sugerido que las estatinas podrían disponer de un efecto protector contra varios cánceres, incluyendo el CCR, en varios estudios observacionales, los resultados son contradictorios y no concluyentes.²⁹

Al analizar la asociación entre los posibles factores asociados a hallazgos endoscópicos, de riesgo o protectores, encontramos como posibles factores protectores, en el total de la muestra y por sexo, a los AINES en las mujeres y al AAS en los hombres.

Sin embargo no encontramos asociación entre la obesidad, la Hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus, la toma de metformina y la toma de estatinas, ni en el grupo total ni en el análisis por sexo.

Creemos que la falta de asociación de algunos factores con los hallazgos, podría ser consecuencia de dos situaciones, lo primero es el tipo de estudio, ya que es un estudio retrospectivo, por lo que los datos recopilados son los que encontramos registrados en las fuentes de datos previamente descritas, pudiendo existir posibles errores o falta de información en el registro de los mismos; en segundo lugar es el tamaño de la muestra, ya que al tratarse de una muestra pequeña, esta podría no ser representativa.

Conclusiones

Las conclusiones son positivas, dado que hemos conseguido replicar los resultados de otros estudios respecto al riesgo de hallazgos endoscópicos en relación con la edad, el sexo y los valores cuantitativos de SOHi, así como la asociación de efecto protector de la toma de AINES y AAS con dichos hallazgos.

Somos conscientes de la importancia, para conseguir modelos con mayor precisión, de la necesidad de recolección prospectiva, sistemática y detallada de los datos de todos los pacientes incluidos, lo que conllevará no solo a la optimización en el registro de los datos, sino también a un aumento del tamaño muestral.

Los resultados de nuestro estudio fortalecen al PDPCCR de les Illes Balears, pero sobre todo nos servirán de base para obtener resultados más sólidos en las próximas rondas del programa, que nos ayudaran a desarrollar modelos de riesgo más precisos, lo que nos permitirá priorizar las listas de espera para brindar detección y tratamiento precoz, aumentando la eficacia de nuestro programa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto a la presente investigación.

Bibliografía

- Galcerán J, Ameijide A, Carulla M. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. REDECAN. 2014.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
- Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):1978–1998. doi: 10.1001/jama.2021.4417.
- European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–81.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):697–706. doi: 10.1056/NEJMoa1108895.
- Soltani G, Poursheikhani A, Yassi M, Hayatbakhsh A, Kerachian M, Kerachian MA. Obesity, Diabetes and the Risk of Colorectal Adenoma and Cancer. *BMC Endocr Disord* (2019) 19(1):113. doi: 10.1186/s12902-019-0444-6
- Pelucchi C, Negri E, Talamini R, Levi F, Giacosa A, Crispo A, et al. Metabolic Syndrome Is Associated With Colorectal Cancer in Men. *Eur J Cancer* (2010) 46(10):1866–72. doi: 10.1016/j.ejca.2010.03.010
- Elangovan A, Skeans J, Landsman M, Ali SMJ, Elangovan AG, Kaelber DC, et al. Colorectal Cancer, Age, and Obesity-Related Comorbidities: A Large Database Study. *Digest Dis Sci* (2021) 66(9):3156–63. doi: 10.1007/s10620-020-06602-x
- Kim M, Park K. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* (2018) 10(12):1963. doi: 10.3390/nu10121963
- Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, Iwasaki M, Nakagama H, Nakajima A. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*. 2019 Oct;110(10):3018–3026. doi: 10.1111/cas.14149.
- Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):368–388. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.047
- Chapelle N, Martel M, Toes-Zoutendijk E, Barkun AN, Bardou M. Recent advances in clinical practice: colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. *Gut*. 2020;69(12):2244–2255. doi:10.1136/gutjnl-2020-320990
- Reyes Moreno J, Trelles Guzmán M, Florido García M, Ortega Moya SP, Iyo- Miyashiro E. Resultados del programa de diagnóstico precoz de cáncer de colon y recto de les Illes Balears en el Hospital Comarcal de Inca en las dos primeras rondas de su desarrollo en relación a la actividad endoscópica: enero 2015- diciembre 2018. *Medicina balear*, ISSN 2255-0569, Vol 35, Nº 1, 2020, pages 26-36. January 2020.
- Aznar-Gimeno R, Carrera-Lasfuentes P, Del-Hoyo-Alonso R, Doblaré M, Lanás Á. Evidence-Based Selection on the Appropriate FIT Cut-Off Point in CRC Screening Programs in the COVID Pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 27;8:712040. doi: 10.3389/fmed.2021.712040.
- Kooyker AI, Toes-Zoutendijk E, Opstal-van Winden AWJ, Spaander MCW, Buskermolen M, van Vuuren HJ, et al. The second round of the Dutch colorectal cancer screening program: Impact of an increased fecal immunochemical test cut-off level on yield of screening. *International Journal of Cancer*. 2020;147(4):1098. doi:10.1002/ijc.32839
- Njor SH, Andersen B, Friis-Hansen L, de Haas N, Linnemann D, Nørgaard H, et al. The optimal cut-off value in fit-based colorectal cancer screening: An observational study. *Cancer Med*. 2021 Mar;10(5):1872–1879. doi: 10.1002/cam4.3761.
- Trelles Guzmán MG, Novella Duran MT, Heredia Centeno ML, Florido García M, Sanchez-Contador Escudero MDC, Iyo Miyashiro EY, et al. Result of the first two rounds of the colorectal cancer screening program in the Balearic Islands (Spain). *Gastroenterología y hepatología*. 2022;45 Suppl 1:55–57. doi:10.1016/j.gastrohep.2020.12.001
- Pellat A, Deyra J, Husson M, Benamouzig R, Coriat R, Chaussade S. Colorectal cancer screening programme: is the French faecal immunological test (FIT) threshold optimal? *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 May 7;14:17562848211009716. doi: 10.1177/17562848211009716.
- Kortlever TL, van der Vlugt M, Dekker E, Bossuyt PMM. Individualized faecal immunochemical test cut-off based on age and sex in colorectal cancer screening. *Preventive Medicine Reports*. 2021;23. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101447
- Vanadocha-Espi M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Valverde-Roig MJ, Nolasco A, Pérez-Riquelme F, et al. Optimal cut-off value for detecting colorectal cancer with fecal immunochemical tests according to age and sex. *PLoS One*. 2021 Jul 16;16(7):e0254021. doi: 10.1371/journal.pone.0254021.
- Keys MT, Serra-Burriel M, Martínez-Lizaga N, Pellisé M, Balaguer F, Sánchez A, Bernal-Delgado E, Castells A. Population-based organized screening by faecal immunochemical testing and colorectal cancer mortality: a natural experiment. *Int J Epidemiol*. 2021 Mar 3;50(1):143–155. doi: 10.1093/ije/dyaa166.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2402–11. doi: 10.2337/dc12-0336.
- Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1911–21; quiz 1922. doi: 10.1038/ajg.2011.301.
- Luo S, Li JY, Zhao LN, Yu T, Zhong W, Xia ZS, Shan TD, Ouyang H, Yang HS, Chen QK. Diabetes mellitus increases the risk of colorectal neoplasia: An updated meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Feb;40(1):110–23. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.021.
- Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, Anderson ML. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):814–25. doi: 10.7326/M15-2117.
- Dulai PS, Singh S, Marquez E, Khera R, Prokop LJ, Limburg PJ, Gupta S, Murad MH. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Dec 5;355:i6188. doi: 10.1136/bmj.i6188.
- Jung YS, Park CH, Eun CS, Park DI, Han DS. Metformin use and the risk of colorectal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;32(5):957–965. doi: 10.1111/jgh.13639.
- Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3462–8. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8936.