

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TAMIZAJE DE CÁNCER COLORECTAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía General
para optar por el grado y título de Doctorado Académico en
Cirugía General

CANDIDATA

Victoria Vargas López

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,
Costa Rica 2015

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico a Dios, quien caminó a mi lado en estos cuatro años y me guió todos los días, sin abandonarme ni un solo momento.

A mis padres, por su apoyo incondicional y su eterno amor.

“Ya te lo he ordenado: Sé fuerte y valiente, no tengas miedo ni te desanimas, porque el Señor tu Dios te acompañará dondequiera que vayas.” Josué 1:9

AGRADECIMIENTO

Para todos aquellos que formaron parte de mi vida y de una u otra forma marcaron mi existencia: familia, colegas, amigos y a mi grupo B.

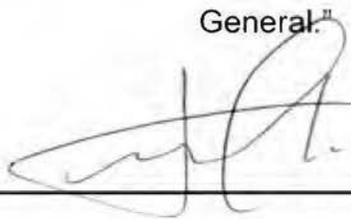
A mi familia, gracias por todo el apoyo en estos años, por siempre darme palabras de ánimo y por mantenerme positiva. A mi esposo, por motivarme día con día, por demostrarme lo orgulloso que se siente de mí, por su admiración y respeto.

A mis colegas, mis mentores: gracias, porque más que enseñarme de cirugía, me demostraron muchas veces el lado humano detrás de cada uno. Por consejos, palabras de aliento o de consuelo, por una que otra llamada de atención, gracias por mi formación. Gracias, principalmente, a los doctores: Dr. Ayi, Dr. Montero, Dra. Murillo, Dra. Zúñiga, Dra. Castro, Dr. Poblete y Dr. Álvarez.

A mis amigos, gracias infinitas por estar siempre ahí para mí, con el mejor consejo o simplemente por permitirme desahogarme en momentos difíciles.

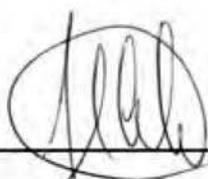
A mi grupo B, compartimos juntos cada cuatro días, son más que amigos, son una familia, los quiero con todo mi corazón. Gracias por ser incondicionales, porque juntos hacíamos, de esa jornada agotadora, momentos inolvidables y llenos de mucho compañerismo y empatía.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Doctorado Académico en Cirugía General."



Doctor Eduardo Trujillo Hering

Director Programa de Posgrado en Cirugía General



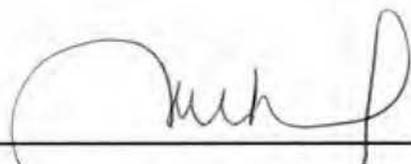
Doctor José Alberto Ayi Wong

Director de Tesis



Doctor Royner Montero Carvajal

Asesor



Victoria Vargas López

Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Hoja de Aprobación	iv
Resumen	vi
Lista de Abreviaturas.....	vii
CAPÍTULO 1 Introducción y Marco Metodológico	1
Introducción	2
Objetivos y Problema	4
Justificación	4
Tipo de Investigación.....	5
Variables.....	5
Alcances de la Tesis.....	6
CAPÍTULO 2 Anatomía del Colon	7
CAPÍTULO 3 Marco Teórico	13
Factores de Riesgo de Cáncer Colorrectal	15
Tamizaje de Cáncer Colorrectal	17
Métodos de Tamizaje	20
CAPÍTULO 4 Conclusiones	29
CAPÍTULO 5 Recomendaciones	32
CAPÍTULO 6 Bibliografía	34

RESUMEN

El cáncer colorectal es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio, ocupando el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en hombres como mujeres.

La evidencia señala que la reducción de la mortalidad y la sobrevida están relacionadas con el estadio en el momento de diagnosticar la enfermedad y dada la evolución lenta desde su aparición hasta la transformación en lesiones malignas, cumple con criterios para la realización del tamizaje poblacional.

La adopción amplia de programas de tamizaje ha permitido la disminución en la mortalidad, detectando lesiones de forma temprana.

Los métodos de tamizaje se pueden dividir en pruebas de detección y pruebas de prevención. Las pruebas de prevención tienen el potencial de visualizar los pólipos y el cáncer, mientras que las pruebas de detección tienen una sensibilidad baja para detectarlos al compararlos con las pruebas de prevención (estudios por imágenes).

ABREVIATURAS

CCR: Cáncer Colorectal

ACG: Colegio Americano de Gastroenterólogos

EI: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

HNPCC: Cáncer colorectal hereditario no- polipósico

WGO: Organización Mundial de Gastroenterología

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

FIT: Test fecal Inmunohistoquímico

FOBT: Análisis de sangre oculta en heces

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN Y MARCO METODOLÓGICO

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal es la afección maligna más frecuente del tubo digestivo y su incidencia aumenta de forma exponencial. Es una de las principales causas de muerte en Costa Rica por cáncer, ocupando el tercer y cuarto lugar, en mujeres y hombres respectivamente. La sobrevivencia estimada a los 5 años es del 49,5% para cáncer de colon y 43% en el cáncer de recto (1) (2).

Cerca del 80% de los CCR ocurren en forma esporádica, en tanto que 20% se originan en individuos con un antecedente familiar conocido, como lo son la poliposis adenomatosa familiar y el Síndrome de Lynch (3).

El envejecimiento es el factor de riesgo predominante, con un incremento constante de la incidencia después de los 50 años. Más del 90% de los pacientes diagnosticados son mayores de 50 años, siendo esta una de las razones para iniciar pruebas de selección en pacientes asintomáticos con riesgo promedio de CCR a esta edad.

Una característica importante es su variabilidad geográfica, no sólo entre diferentes países, sino también en áreas dentro de un mismo país. Se observa una frecuencia mayor en poblaciones que consumen dietas elevadas en grasa animal y bajas en fibra, lo cual da lugar a la hipótesis de la contribución de los factores dietéticos en la carcinogénesis (2). Se ha sugerido una correlación entre el CCR y el consumo de alcohol, el tabaco, la obesidad, el sedentarismo, entre otros. (4)

En los últimos años, se realizaron avances en el conocimiento de mecanismos moleculares que participan en el desarrollo de CCR. Los defectos genéticos y las anomalías moleculares relacionadas con el desarrollo de dicha patología, demostraron que las mutaciones podrían causar activación de

oncogenes K-ras, inactivación de genes supresores o ambas. Se piensa que el carcinoma colorectal se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos por acumulación de estas mutaciones.

Aunque no todos los pólipos degeneran en cáncer, existen características definidas de mayor riesgo. La eliminación de los pólipos considerados lesiones pre malignas, previenen el desarrollo del cáncer. (4) (5)

El CCR reúne las características necesarias para considerarla una neoplasia susceptible a la prevención, tanto primaria (previo a su desarrollo), secundaria (detección de formas más precoces) y terciaria (una vez que ya haya sido tratada por una neoplasia previa).

Dentro de la profilaxis primaria, es importante la educación del paciente con respecto a modificaciones en la dieta y también con consejo genético con base en los marcadores tumorales.

Por otra parte, la detección de lesiones pre malignas son la base de los programas de tamizaje, aceptados como la mejor arma disponible para prevenir y/o detectar el cáncer en sus formas más tempranas, mejorando la sobrevida y reduciendo los costos elevados del tratamiento cuando la enfermedad se encuentra avanzada.

1.2 OBJETIVOS Y PROBLEMA

1.2.1 Objetivo General

Definir cuáles son los métodos óptimos de tamizaje, según el tipo de población, para la adecuada detección temprana del cáncer colorectal, con base en bibliografía médica actualizada.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Conocer los factores del riesgo del cáncer colorectal.
2. Determinar cuáles son los métodos invasivos y no invasivos para el tamizaje de cáncer colorectal.
3. Explicar los riesgos y beneficios de los diferentes métodos de tamizaje.
4. Describir las recomendaciones dadas por las distintas guías para el tamizaje de cáncer colorectal.
5. Diferenciar entre población promedio e individuos en alto riesgo.
6. Recomendar medidas de acción para el diagnóstico temprano y abordaje de pacientes con riesgo promedio y riesgo alto.

1.2.3 Planteamiento del Problema

¿Cuál es el estudio idóneo en la detección temprana del cáncer colorectal en la población con riesgo promedio y en los que presentan riesgo elevado, de acuerdo con los datos de medicina basada en la evidencia?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Debido al aumento en la incidencia del cáncer colorectal en nuestro país, y por presentarse como un problema de salud pública, se considera pertinente el desarrollo de esta revisión bibliográfica.

Es importante el conocimiento de los estudios de detección temprana para ofrecerlos a la población, según su riesgo y condición, para disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas.

1.4 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo de investigación, acerca del tamizaje de cáncer colorectal, es una revisión bibliográfica basada, principalmente, en la lectura de revistas médicas y libros especializados.

1.5 FUENTES DE INVESTIGACIÓN

La información correspondiente se obtuvo de artículos de revistas médicas, en especial, se investigó sobre métodos de detección y de prevención del cáncer colorectal.

Se procedió también a realizar un resumen de la anatomía del colon para su mayor comprensión, de la etiología del cáncer y posteriormente de los métodos de tamizaje de dicha patología.

1.6 VARIABLES ESTUDIADAS

1.6.1 Conceptuales

Lesión: Una lesión es una alteración de las características morfológicas o estructurales de un organismo en cualquiera de sus niveles de organización (molecular, celular, tisular, anatómico, corporal o social) produciendo cambios físicos, químicos o biológicos.

Tamizaje: estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad.

Tratamiento: Cuidado y atenciones prestadas a un paciente con el objeto de

prevenir, mejorar o curar una enfermedad.

Riesgo: combinación de la probabilidad de que se produzca un evento y sus consecuencias negativas. Los factores que lo componen son la amenaza y la vulnerabilidad.

1.6.2 Operacional

Para obtener la información se revisaron revistas médicas públicas entre 2002 y 2015 indexadas en *MedIndex*¹, Biblioteca Nacional de Salud de la Seguridad Social (BINASSS) y libros de Cirugía General.

1.7 ALCANCES DE LA TESIS

1.7.1 Proyecciones

Determinar los métodos de tamizaje óptimos del cáncer colorectal, para lograr su prevención o detección con la toma de decisiones oportunas y adecuadas para cada paciente.

1.7.2 Limitaciones

No toda la información requerida se pudo obtener, ya que no hay acceso disponible en algunos artículos relacionados

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), <http://www.mdconsult.com>

CAPÍTULO 2
ANATOMÍA DEL COLON

2.1 ANATOMÍA

El colon se extiende desde la válvula ileocecal hasta el canal anal, midiendo aproximadamente 1.50 metros de longitud.

2.1.1 DIVISIÓN ANATÓMICA

Se divide en las siguientes porciones:

- **Colon derecho o ascendente**

Parte de este segmento es el apéndice cecal, que mide de 7,5 a 10 cm con un diámetro de 0,6 cm. Se origina en la cara postero-interna del ciego, a 2- 2,5 cm de la válvula ileocecal donde convergen las 3 tenias longitudinales del ciego.

El ciego tiene un diámetro que oscila entre 7.0-8.5 cm. Desde el ciego, el colon asciende a una distancia aproximada de 20-30 cm a un nivel que cubre el polo inferior del riñón derecho, sitio donde se forma el ángulo hepático (6).

En su cara posterior, a través de la fascia de *Toldt* o ligamento parietocólico derecho, se relaciona con la cara anterior del riñón derecho y el uretero, el músculo cuadrado, con la aponeurosis de origen del transverso a nivel superior, y a nivel inferior, con el músculo ilíaco, la cresta ilíaca y el ligamento ileolumbar.

El ángulo hepático se relaciona con la cara inferior del hígado, la vesícula biliar, el pedículo hepático, la porción más distal del estómago, el píloro y la porción supramesocólica del duodeno (5).

Se encuentra suspendido y fijado por ligamentos que son generalmente avasculares y que se disponen en tres planos:

1. Superficial: llamado el ligamento epiplo-colo-parietal, el cual es inconstante y deriva del epiplón mayor y se fija en la cintilla anterior del colon ascendente.
2. Medio: constituido por el ligamento hepatocólico que va desde la cara inferior del hígado a la derecha de la vesícula hasta el ángulo derecho del colon. El cistocólico que inicia en la cara inferior de la vesícula al

ángulo cólico. El duodeno cólico que va desde la parte inferior del duodeno hasta la rama derecha del ángulo. Algunas veces pueden estar unidos entre sí o separados parcialmente.

3. Profundo: constituido por ligamentos inconstantes que son el reno-cólico y freno-cólico, los cuales, en ocasiones, pueden pasar el ángulo y terminar en el colon ascendente o en el ciego.

- **Colon transverso**

Se extiende desde el ángulo derecho hasta el ángulo izquierdo. Mide entre 30-60 cm de longitud. Se encuentra suspendido por el mesocolon transverso, el cual está constituido por dos hojas, por donde se ubican los vasos cólicos medios y las ramas derechas e izquierdas.

Constituye la pared inferior o el piso de la transcavidad de los epiplones así como la parte inferior de los ligamentos que suspenden el ángulo izquierdo. Es la parte más móvil del colon, se localiza intraperitoneal y puede encontrarse en cualquier parte del abdomen, incluso hasta la pelvis.

El ángulo esplénico es más craneal que el ángulo hepático. Se localiza anterior a la porción media del riñón izquierdo y el polo inferior del bazo.

Su fijación se da por repliegues peritoneales que se disponen en tres planos:

1. Superficial: por el ligamento freno cólico izquierdo.
2. Medio: constituido el ligamento espleno-mesocólico que se extiende del mesocolon transverso.
3. Profundo: formado por el ligamento parieto-cólico, proveniente de la fascia de Toldt.

- **Colon descendente**

Mide entre 20-30 cm, siendo su porción anterior, lateral y media intra-peritoneal. La pared posterior es retroperitoneal y se encuentra en contacto con el uretero y los vasos espermáticos por la fascia de Toldt. Se encuentra más lateralizado que el ascendente; anteriormente está en contacto con el intestino delgado y medial con el mesenterio, formando el espacio mesentérico-cólico abierto hacia inferior en la cavidad pélvica (6).

- **Colon sigmoides**

Se encuentra desde la cresta iliaca hasta el promontorio del sacro y continúa con el recto. Mide aproximadamente 15-50 cm de longitud, es móvil, su mesenterio se extiende desde la cresta iliaca en fosa iliaca izquierda hasta la segunda o tercera porción del sacro.

- **Recto**

Según los anatomistas, inicia a nivel de la tercera vértebra sacra, según los cirujanos a nivel del promontorio sacro. Posterior e inferiormente se desplaza a lo largo de la curvatura del sacro y cóccix, termina pasando a través de los músculos elevadores del ano en el canal anal.

El colon consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular (circular y longitudinal) y serosa. La superficie de la mucosa está cubierta por epitelio columnar, formado por criptas y numerosas células caliciformes. A diferencia del intestino delgado, éste no posee vellosidades.

La muscular propia consiste en una capa longitudinal externa y una circular interna. La circular forma una capa continua a lo largo de la circunferencia del colon. La longitudinal se agrupa en tres bandas conocidas como tenias. Estas se ubican a 120 grados separadas entre sí, alrededor de la circunferencia del colon, para lo cual una se localiza en el borde mesentérico y dos en el borde anti-mesentérico (5).

Estas inician proximales al apéndice y desaparecen a nivel del recto superior, ahí las tres se unen y forman una capa continua alrededor del recto.

El apéndice cecal, el recto y el conducto anal no las presentan. Sobre ellas se acumulan los apéndices epiploicos, que son pequeñas formaciones peritoneales que se desprenden de su superficie y encierran grasa, vasos y, en ocasiones, en el adulto, contienen divertículos. Tiene, además, como diferencia del intestino delgado, haustras, que sobresalen entre las tenias.

2.1.2 IRRIGACIÓN ARTERIAL

La arteria mesentérica superior da origen a la arteria iliocólica y a la cólica media que irrigan el ciego, colon ascendente y transversal proximal. La cólica derecha irriga el colon ascendente, la cual se puede originar de la iliocólica o ser directa de la mesentérica superior.

La arteria mesentérica inferior irriga el transversal distal, colon descendente, sigmoideos y porción superior del recto, respectivamente sus ramas son cólica izquierda, sigmoidea y hemorroidal superior. La hemorroidal media e inferior que son ramas de la hipogástrica o iliaca interna, irriga los dos tercios distales del recto.

Existe una arcada arterial a lo largo del borde mesentérico del colon conocido como la arteria marginal de Drummond, la cual conecta el sistema mesentérico superior e inferior. Esta circulación colateral es importante ya que le permite al colon izquierdo mantener su irrigación mientras la mesentérica inferior es ligada en una resección sigmoidea extensa (6).

2.1.3 DRENAJE VENOSO

El drenaje venoso es concomitante a la irrigación, las venas del colon derecho, transversal junto con las que drenan el intestino delgado, drenan en la vena mesentérica superior. Esta se localiza anterior y a la derecha de la arteria mesentérica superior. Va por debajo del cuello del páncreas donde se une a la vena esplénica y forma la porta (6).

La vena mesentérica inferior asciende por encima del *músculo psoas* en un plano retroperitoneal, el cual va por debajo del cuerpo del páncreas para drenar a la vena esplénica.

Las venas hemorroidales superiores drenan al sistema porta a través de la mesentérica inferior, la media e inferior a través de las iliacas internas.

2.1.4 DRENAJE LINFÁTICO

Sigue al suministro arterial del colon y recto.

Los ganglios linfáticos se hallan en la pared intestinal (epicólicos), a lo largo del margen interno del intestino adyacente a las arcadas arteriales (paracólicos), alrededor de los vasos mesentéricos (intermedios) y en el origen de las arterias mesentéricas superior e inferior (principales).

2.1.5 INERVACIÓN

El colon se encuentra inervado por nervios simpáticos (inhibidores) y parasimpáticos (estimulantes), que tienen un trayecto paralelo al de las arterias. Los nervios simpáticos provienen de T6-T12 y L1-L3. La inervación parasimpática del colon derecho y el transversal procede del nervio vago; los nervios parasimpáticos del colon izquierdo surgen de los nervios sacros S2-S4 para formar los nervios erectores (6).

CAPÍTULO 3
MARCO TEÓRICO

El cáncer colorectal (CCR) representa un problema de salud a nivel mundial y nacional. Ocupando el tercer y cuarto lugar en mortalidad en hombres y mujeres, respectivamente. Se estima que más de un millón de casos son diagnosticados al año y que producen alrededor de 500, 000 muertes anuales a nivel mundial. La tendencia en estas cifras se dirige al incremento, puesto que va de la mano con el envejecimiento poblacional (5).

Es importante recalcar la disminución en la mortalidad en las últimas dos décadas gracias a la prevención y detección temprana de dicha patología. Según la Asociación Europea de Oncología Médica, el 25% de los casos nuevos se presentan con lesiones metastásicas y otro 25% las desarrolla posteriormente, lo que resulta en una mortalidad del 45% (1).

Según los últimos datos reportados en Costa Rica por el Registro Nacional de Tumores, se diagnostican por año más de 7500 casos, y se encuentra en la cuarta causa de mayor mortalidad por malignidad en ambos sexos.

Un aspecto importante en el CCR es la variación tan amplia en la incidencia, reflejada en la población de acuerdo a la región geográfica, lo que denota una evidencia indirecta en que los factores ambientales se encuentran involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Países industrializados presentan las tasas de incidencia más elevadas y múltiples estudios epidemiológicos han vinculado esto a los factores relacionados con la dieta, los cuales son causantes o protectores (5). El alto consumo de grasas es el factor positivo

asociado con el riesgo de CCR, mientras que el consumo de una dieta alta en fibra se considera como factor protector.

3.1 FACTORES DE RIESGO

3.1.1 Síndromes de Cáncer Familiar:

Factores de alto riesgo clínicos como los síndromes de cáncer familiar son principalmente la PAF y HNPCC. Aproximadamente, 3- 5% de los CCR ocurren en personas afectadas con estos síndromes (7).

3.1.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

Existe también una asociación importante con la enfermedad inflamatoria intestinal. En pacientes con colitis ulcerosa, el riesgo de padecer dicha patología está relacionado con la extensión de su enfermedad, edad del diagnóstico y la severidad y duración de la enfermedad. Pacientes con enfermedad de Crohn también se encuentran con un riesgo elevado de padecer cáncer de colon, sin embargos los datos reportan que el riesgo es menor si se compara con la colitis ulcerativa (5).

3.1.3 Pólipos:

El riesgo de CCR es de dos a cinco veces más elevado en pacientes con pólipos adenomatosos. Además, hay más probabilidades en pacientes con poliposis múltiple que en los que presentan lesiones únicas (8).

3.1.4 Tabaquismo:

El fumado está asociado con aproximadamente el 20% de los casos diagnosticados con CCR y es uno de los factores predictivos más fuertes. Los estudios demuestran que quienes hayan fumado más de 20 paquetes- año tienen 2 ó 3 veces más de riesgo para presentar adenomas que los no fumadores.

3.1.5 Obesidad:

Tanto el sobrepeso como la obesidad son factores de riesgo para desarrollar CCR. El riesgo en pacientes obesos comparado con los no- obesos es 1.5 a 2.8 veces mayor. El índice de masa corporal elevado está relacionado al diagnóstico en edades más tempranas de CCR. La obesidad también está vinculada a la aparición de adenomas, particularmente a los de alto riesgo (> 1cm, túbulovelloso).

3.1.6 Otros:

Otros factores de riesgos son las personas mayores de 50 años, y éste riesgo aumenta de forma proporcional hasta la octava década (9). Pacientes con un cáncer colorrectal resecado previamente presentan tres veces más riesgo de volver a padecerlo. Además, mujeres con cáncer de mama o en tracto genital también se encuentran en la población de alto riesgo.

3.2 TAMIZAJE DE CÁNCER COLORECTAL

El tamizaje se refiere a estudios aplicados a un grupo asintomático sin enfermedad previa, en orden para identificar a los que se encuentran con un riesgo elevado. Los estudios de tamizaje deben demostrar simplicidad, seguridad, precisión y fiabilidad (4).

Para que una enfermedad justifique una política de tamizaje, requiere:

- Representar un problema de salud pública.
- Haber encontrado terapias efectivas para la enfermedad.
- Aceptación de un tamizaje sensible y específico por los médicos.
- El examen de tamizaje debe ser costo/ efectivo.

Hay evidencia convincente de que el tamizaje, independientemente del examen que se escoja, disminuye la mortalidad del CCR en adultos entre los

50 y 75 años. La detección temprana permite que el tratamiento sea menos invasivo, disminuyendo la morbilidad, la mortalidad y el costo del tratamiento.

El Colegio Americano de Gastroenterólogos (CAG) recomienda iniciar el tamizaje a partir de los 50 años (en personas con riesgo promedio o aquellos sin historia familiar de CCR), excepto en la población afroamericana, quienes deberían de iniciar a la edad de 45. Se encuentra también dentro de la población de alto riesgo a las personas tabaquistas severas y a los pacientes con obesidad, ya que éstos desarrollan CCR a edades más tempranas que la población promedio (4).

Los pacientes de alto riesgo podrían necesitar iniciar a edades más tempranas e incluso exámenes más frecuentes, incluyen además de los citados anteriormente, a los siguientes:

- Historia personal de pólipos adenomatosos.
- Resección con intento curativo de CCR (10).
- Historia familiar de CCR o de adenomas CCR en familiares de primer grado, basado principalmente en la edad del diagnóstico (11).
- Historia de EEI de duración significativa.
- Historia familiar conocida o de la cual se sospechen síndromes hereditarios como Lynch o PAF. (7)

Estos pacientes con riesgo alto, podrían requerir tamizaje a edades más tempranas, con intervalos más frecuentes o de forma directa con colonoscopia.

La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), elaboró y publicó las guías de tamizaje en el 2007, donde hacen hincapié en los factores de riesgo de la población general y las divide en cuatro grupos:

1. **Pacientes con riesgo promedio:** La incidencia de CCR aumenta con la edad y según los antecedentes familiares. Es raro antes de los 50 años, pero después su incidencia aumenta de forma drástica, adquiriendo una curva exponencial. Se considera entonces que los individuos con antecedentes familiares tienen riesgo promedio (12).
2. **Riesgo familiar no sindrómico:** Se ha detectado que entre el 10% y el 30% de los pacientes con CCR tienen antecedentes familiares, pero estos no pertenecen a un síndrome hereditario conocido. Las personas con familiares de primer grado tienen el doble o triple de riesgo si se comparan con la población general. Además, el riesgo aumenta dependiendo del número de familiares afectados (4).
3. **Riesgo familiar sindrómico:** Se encuentra relacionado con pacientes con diagnósticos o antecedentes familiares de las siguientes patologías: PAF, Síndrome de Lynch (7), poliposis juvenil, Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Cowden. Se han agregado además como grupos de alto riesgo a los individuos con agenesia dental (gen axin-2), acromegalia y pacientes pertenecientes a la etnia Askenazi (AJ-gen).
4. **Factores clínicos de riesgo en enfermedad inflamatoria intestinal:** La incidencia acumulada de CCR aumenta después de 8 a 10 años de

la aparición de la enfermedad, según su extensión y aumenta a 15% a los 30 años de padecer la enfermedad.

3.3 MÉTODOS DE TAMIZAJE

La Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) recomienda dividir los métodos de tamizaje en dos grandes grupos. En el primero se encuentran los exámenes utilizados para la detección del cáncer, como el test de sangre oculta en heces (gFOBT), el test fecal inmunológico (FIT) y la prueba de ADN en heces (sDNA). En el siguiente grupo, se encuentran exámenes radiológicos y endoscópicos que detectan lesiones tempranas o avanzadas (13). En este grupo se incluyen la sigmoidoscopia flexible, la colonoscopia, enema de bario con doble medio de contraste y colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual).

Las pruebas de prevención tienen el potencial de visualizar los pólipos y el cáncer, mientras que las pruebas de detección tienen una sensibilidad baja para detectarlos al compararlos con las pruebas de prevención (estudios por imágenes). Otra forma sería agrupar los métodos en invasivos y no invasivos (1).

Todos estos métodos son opciones aceptables, pero la prevención del CCR tiene una gran prioridad en el tamizaje y esto es posible removiendo lesiones premalignas con la realización de la colonoscopia.

3.3.1 Estudios No Invasivos

- **Guayaco o análisis de sangre oculta en heces (gFOBTs)**

Este método de tamizaje se encuentra dentro del grupo de detección, es una prueba cualitativa que detecta la presencia de hemoglobina en las heces a través de la actividad pseudoperoxidasa del grupo hem, la cual al unirse con el peróxido de hidrógeno presente en la prueba da una coloración azul, catalogándose como una prueba positiva (14) (15). Es una prueba rápida, de bajo costo, no invasiva, pero su impacto es limitado por su sensibilidad baja a moderada (50-72%) para los adenomas avanzados o el cáncer (16). Estudios han concluido que realizar este examen de forma anual o bianual no tiene un efecto en la incidencia del CCR. Otras consideraciones técnicas son las restricciones dietéticas evitando el consumo de ciertos alimentos en los días previos a la toma del examen, resultando en falsos positivos, así como no se deben consumir AINES o aspirina, pudiendo resultar en falsos negativos (15). Se recomienda realizarlo de forma anual en la población asintomática mayor

de 50 años (1). Y en caso de que resultado sea positivo, se debe realizar una colonoscopia.

- **Test Fecal Inmuhistoquímico (FIT)**

Detecta la proteína globina utilizando anticuerpos monoclonales contra dicha proteína. En contraste con los gFOBt, tienen una sensibilidad más alta por los adenomas y el cáncer, incluso con muestras únicas (14). Al ser específicas para la globina humana no se requiere restricción dietética. Además, estudios indican una participación más elevada de la población con dichos exámenes. No existen estudios que demuestren un impacto significativo en la incidencia o la mortalidad del CCR. Es recomendable en adultos mayores de 50 años con riesgo aumentado y cualquier hallazgo positivo debe complementarse con una colonoscopia. Los intervalos de realización son anuales.

- **Prueba de ADN en heces**

Se basa en la detección de alteraciones conocidas del ADN, mediante una reacción de polimerasa en cadena (PCR), detectando mutaciones en el protooncogén K-ras, APC, gen supresor de tumor p-53 e inestabilidades de microsatélite, entre otras (14). Estudios recientes reportaron una sensibilidad de 92.3% para CCR y 42.4% para adenomas avanzados. El costo de dicha prueba es mayor al compararlo con las otras realizadas en heces. Según las guías revisadas, se recomienda realizarlo cada 5 años si el resultado es normal (17). Su positividad requiere la realización de una colonoscopia.

3.3.2 Estudios Invasivos

- **Sigmoidoscopia flexible**

Es un estudio endoscópico que alcanza hasta la flexura esplénica. Estudios demostraron el impacto en la reducción en la incidencia de CCR de un 18-23% y una mortalidad de 22-31%. La sensibilidad para la detección de adenomas y cáncer varía del 60 al 70%. La sensibilidad del estudio también es operador dependiente por lo que requiere de un entrenamiento adecuado de los endoscopistas (18).

Comparando con las pruebas en heces, la sigmoidoscopia flexible detecta 7 veces más las lesiones adenomatosas y 3 veces más el CCR. Algunas ventajas es que no es un procedimiento que requiera de sedación y que puede remover pólipos de hasta 9 milímetros.

La mayor desventaja es la incapacidad para detectar lesiones proximales. Es importante tener en cuenta las complicaciones y los riesgos de dicho procedimiento, dentro de los cuales encontramos perforación, sangrado, síncope, síntomas abdominales e internamiento. Las complicaciones ocurren en 3.4 por cada 10, 000 procedimientos (9).

Puede utilizarse sola o combinada con pruebas en heces. Se recomienda realizar el estudio cada 5 años (1).

- **Colon por Enema con doble medio de contraste**

Es una opción aceptable cada 5 años en adultos mayores de 50 años con riesgo promedio, pero requiere de una buena limpieza del colon y la necesidad posterior de una colonoscopia si el estudio es anormal. Es considerado un estudio de bajo costo, es operador dependiente. Detecta alrededor del 50% de los adenomas mayores a 1 cm y un 39% de todos los pólipos. Pueden haber falsos positivos por heces retenidas y otras irregularidades en la mucosa. Su uso ha decaído por el uso de la endoscopia. Las guías sugieren la realización cada 5 años (1).

- **Colonoscopia**

Se considera el *gold standard* en la detección del CCR (13) (1) (3). Tiene evidencia de ser una prueba de alta sensibilidad y especificidad. En estudios de cohorte prospectivos, la colonoscopia está asociada a una reducción en la mortalidad a largo plazo (20- 30 años). Es por esto, que algunos programas de tamizaje la utilizan como herramienta primaria (12). Otros programas prefieren un abordaje en dos pasos, utilizando la colonoscopia sólo como método diagnóstico de clarificación cuando los estudios de primera línea menos invasivos son positivos (6).

En algunos países, ha sido de gran ventaja ya que se ha disminuido la demanda en estudios endoscópicos, principalmente cuando los recursos son bajos (17).

Un beneficio principal es que permite un examen completo y estructural de todo el colon y en un solo tiempo, con la posibilidad de realizar biopsia y reseca las lesiones encontradas. La sedación se puede considerar como ventaja, pero también implica un riesgo. Tiene la limitación que se requiere una adecuada preparación colónica y que es de un alto costo económico (19).

La perforación puede ocurrir como complicación posterior a la realización de una colonoscopia, aproximadamente 3.8 por cada 10, 000 procedimientos (20). El sangrado ocurre en 12.3 por cada 10, 000 procedimientos. Otras complicaciones son la muerte, hospitalización, dolor abdominal, diverticulitis y eventos cardiovasculares (9).

Es aceptable realizarla cada 10 años, iniciando a los 50 años en los pacientes de riesgo promedio (1).

- **Colonografía tomografía computarizada**

También llamada colonoscopia virtual. Es comparable con la colonoscopia para la detección de CCR y pólipos mayores de 6 mm de diámetro, debiendo comenzar a los 50 años en individuos con riesgo promedio (21). En una población de riesgo promedio, la sensibilidad por paciente en neoplasias mayores a 10 mm era de 88%. Sin embargo, la sensibilidad disminuía con lesiones menores a los 10 mm. Es razonable un intervalo de 5 años entre cada control y beneficiaría a aquellos pacientes con alto riesgo o que no desean un procedimiento colonoscópico (1). Es de costo elevado.

Este examen reemplazaría al colon por enema con doble contraste como alternativa radiológica en pacientes que no se quieran realizar colonoscopia (4).

El riesgo de perforación es de 0 a 6 por cada 10, 000 procedimientos. Los hallazgos extracolónicos son comunes y se encuentran en 7-16% de los estudios.

Según el tipo de paciente y dependiendo de la población a la cual se le vayan a aplicar los métodos de tamizaje, es importante el análisis de las ventajas de cada método sin dejar de lado las consideraciones sobre calidad, disponibilidad y costo- efectividad de las distintas alternativas, teniendo en cuenta la realidad de cada sistema de salud (22) (23).

Una variable a considerar es el grupo etario en el cual se debe iniciar el tamizaje, la cual depende de los recursos disponibles y el riesgo o incidencia en la población a cargo entre los 45 o los 50 años, momento en que se produce el quiebre en la curva de incidencia (4). En afroamericanos se recomienda a partir de los 45 años, según las guías del ACG.

Para la prevención del CCR, se recomienda colonoscopia cada 10 años en pacientes de riesgo promedio (nivel de evidencia 1B) a partir de los 50 años Se debe realizar de acuerdo a los criterios de calidad y hacer las polipeptomías de las lesiones encontradas (13).

Para la detección del CCR se sugiere FIT anual (evidencia 1B). La adherencia para realizar estos exámenes en años sucesivos decae año con año, hasta ser menor del 20% de los que iniciaron al cuarto año (17).

La reducción de la mortalidad del CCR asociada a la detección temprana de la enfermedad y a la disminución en la incidencia como consecuencia de la resección de pólipos adenomatosos, ha demostrado una disminución en la mortalidad. Estos pacientes sometidos a resecciones deben de integrarse a programas de vigilancia para su evolución y seguimiento, identificando los riesgos y tratándolos según las guías (10).

Se recomienda modificar el abordaje en cuanto al tamizaje, dependiendo si existe evidencia de historia familiar:

- En pacientes con indicios de CCR hereditario o con evidencia de PAF clásica (>100 adenomas) se debe brindar consejería genética y valorar la posibilidad de realizar exámenes genéticos. Pacientes con PAF deben realizarse el examen para detectar la mutación del gen APC, y si fuera negativos, detección de mutación de MYH. En individuos con PAF o en los que se sospecha por historia familiar (sin pruebas genéticas) se debe de realizar sigmoidoscopia flexible anual o colonoscopia, hasta que se le practique la colectomía. En los pacientes con remanente rectal posterior a una colectomía subtotal, deben de ser sometidos cada 6- 12 meses a sigmoidoscopia flexible (evidencia 2B) (11).

- Los pacientes que cumplan con los criterios de *Bethesda* para HNPCC deben realizarse pruebas de inestabilidad microsatélite en el tumor o en el algún familiar, si el resultado es positivo deben cada 2 años hacerse una colonoscopia iniciando a los 20-25 años hasta los 40, y luego cada año (24).
- En pacientes que tengan un único familiar de primer grado con CRC o adenoma avanzado (>1 cm, displasia de alto grado o con elementos vellosos) diagnosticado antes de los 60 años o dos familiares de primer grado con CCR o adenoma avanzado, se deben realizar colonoscopia cada 5 años iniciando a los 40 años, o iniciar 10 años antes de la edad del familiar diagnosticado más joven (11).

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las tasas de incidencia y mortalidad del CCR varían a nivel mundial, y en nuestro país representan un problema de salud pública. La mayoría de países en los que el CCR tiene una alta incidencia, ya se encuentran implementando ciertos tipos de tamizaje, mientras que los demás se enfrentan a limitaciones en los recursos.

Muchos programas de tamizaje utilizan métodos no invasivos (FIT² o gFOBT³), mientras que los más desarrollados cuentan con estudios endoscópicos, como la colonoscopia. Es importante comprender los métodos de tamizaje y las estrategias disponibles para el tamizaje de CCR para una selección adecuada de pruebas, teniendo en cuenta los recursos financieros disponibles y la capacidad de realizar colonoscopias.

En individuos con riesgo promedio, el inicio del tamizaje debe ser a los 50 años e individualizar a los que presentan riesgo elevado como se describió anteriormente.

Las pruebas de detección, como la FIT, deben realizarse de forma anual para tener valor preventivo, ya que menos del 20% de las personas perseveran al cuarto año. Aproximadamente, 2- 4% de los individuos estudiados con FIT, necesitarán una colonoscopia. Deben de elegirse en caso de requerir un examen para aplicarlo a un estudio masivo.

La sigmoidoscopia flexible es aceptable solamente en sitios donde no se cuenta con la posibilidad de hacer una colonoscopia, ya que deja por fuera aproximadamente un 30% de las lesiones.

El valor de la colonografía o colonoscopia virtual como estudio de tamizaje está siendo evaluado con resultados aceptables, pero presenta algunos inconvenientes como la no detección de lesiones menores de 5 mm,

² FIT: test fecal de inmunohistoquímica.

³ FOBT: análisis de sangre oculta en heces.

planas, en zonas de anastomosis o pliegues, y la incapacidad de obtener biopsias.

Los estudios genéticos permiten la detección del ADN fecal, sin embargo su costo es elevado y su disponibilidad limitada.

Está comprobado que el método más efectivo de detección de CCR y pólipos es la colonoscopia permitiendo el diagnóstico y la terapéutica endoscópica al mismo tiempo, con un riesgo relativamente bajo. El objetivo del tamizaje es detectar los pólipos y extraerlos.

Existe evidencia que respalda la aplicación de programas de tamizaje para disminuir la incidencia y la mortalidad de dicha patología. En la actualidad, se encuentran disponibles una amplia variedad de métodos, incluso siguen generando nuevos métodos de detección como la cápsula endoscópica de doble cámara en alta resolución.

Se deben estratificar todos los grupos de riesgo y considerar los estudios de detección y prevención, con la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos; reconocer además sus riesgos, beneficios y costos de su realización en cada paciente en particular y en estudios masivos.

El CCR es una patología frecuente, prevenible y curable en etapas tempranas si se aplica un adecuado plan de tamizaje. La elección del método de diagnóstico dependerá de la disponibilidad de recursos y de las preferencias de cada paciente.

CAPÍTULO 5
RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Realizar una evaluación individualizada del riesgo para CCR en los adultos y estratificar los grupos de riesgo.
- Considerar las pruebas en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia en adultos de riesgo promedio, sabiendo que esta última representa el *gold standard* en la detección temprana del CCR.
- Realizar colonoscopia como método de tamizaje en individuos de riesgo elevado.
- Considerar todos los métodos de detección y prevención disponibles con la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos.
- Seleccionar las pruebas de tamizaje basándose en los riesgos y beneficios que pueda provocar, su disponibilidad, costo y tomando en cuenta las preferencias del paciente.
- Iniciar el tamizaje a partir de los 50 años en adultos de riesgo promedio, y en adultos de alto riesgo a los 40 años o 10 años menos que el familiar de menor edad con diagnóstico de CCR.
- Identificar población con riesgo elevado como lo son los tabaquistas importantes, obesos, población afroamericana e iniciar el tamizaje a los 45 años.
- Recordar que el CCR es una enfermedad que se puede detectar de forma temprana, disminuyendo las complicaciones y la morbilidad del paciente, la mortalidad y los costos.

CAPÍTULO 6
BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Rex D, Johnson D, Anderson J, Schoenfeld P. (2009) American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* , 104: 739-750.
2. Silva M, Santander R, Gobelet J, Valdivieso E, Ramírez M, Sáenz R. (2011) Plan de Tamizaje de cancer colorectal en la Clínica Alemana de Santiago de Chile. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 41: 10-16.
3. Schreuders E, Ruco A, Rabeneck L, Schoen R, Sung J, Young G, Kuipers E. (2015) Colorectal cancer screening: a global view of existing programmes. *Gut*, 0: 1-13.
4. Rodríguez M, Sáenz R. (2013) Actualización en tamizaje de cáncer colorrectal: "Guiando" las guías de los últimos años. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 43:149-156.
5. Mulholland M, Lillemoe K, Doherty G, et al. (2006) *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*. (Vol 2, pp1032- 1038, 1103-1126) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Brunickardi, C. et al. (2006) *Schwartz Principios de Cirugía*. (Vol II, 2006. Pág 1057-1094) Mc Graw Hill: Illinois.
7. Hunter J, et al. (2015) Universal Tumor Screening for Lynch Syndrome: Assessment of the Perspectives of Patients with Colorectal Cancer Regarding Benefits and Barriers. *Cancer*.

8. Anderson JC. (2014) Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep*, 16(9):403.
9. Calonge N et al. (2008) Screening for Colorectal Cancer: U.S Preventive Services Tasks Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 149: 627- 637.
10. Friedrich K et al. (2015) Survival in patients with colorectal cancer diagnosed by screening colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 82 No 1:133- 137.
11. Sanaka M, et al. (2015) Adenoma detection rate high-risk patients differs from average risk patients. *Gastrointestinal Endoscopy*.
12. Castells A. (2012) Cribado de Cáncer Colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*, 35 (1): 68- 73.
13. Greenwald B. (2015) A review of the American Cancer Society's 2015 Colorectal Cancer Screening Recommendations. *Gastroenterology Nursing*, May-Jun;38(3):230-4.
14. Dickinson B, Kisiel J, Ahlquist D, Grady W. (2015) Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut*, 0: 1- 10.
15. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. (2012) Screening for Colorectal Cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Digestive and Liver Disease*, 44: 967-973.

16. Fuzi S, Hasson M, Sanirin J, Bakri R. (2015) Immunochemical Faecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer Screening: A Systematic Review. *Medical Journal of Malaysia*, Vol 70 No1: 24-30.
17. Dam L, Kuipers E, Steyerberg E, van Leerdam M, de Beaufort I. (2013) The Price of autonomy: should we offer individuals a choice of colorectal cancer screening strategies? *Lancet Oncol* , 14: e38- 46.
18. Bolton D, Yarov N. (2012) Is there a place for Screening Flexible Sigmoidoscopy? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 8: 16- 21.
19. Vemulapalli K, Rex D. (2012) Guidelines for an optimum Screening Colonoscopy. *Curr Colorectal Guidelines Rep* , 8: 6- 15.
20. Tsai M, Xirasagar S. (2015) Colonoscopy Screening Among US Adults Aged 40 or Older with a Family History of Colorectal Cancer. *Preventing Chronic Disease*, Vol 2 E80.
21. Neri E, et al. (2015) CT colonography with rectal iodine tagging: Feasibility and comparison with oral tagging in a colorectal cancer screening population. *European Journal of Radiology*.
22. Álvarez- Cuenllas B, et al. (2015) Análisis descriptivo de los hallazgos endoscópicos en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal. *Revista de Gastroenterología de México*.
23. Farland E. Et al. (2008) Revised Colorectal Guidelines: Joint Effort of the American Cancer Society, U.S Multisociety Task Force on Colorectal Cancer, And American College of Radiology. *Radiology*, 248 (3), 717-720.

24. Lieberman D et al. (2012) Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 143: 844-857.