



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

TÍTULO:

**VALIDACIÓN DE CATEGORÍAS DE RIESGO DE NEOPLASIA COLO-RECTAL
AVANZADA EN COLONOSCOPIA DE ESCRUTINIO Y SU CORRELACIÓN CON
FIT EN UNA COHORTE PROSPECTIVA EN MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

MÓNICA ISABEL MENESES MEDINA

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

COMITÉ TUTOR:

DR. MARTÍN LAJOUS LOAEZA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA:

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

CONTENIDO

PÁGINA

1. Lista abreviaturas	4
2. Lista de Cuadros	6
3. Lista de Figuras	8
4. Resumen	9
5. Marco teórico	10
5.1 Epidemiología	10
5.2 Carcinogénesis colo-rectal	10
5.3 Tamizaje de cáncer colo-rectal	12
5.4 Recomendaciones nacionales e internacionales de tamizaje para cáncer colo- rectal	13
5.5 Estudios estructurales	15
5.6 Pruebas que detectan sangre oculta en las heces	18
5.7 Pruebas basadas en genómica como tamizaje para CCR	20
5.8 Colonoscopia versus FIT	21
5.9 Modelos de riesgo para Neoplasia colo-rectal avanzada	16
5.10 Barreras para implementar un programa nacional de tamizaje para CCR ..	23
6. Planteamiento del problema	26
7. Justificación	27
8. Hipótesis	27
8.1 Nula	27
9.2 Alternativa	27
9. Objetivos	28
9.1 General	28
9.2 Específicos	28
10. Metodología	28
10.1 Diseño del estudio	28
10.2 Población del estudio	28
10.2.1 Criterios de inclusión	28
10.2.2 Criterios de exclusión	29
10.2.3 Criterios de eliminación	29
10.3 Procedimientos del protocolo	29
10.4 Análisis estadístico	32
10.4.1 Cálculo del tamaño de la muestra.....	33
11. Resultados	34
11.1 Características de la población incluida	35
11.2 Proporción de pacientes por categoría de riesgo	36
11.3 Resultados de intervenciones	37
11.3.1 Resultados de colonoscopias	37

11.3.1.1	Prevalencia de neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada en colonoscopia de tamizaje	38
11.3.1.2	Prevalencia de adenomas de bajo riesgo y alto riesgo en colonoscopia de tamizaje	39
11.3.2	Resultados de pruebas de inmunoquímica fecal	40
11.3.2.1	Punto de corte óptimo de la prueba de inmunoquímica fecal	40
11.4	Motivos de rechazo a recomendaciones de tamizaje para cáncer colo-rectal	43
11.5	Factores de riesgo para cáncer colo-rectal y su asociación con neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada y adenomas de alto riesgo	44
12.	Discusión	46
13.	Conclusiones	51
14.	Financiamiento del proyecto	52
15.	Bibliografía	52
16.	Anexos	58
16.1	Resultados adicionales de las colonoscopias	58
16.2	Características de los pólipos encontrados en las colonoscopias de tamizaje	58
16.3	Carta de aprobación comité de ética institucional	60
16.4	Cuestionario 1: Criterios de inclusión y exclusión	61
16.5	Cuestionario 2: motivos asociados a rechazo inmediato de participación en proyecto de prevención de cáncer colo-rectal	64
16.6	Cuestionario 3: factores de riesgo para cáncer colo-rectal	65
16.7	Hoja de recolección de resultado de estudios de tamizaje	68

1. Lista de Abreviaturas

ADN: Ácido DesoxirriboNucleico.

APCS: por sus siglas en inglés “Asian Pacific Colorectal Screening”.

CCR: Cáncer Colo-Rectal.

CM: Centímetro.

CMx: CellMax Biomimetic

DL: decilitro.

DE: Desviación Estándar.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

EUA: Estados Unidos de Norte América.

FIT: prueba inmunoquímica fecal (por sus siglas en inglés “Fecal Immunochemical Test”).

G: gramos.

gFOBT: Guayac Fecal Occult Blood Test.

HR: cociente de riesgo (por su siglas en inglés “Hazard Ratio”).

IC: Intervalo de Confianza.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MIN: minutos

MMR: reparación de mal apareamiento de bases (por sus siglas en inglés “Mismatch Repair”).

MSI: inestabilidad microsatélite (por sus siglas en inglés “Microsatelite Instability”).

MM: milímetro.

N= número.

NC: Neoplasia Colo-rectal.

NCA: Neoplasia Colo-rectal Avanzada.

NG: Nanogramos

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: razón de momios (por sus siglas en inglés "Odds Ratio").

P: Significancia Estadística.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés "Polimerase Chain Reaction").

RR: Riesgo Relativo.

RIC: Rango Inter Cuartil.

ROC: Curva ROC o Característica Operativa del Receptor (por sus siglas en inglés Receiver Operating Characteristic).

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.

SOH: Sangre Oculta en Heces.

2. Lista de Cuadros

Cuadro 1. Relación entre histología, grado de displasia e incidencia de carcinoma invasivo por tamaño de adenoma	12
Cuadro 2. Modalidades de tamizaje para CCR.	13
Cuadro 3. Resultados principales de la cohorte del Estudio Nacional de Pólipos.	16
Cuadro 4. Incidencia de CCR en pacientes sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia según resultados de dos cohortes (“Nurses Health Study” y “Health Professionals”) en Estados Unidos de América.	17
Cuadro 5. Mortalidad por CCR en pacientes sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia según resultados de dos cohortes (“Nurses Health Study” y “Health Professionals”) en Estados Unidos de América.	17
Cuadro 6. Ensayos clínicos que evalúan el papel de las pruebas basadas en Guayaco de sangre oculta en heces	19
Cuadro 7. Pruebas que utilizan tecnologías genómicas como tamizaje para CCR	21
Cuadro 8. Barreras y facilitadores para tamizaje de CCR identificados en la Ciudad de México	25
Cuadro 9. Puntaje APCS.	32
Cuadro 10. Definiciones de neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada, adenomas de bajo y alto riesgo utilizadas en colonoscopia de tamizaje	32
Cuadro 11. Características basales de la población incluida	35
Cuadro 12. Clasificación de los pólipos analizados histopatológicamente	38
Cuadro 13. Prevalencia de neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada por categoría de riesgo de acuerdo con la calculadora APCS	39
Cuadro 14. Pruebas de exactitud diagnóstica de la calculadora APCS para neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada	39
Cuadro 15. Prevalencia de adenomas de bajo riesgo y de alto riesgo, por categoría de riesgo de acuerdo con la calculadora APCS	40
Cuadro 16. Motivos de rechazo a participar en el estudio divididos por grupos y en el total de la población	43
Cuadro 17. Momentos en los que los individuos del grupo 2 “rechazo tras evaluación” dejaron de participar en el estudio	44

Cuadro 18. Factores de riesgo para cáncer colo-rectal y su asociación con neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada y adenomas de alto riesgo 45

Cuadro 19. Características de las colonoscopias realizadas 58

Cuadro 20. Características generales de los pólipos identificados durante la colonoscopia de tamizaje 59

3. Lista de Figuras

Figura 1. Tendencias de mortalidad para cáncer colo-rectal, en México, por sexo, en el periodo 1998-2018	10
Figura 2. Secuencia de evolución adenoma – carcinoma de colon	11
Figura 3. Curva que muestra la comparación de la mortalidad acumulada por CCR en la población general y en las cohortes con y sin adenomas del Estudio Nacional de Pólipos	17
Figura 4. Diseño general del estudio fase uno del protocolo (jul 2019 a marzo 2020	30
Figura 5. Diseño general del estudio fase dos del protocolo (Nov 2021 a marzo 2023)	30
Figura 6. Cuotas de pacientes según pirámide poblacional mexicana INEGI 2018	30
Figura 7. Cálculo del tamaño de la muestra para una diferencia de proporciones de 11.6% en hallazgo de neoplasia colo-rectal en colonoscopia de escrutinio entre el grupo de riesgo moderado y el de alto riesgo de acuerdo a la calculadora de APCS	33
Figura 8. Flujograma de inclusión	34
Figura 9. Reclutamiento de participantes por cuotas de edad y género	35
Figura 10. Proporción de pacientes por categoría de riesgo estratificadas según la calculadora APCS	37
Figura 11. Hallazgos en colonoscopia de tamizaje	37
Figura 12. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Neoplasia Colo-Rectal	41
Figura 13. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Neoplasia Colo-Rectal Avanzada	41
Figura 14. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Adenomas de Bajo Riesgo	42
Figura 15. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Adenomas de Alto Riesgo	42

4. Resumen

Introducción: el cáncer colo-rectal (CCR) es una enfermedad prevenible y con posibilidad de detección oportuna. Los programas de tamizaje en países de alta incidencia han disminuido su incidencia y mortalidad y se considera una estrategia costo efectiva. Una barrera para establecer un programa de tamizaje en un país de incidencia intermedia y recursos limitados es la costo-efectividad. Datos retrospectivos en México estimaron una prevalencia de Neoplasia Colo-Rectal Avanzada (NCA) de 2.9%, mientras en EUA se reporta de 7.6%. El número de colonoscopias para detectar una NCA se estima en 34 para México y 13 para EUA, lo que sugiere que la costo-efectividad de la colonoscopia de escrutinio podría ser 3 veces menor en nuestro país. Una alternativa sería ofrecer tamizaje basado en riesgo. Existen calculadoras para predecir el riesgo de NCA, sin embargo, ninguna ha sido desarrollada y validada en población mexicana.

Objetivo: validar de forma prospectiva la calculadora APCS (Asian Pacific Colorectal Screening) para la estratificación de riesgo de Neoplasia Colo-rectal (NC) y NCA en colonoscopia de escrutinio en una población mexicana y su correlación con el resultado de la prueba inmunoquímica fecal (FIT).

Métodos: estudio transversal de pacientes elegibles para tamizaje de CCR. A todos se les aplicó un cuestionario de factores de riesgo y se practicaron prueba inmunológica fecal (FIT) y colonoscopia. Se estimó el riesgo de NCA en colonoscopia de tamizaje de acuerdo con la calculadora APCS.

Resultados: se incluyeron a 160, 53.8% (n=86) mujeres, con una mediana de edad de 58.9 años (RIC 53-64), 21.3% (n=34) reportaron antecedente familiar de CCR de primer grado, 48.8% (n=78) tabaquismo, 31.9% (n=51) hipertensión arterial sistémica, 23.8% (n=38) diabetes mellitus tipo 2, 45% (n=72) sobrepeso y 19.4% (n=54) obesidad. Utilizando la calculadora APCS, estratificamos a 66% (n=106) de la población como riesgo intermedio, y a 33.8% (n=54) como riesgo alto. Hasta el 3 de marzo de 2023 se realizaron 160 pruebas FIT, y 160 colonoscopias de tamizaje. Por colonoscopia se identificaron pólipos en 41.8% (n=64) de la población, y pólipos de tipo adenoma en 23.7% (n=38). De los pólipos de tipo adenoma, 8.8% (n=14) se clasificaron de alto riesgo, y 15% (n=24) de bajo riesgo. Se encontró NC en 25% (n=40) de la población, y NCA en 3.8% (n=6). No se identificó ningún caso de adenocarcinoma.

De acuerdo con la estratificación de la población utilizando la calculadora APCS, encontramos una prevalencia de NC en 42.6% de la población de alto riesgo, y de 16% en la población de riesgo intermedio, diferencia de 26.6%, $p < 0.001$. Para el evento de NCA, su prevalencia en la categoría de alto riesgo fue de 5.6%, mientras que en la de riesgo intermedio fue de 2.8%, diferencia de 2.6%, $p = 0.41$. Por otro lado, para la prueba FIT, utilizando el punto de corte pre-especificado por el fabricante, solo dos pruebas fueron positivas. Finalmente, identificamos como las principales causas de rechazo a colonoscopia de tamizaje la falta de interés, miedo, y falta de tiempo.

Conclusiones: en nuestra población, la prevalencia de NCA en colonoscopia de tamizaje fue menor a la reportada en países con alta incidencia de CCR. La calculadora APCS estratificó a nuestra población de acuerdo con su riesgo de identificar NC o NCA en una colonoscopia de tamizaje. La prevalencia de NC y NCA fueron mayores en la población de alto riesgo, comparada con la de riesgo intermedio.

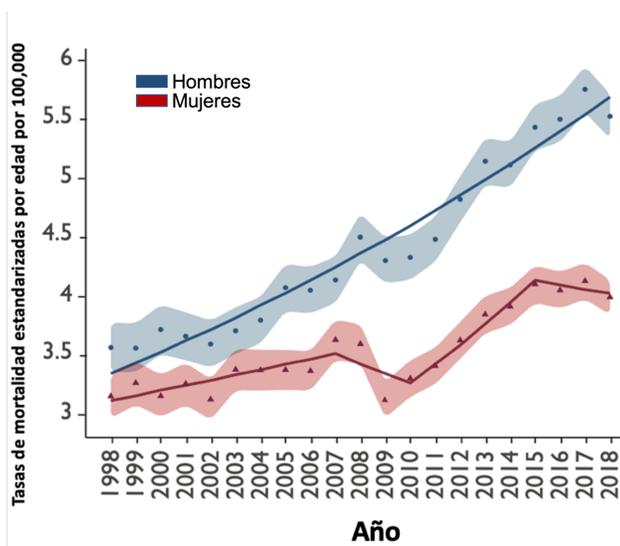
5. Marco teórico

5.1 Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer colo-rectal (CCR) ocupa el 3er lugar en incidencia con 1,800, 977 nuevos casos y el 3er lugar como causa de muerte por cáncer con 861,663 muertes. Su incidencia es variable y se reconocen países de alta y baja incidencia (Ej. EUA vs México, tasa de incidencia en hombres de 28.8 vs 12.5/ 100 000 habitantes, en mujeres 22.5 vs 10/100 000 habitantes). A pesar de que México se considera un país de incidencia intermedia, según GLOBOCAN 2020 el CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer ¹. Para 2018 la incidencia se incrementó en casi 70% (de 8,651 casos nuevos en 2012 a 14,589 en 2018) y la mortalidad en 50% con respecto al 2012 (de 4,692 muertes en 2012 a 7,025 muertes en 2018) ². En 2021, Espinosa-Tamez et al reportaron un incremento en la tasa de mortalidad estandarizada por edad para CCR en ambos sexos de un 3.4/100,000 habitantes en 1998, a un 4.6 para 2018. Además, en el periodo completo de 1998 a 2018, las tasas de mortalidad por CCR para mujeres incrementaron 1.3% anualmente, y en los hombres 2.7%, figura 1 ³.

Por otro lado, según datos de GLOBOCAN, la incidencia y mortalidad por CCR disminuyó a nivel mundial, descenso que se observó principalmente en los países desarrollados y probablemente se debe a las políticas de tamizaje de CCR implementadas en esos sitios ^{4,5}.

Figura 1. Tendencias de mortalidad en cáncer colo-rectal, por sexo, en México, periodo 1998-2018



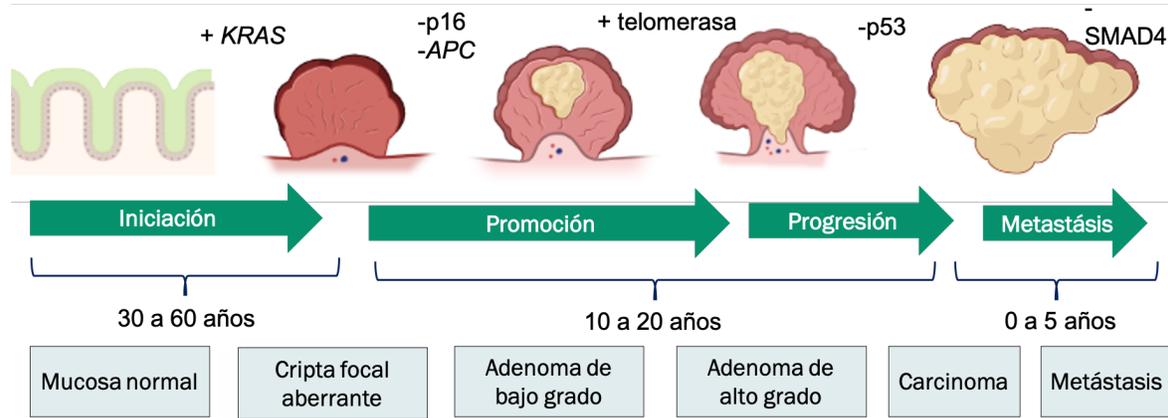
Fuente: tomada y modificada de "National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018" de Espinosa-Tamez, P. et al. *Salud Publica*. 2021. Ref³

5.2 Carcinogénesis del cáncer colo-rectal

Basados en evidencia de estudios epidemiológicos y patológicos, más del 95% de los CCR esporádicos se desarrollan de un adenoma benigno. La identificación de anomalías genéticas que se tienden a acumular escalonadamente ha permitido diseñar un modelo para explicar la

secuencia adenoma-carcinoma. El tiempo que se requiere para el desarrollo de carcinoma a partir de un adenoma se ha estimado entre 5 y 10 años (Figura 1) ⁶.

Figura 2. Secuencia de evolución adenoma – carcinoma de colon



Fuente: modificada de "Molecular Basis of Colorectal Cancer" de Markowitz, S. et al. N Engl J Med. 2009. Ref ⁶

La carcinogénesis del colon se considera en dos fases: (1) La formación del adenoma conocida como la iniciación del tumor, y (2) la progresión del adenoma a carcinoma, llamada progresión del tumor ⁷. Se considera que la mayoría de los adenomas se desarrollan a partir de la pérdida inicial de la función del gen APC (por sus siglas en inglés Adenomatous Polyposis Coli), otro cambio molecular mayor involucra la mutación de los genes del sistema de reparación de mal apareamiento de bases del ADN (MMR, por sus siglas en inglés Mismatch Repair) lo que resulta en un fenotipo molecular conocido como inestabilidad microsatélite (MSI, por sus siglas en inglés Microsatellite Instability), encontrado en el 15% de los CCRs esporádicos ⁶.

La OMS clasifica a los adenomas en tubulares, vellosos y túbulo-velloso en base a sus características histológicas. El 87% son adenomas tubulares, 8% túbulo-vellosos y 5% vellosos. Adicionalmente, solo el 5% de los adenomas se encuentran en riesgo de volverse malignos ⁸.

Las tres principales características que se correlacionan con potencial maligno son: (1) tamaño, (2) tipo histológico y (3) grado de displasia. Estas tres características son interdependientes, por lo que es difícil asignar el rol pre-maligno primario a cada una de las lesiones (Cuadro 1). La probabilidad de displasia de alto grado y transformación a carcinoma se incrementa con el tamaño del pólipo, especialmente si son > 1cm, tienen componente velloso, se trata de varios pólipos o la edad de diagnóstico es > 60 años ⁹.

Cuadro 1. Relación entre histología, grado de displasia e incidencia de carcinoma invasivo por tamaño de adenoma

Tamaño de adenoma (cm)	Histología (% con carcinoma invasor)			Grado de displasia (% con carcinoma invasor)		
	Tubular	Tubulovelloso	Velloso	Leve	Moderada	Severa
<1	1	4	10	0.3	2	27
1-2	10	7	10	3	14	24
>2	35	46	53	42	50	48

Fuente: "Malignant colorectal polyps" de Bujanda et al. WJG. 2010. Ref⁹

5.3 Tamizaje de cáncer colo-rectal

La prevención del cáncer puede ser categorizada como primaria o secundaria. La prevención primaria se refiere a la identificación genética, biológica y de los factores ambientales relacionados con el desarrollo de la enfermedad. La prevención secundaria, se enfoca a identificar una lesión preneoplásica existente o una lesión neoplásica temprana para ser tratada de manera oportuna ¹⁰.

El CCR tiene varias propiedades que lo hacen ideal para la prevención secundaria y detección de lesiones tempranas mediante el tamizaje de pacientes asintomáticos ^{7,11}. El CCR tiene un estadio temprano reconocible y una historia natural definida, el tiempo necesario para que un CCR temprano se transforme en una lesión avanzada asintomática es entre 2 a 3 años y la supervivencia del CCR está directamente relacionada con el estadio de la enfermedad, por lo que un CCR temprano tiene un excelente pronóstico ^{6,7}. La reducción de la mortalidad secundaria a una estrategia de tamizaje es atribuible tanto a la detección de lesiones pre-malignas como a lesiones invasoras tempranas ^{9,12}.

Existe una amplia variedad de pruebas para tamizaje de cáncer de colon: (1) Estudios estructurales: que nos permiten la inspección visual, Ej. colonoscopia y sigmoidoscopia. (2) Estudios de imagen: Ej. colonografía por tomografía computarizada, cápsula endoscópica, enema de bario con doble contraste. (3) Estudios para detectar sangre oculta y ADN en heces: Ej. FIT (Fecal Inmunochemical Test), gFOBT (guayac Fecal Occult Blood Test), ADN (Ácido Desoxirribonucleico) en heces ¹³. Una diferencia fundamental entre las diversas opciones consiste en que la prueba de sangre oculta en heces (SOH) detecta primordialmente cáncer y los estudios estructurales pueden adicionalmente identificar lesiones pre-malignas. (4) Estudios en sangre: Ej. Búsqueda de ADN libre en sangre. Mas recientemente se han desarrollado exámenes en sangre para detectar a células epiteliales circulantes y ADN libre de mutaciones somáticas en células circulares (CMx Test) que reportan una sensibilidad de 100% y especificidad de 89% para la detección de NCA¹⁴. En el Simposio de Oncología Gastrointestinal de ASCO 2023 fueron presentados los resultados de un nuevo estudio en el que se utilizó el mismo test CMx en una cohorte de 1,038 participantes. Se encontró una sensibilidad de 92.1 para la detección de CCR y de 54.5% para adenomas avanzados, con una especificidad de 91% ¹⁵. La sensibilidad de algunas modalidades de tamizaje para CCR se muestran en la tabla 2 ^{11,16,17}.

Cuadro 2. Modalidades de tamizaje para CCR

Tipo de estudio	Estudio	Sensibilidad para CCR	Sensibilidad para etapa pre-clínica
Estructural			
	Colonoscopia	75-93%	76-94%
Heces			
Sangre oculta	gFOBT	62-79%	2-10%
	FIT	73-88%	23.8%
ADN	ADN en heces + FIT	92%	42%
Sangre periférica			
	CMx	87%	77%

Abreviaturas: CCR: cáncer colo-rectal, CMx: CellMax Biomimetic platform to detect and enumerate circulating tumor cells. TgFOBT: Guayac Fecal Occult Blood Test, FIT: Fechal Inmunochemical Test, ADN: ácido desoxirribunucleico. Refs: ^{11,16,17}

5.4 Recomendaciones nacionales e internacionales de tamizaje para cáncer colo-rectal

Diferentes sociedades médicas han emitido recomendaciones de tamizaje para CCR que se encuentran disponibles en guías de práctica clínica, destacan las siguientes:

- 1) **Guía de Práctica Clínica para la Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colon y Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS):** Publicadas en 2010, recomiendan el tamizaje para CCR a partir de los 50 años. Dividen a la población en riesgos bajo, moderado y alto. Se define población de bajo riesgo a los individuos sin factores de riesgo para CCR y con edad > 50 años. Los factores de riesgo reconocidos son: individuos con historia familiar positiva de CCR de primer grado, individuos con historia familiar o personal de sospecha de cáncer hereditario o con síndrome de cáncer hereditario confirmado, antecedente de cáncer extracolónico. Se define riesgo moderado a la población con antecedente de pólipos adenomatosos o hamartomatosos (exceptuando pólipos hiperplásicos), o con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal con diez o más años de evolución. Riesgo alto se define como los pacientes que cumplen con los factores de riesgo descritos antes, exceptuando los que definen al riesgo moderado. Para las personas de riesgo bajo recomiendan: prueba de búsqueda de sangre oculta en heces basada en Guayaco cada año, o basada en inmunoquímica fecal también cada año. Para la población asintomática de riesgo moderado y alto: 1) Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años. 2) Colon por enema con doble contraste cada 5 años. 3) Colonografía por tomografía computada, individualizar su uso e intervalo. 4) Colonoscopia cada 10 años. Todo estudio de heces positivo deberá seguirse de una colonoscopia en tiempo y forma ¹⁸.
- 2) **Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO):** Publicadas en 2019, recomiendan clasificar a cada uno de los pacientes en uno de los siguientes grados basado en factores de riesgo: promedio, intermedio y alto. Citan a las guías de manejo endoscópico de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal para definir el riesgo: riesgo promedio: individuos

mayores de 50 años asintomáticos y sin antecedentes de riesgo para CCR. Riesgo intermedio: individuos con antecedentes familiares o personales de CCR o pólipos colónicos. Riesgo alto: individuos con síndromes hereditarios como Poliposis Adenomatosa Familiar, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Síndrome de Lynch. Recomienda que el método de tamizaje se plantee basado en el riesgo. Para riesgo promedio iniciar tamizaje a los 50 años. En riesgo intermedio / alto iniciar a los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar con antecedente de CCR, cualquiera que sea primero. Recomiendan combinar la detección de sangre oculta en heces de manera anual y colonoscopia cada 10 años en caso de sangre oculta en heces positiva ¹⁹.

- 3) **Sociedad American de Cáncer (ACA, de sus siglas en inglés American Cancer Society):** Su última actualización se realizó en 2018. A partir de este año, la ACA recomienda iniciar el tamizaje para CCR a los 45 años en personas de riesgo estándar. Se define riesgo estándar como: personas sin historia de pólipos adenomatosos o CCR, sin riesgo incrementado de CCR debido a historia familiar de CCR, confirmación o sospecha de CCR hereditario (como síndrome de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch), con historia personal de radiación abdominal o pélvica, o con historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal. La recomendación de iniciar el tamizaje de CCR a los 45 años se basó en modelaje de riesgo y en la evidencia reciente de un incremento en la incidencia de CCR en personas jóvenes. Con la capacidad endoscópica de los EUA, sus análisis demostraron un balance favorable al iniciar el tamizaje a una edad más temprana, con la expectativa de reducir la mortalidad e incidencia por CCR ¹⁷. Por otro lado, recomiendan continuar el tamizaje hasta los 75 años en personas que mantienen buena calidad de vida y una expectativa de vida de al menos 10 años. Entre los 76 y los 85 años el tamizaje para CCR se recomienda de acuerdo con las preferencias del paciente, su expectativa de vida, su estado de salud, y los resultados de sus estudios de tamizaje previos. Las opciones de tamizaje para CCR recomendadas por la ACA incluyen realizar alguna de las siguientes: 1) Pruebas basadas en heces: Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT, por sus siglas en inglés Fecal Immunochemical Test); Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, anual; prueba de búsqueda de ADN en heces cada 3 años. 2) Exámenes estructurales: Colonoscopia cada 10 años; Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años; Colonografía por tomografía computada cada 5 años. Todo estudio de heces positivo deberá seguirse de una colonoscopia en tiempo y forma ²⁰.
- 4) **Recomendaciones del Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de EUA (USPSTF, de sus siglas en inglés The US Preventive Services Task Force):** Su última actualización se realizó en 2021. A partir de este año, con un *grado de evidencia A* la USPSTF recomienda el tamizaje para CCR entre los 50 años y los 75 años. Con un *nivel de evidencia B* iniciar el tamizaje a los 45 años. Mientras con un *nivel de evidencia C*, para adultos de entre 76 y 85 años, realizar tamizaje de manera selectiva, considerando el estado de salud global del paciente, historia de tamizaje previo, y preferencias del paciente. Estas recomendaciones aplican para adultos sin signos o síntomas de CCR con riesgo estándar, utilizando la misma definición que utiliza la Sociedad Americana de Cáncer. Las opciones de tamizaje para CCR recomendadas por la USPSTF incluyen alguna de las siguientes: 1) Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT). 2) Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, anual. 3) Prueba de búsqueda de ADN en heces cada 1 a 3 años. 4) Colonoscopia cada 10 años. 5) Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años. 6) Sigmoidoscopia Flexible cada 10 años + Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) anual. 7) Colonografía por tomografía computada cada 5 años. Todo estudio de heces positivo deberá seguirse de una colonoscopia en tiempo y forma ¹¹.

- 5) **Guía estratificada por recursos para la detección temprana del CCR de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO, por sus siglas en inglés American Society of Clinical Oncology):** La ASCO elaboró una guía estratificada por recursos que fue publicada en 2019. ASCO recomienda realizar tamizaje para CCR entre los 50 y 75 años en personas asintomáticas, sin historia familiar de CCR, de riesgo estándar que se encuentren en lugares de alta incidencia para CCR. La estratificación de recursos se dividió en cuatro escenarios: recursos básicos, limitados, potenciados y máximos. Las recomendaciones de acuerdo con cada escenario son:
- A. Recursos básicos:** 1) Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, cada uno a dos años si los recursos lo permiten; O, 2) Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT) cada uno a dos años si los recursos lo permiten.
 - B. Recursos limitados:** 1) Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, anual; O, 2) Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT) anual; O, 3) Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años; O, 4) Sigmoidoscopia Flexible cada 10 años + Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) anual; O, 5) Colonoscopia cada 10 años.
 - C. Recursos potenciados:** 1) Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, anual; O, 2) Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT) anual; O, 3) Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años; O, 4) Sigmoidoscopia Flexible cada 10 años + Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) anual; O, 5) Colonoscopia cada 10 años.
 - D. Recursos máximos:** 1) Prueba de Sangre Oculta en Heces basada en el método de Guayaco, de alta sensibilidad, anual; O, 2) Prueba de Inmunoquímica Fecal anual (FIT) anual; O, 3) Sigmoidoscopia Flexible cada 5 años; O, 4) Sigmoidoscopia Flexible cada 10 años + Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) anual; O, 5) Colonoscopia cada 10 años; O, 6) Prueba de búsqueda de ADN en heces cada 1 a 3 años; O, 7) Colonografía por tomografía computada cada 5 años.

En caso de que un paciente se presente con una prueba de heces positiva, se recomienda:

- A. Recursos básicos/limitados:** referir al paciente como primera opción a colonoscopia; como segunda opción a sigmoidoscopia; si ninguna de las anteriores se encuentra disponible, se sugiere referir para realizar un enema de bario con doble contraste. En caso de que el enema sea positivo, se sugiere referir a colonoscopia, si esta no se encuentra disponible, referir directo a cirugía.
- B. Recursos potenciados/máximos:** referir al paciente a colonoscopia. ¹⁶

Como puede leerse, cada guía plantea distintas estrategias y tiempos para recomendar tamizaje de CCR. Algunas incluso emiten recomendaciones estratificadas por recursos. En general, todas recomiendan iniciar el tamizaje entre los 45 y 50 años, terminar a los 75 años siempre y cuando la expectativa de vida sea mayor de 10 años. Las pruebas recomendadas son estructurales o en heces.

5.5 Estudios estructurales

La colonoscopia se ha utilizado como el estándar de oro para evaluar otras pruebas de escrutinio en relación con sensibilidad y especificidad, por lo que es difícil demostrar su propia sensibilidad y especificidad ¹³. No obstante, como principio fundamental un programa de escrutinio debe impactar positivamente en la mortalidad y morbilidad de la enfermedad que está siendo estudiada ⁴.

La primera evidencia publicada de las cohortes de adenomas viene del Estudio Nacional de Pólipos (en inglés National Polyp Study) publicado en 1993; se evaluaron 1,418 pacientes a los que se les practicó colonoscopia completa. Los pólipos identificados fueron resecados. Los pacientes fueron seguidos con colonoscopia en diferentes periodos (años 1, 3 y 6 vs años 3 y 6). La tasa de incidencia de CCR fue comparada con la de 3 grupos de referencia: en dos de ellas no se realizó polipectomía, otra fue tomada del registro poblacional de EUA (Estados Unidos de Norte América) SEER (por sus siglas en inglés Surveillance, Epidemiology, and End Results), los resultados se muestran en el Cuadro 3 ^{21,22}.

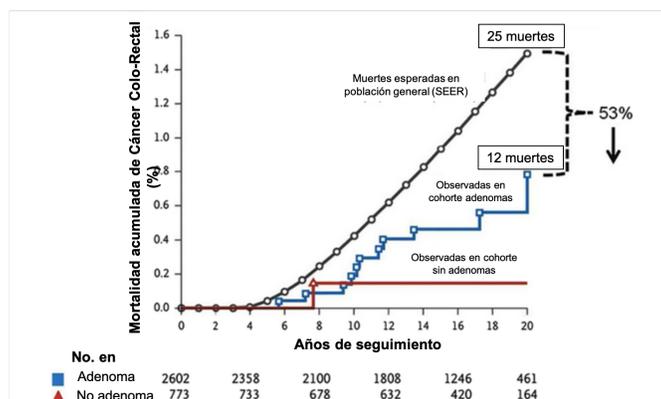
Cuadro 3. Resultados principales de la cohorte del Estudio Nacional de Pólipos

Grupo Referencia	No. de pacientes	Estudio Nacional de Pólipos			
		No. casos esperados	Tasa de incidencia	% reducción de incidencia	Valor de p
Mayo Clinic	226	48.3	0.10	90	0.001
St Mark's	1618	43.3	0.12	88	0.001
SEER	10% población EUA	20.7	0.24	76	0.001

Fuente: "Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths" de Zauber, et al. *N Engl J Med*. 2012. Ref²² Abreviaturas: SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results. EUA: Estados Unidos de América.

En 2012 Zauber, evaluó el efecto a largo plazo de la polipectomía en un estudio de mortalidad por cáncer colorrectal. Se incluyeron 2,602 pacientes entre 1980-1990 referidos para colonoscopia y quienes se encontraron pólipos (adenomas y no adenomas). El Índice Nacional de Muerte (en inglés National Death Index) se utilizó para identificar muerte o causa de muerte; el seguimiento fue hasta por 23 años. La mortalidad asociada a CCR en pacientes en los que se detectaron y removieron adenomas fue comparado con la mortalidad esperada en la población general estimada por el SEER y con la mortalidad por CCR en pacientes sin presencia de pólipos adenomatosos. Después de una media de seguimiento de 15.8 años, de un total de 2,062 pacientes con adenomas, 1,246 murieron por causas distintas a CCR, y solo 12 por cáncer de colon (Figura 3). Dada la expectativa de muertes estimada en la población general de 25.4, la tasa de mortalidad estandarizada fue de 0.47 (IC 95% 0.26-0.80) con colonoscopia, lo que sugiere una reducción de 53% en mortalidad. La mortalidad por cáncer colorrectal fue similar en pacientes con adenomas y en aquellos sin adenomas durante los primeros 10 años post polipectomía (RR, 1.2; IC 95% 0.1-10.6) ²². La mortalidad por CCR se reduce en un 53% al remover los adenomas (línea azul) comparado con la población en general a la que no se realiza escrutinio (línea negra) ^{22,23}.

Figura 3. Curva que muestra la comparación de la mortalidad acumulada por CCR en la población general y en las cohortes con y sin adenomas del Estudio Nacional de Pólipos



Fuente: "Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths" de Zuaber, et al. *N Engl J Med.* 2012. Ref²²

En 2013 Nishihara et al evaluaron la utilidad como método de tamizaje de endoscopia baja (sigmoidoscopia/colonoscopia). Analizaron 88,902 pacientes pertenecientes a dos cohortes en EUA (la cohorte "Nurses Health Study" y la "Health Professionals") que siguieron durante 22 años. En este periodo se documentaron 1,815 casos de CCR y 474 muertes asociadas. La incidencia de CCR en paciente sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia de ambas cohortes se muestran en el cuadro 4, y la mortalidad en el cuadro 5²⁴.

Cuadro 4. Incidencia de CCR en pacientes sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia según resultados de dos cohortes ("Nurses Health Study" y "Health Professionals") en Estados Unidos de América

Variable	Sin endoscopia inferior	Polipectomía	Colonoscopia negativa
Personas-año	980,154	72,375	304,774
Casos CCR	1164	82	221
HR (IC 95%)	1	0.6 (0.47-0.76)	0.44 (0.37-0.51)

Fuente: "Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy" de Nishihara et al. *N Engl J Med.* 2013. Abreviaturas: CCR: cancer colo-rectal. HR: Hazard Ratio. Ref²⁴

Cuadro 5. Mortalidad por CCR en pacientes sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia según resultados de dos cohortes ("Nurses Health Study" y "Health Professionals") en Estados Unidos de América

Variable	Sin endoscopia inferior	Colonoscopia + polipectomía
Personas-año	1,182,248	357,008
Muertes	349	52
HR (IC 95%)	1	0.32 (0.24-0.44)

Fuente: "Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy" de Nishihara et al. *N Engl J Med.* 2013. Ref²⁴

Abreviaturas: HR: Hazard Ratio.

En un estudio de cohorte Brenner et al, evaluaron el riesgo de CCR después de la detección y resección de un adenoma durante colonoscopia en 2,582 casos de CCR comparado con 1,798 casos controles. La colonoscopia con polipectomía fue asociada con una importante reducción de la razón de riesgo de CCR cuando se realizó en menos de 3 años OR 0.1 (0.1-0.2), entre 6 y 10 años OR 0.4 (0.2-0.8) (13). La protección del riesgo después de una colonoscopia negativa fue evaluado por Brenner y colaboradores en un estudio a largo plazo en 1,945 pacientes con CCR y 2,399 controles en Alemania. Una colonoscopia negativa se asoció con una reducción en el riesgo de CCR con un OR de 0.14 (IC 95%, 0.1-0.2) a 1-2 años, 0.12 (IC 95%, 0.08-0.19) a 3-4 años, 0.26 (IC 95%, 0.18-0.39) entre 5-9 años, 0.28 (IC 95%, 0.17-0.45) a 10-19 años y 0.40 (IC 95%, 0.24-0.66) a 20 años o más^{25,26}.

Baxter y colaboradores diseñaron un estudio de casos y controles utilizando los datos de Medicare en EUA. Ellos identificaron pacientes diagnosticados con CCR (70-89 años), que murieron como resultado del CCR, seleccionaron 3 controles sin cáncer para cada caso. Identificaron 9,458 casos y 27,641 controles. En 11.3% de los casos y 23.7% de los controles fueron sometidos a colonoscopia más de 6 meses previos al diagnóstico de CCR. Comparado con los controles, los casos tuvieron menor probabilidad de ser sometidos a colonoscopia (OR, 0.40; IC 95%, 0.37-0.43)²⁷.

La colonoscopia es un procedimiento invasivo que puede condicionar sangrado, perforación o muerte. Afortunadamente estos eventos adversos son raros. La frecuencia de sangrado posterior a colonoscopia es de 1.64/1000, perforación 0.85/1000 y muerte 0.074/1000 procedimientos²⁸. Otros factores a considerar son la preparación intestinal requerida, complicaciones cardiopulmonares asociadas a la sedación y la tasa de fallos de detección de adenomas que se encuentra entre 6% - 12% y 5% para cáncer²⁸.

Implementar en México un programa de tamizaje basado en colonoscopia podría ser complicado²⁹. Aunque los estudios observacionales muestran que la colonoscopia reduce la incidencia y mortalidad asociada al CCR, la información disponible hasta el momento proviene de países con alta incidencia de cáncer colorrectal, por lo que no podemos afirmar que esta estrategia de tamizaje sea aplicable, con el mismo éxito, en la población mexicana donde la incidencia es baja²¹⁻²⁵. Adicionalmente, implementar un programa de tamizaje basado en endoscopia requiere infraestructura y personal especializado que implica altos costos; otras consideraciones que se deben tomar en cuenta, es la baja tasa de participación de la colonoscopia y los posibles efectos adversos^{28,30}.

La colonoscopia se considera el método ideal para evaluar el rendimiento diagnóstico de otras pruebas de tamizaje³¹. Una estrategia que minimice riesgos y disminuya costos favorece a las pruebas no invasivas sobre las invasivas, en este sentido la detección de SOH es preferida a colonoscopia o sigmoidoscopia^{31,32}.

En colonoscopia se define como neoplasia colo-rectal avanzada (NCA) alguno de los siguientes: (1) adenoma mayor de 1 cm, (2) cualquier adenoma vellosos, túbulo vellosos o con displasia de alto grado y (3) carcinoma³³. La prevalencia de NCA detectada por colonoscopia de escrutinio en una cohorte mexicana de 1,172 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán (INNSZ) fue de 2.9%. En EUA la prevalencia es de 7.6%. El número de colonoscopias a realizar para detectar una NCA se estimó en 34 para México y 13 para EUA; estos datos comparativos sugieren que la costo-efectividad de la colonoscopia de escrutinio podría ser 3 veces menor en nuestro país ³⁴.

El CCR es una enfermedad prevenible y con posibilidad de detección oportuna ^{11,12,16}. Los programas de tamizaje establecidos en países de alta incidencia han logrado disminuir la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad y se considera una estrategia costo efectiva ²¹⁻²⁶. En los países menos desarrollados en donde no existen programas de tamizaje para cáncer CCR, ocurre el mayor número de muertes a pesar de tener el menor número de casos ¹. Se reconoce que una barrera para establecer un programa de tamizaje en un país de baja incidencia y recursos limitados es la costo-efectividad ³⁴.

5.6 Pruebas que detectan sangre oculta en las heces

En tamizaje de CCR, las pruebas que detecten sangre oculta en las heces (SOH) tienen como objetivo reducir la mortalidad por CCR. Ensayos clínicos aleatorios han mostrado que gSOH puede reducir la mortalidad por CCR en 18-33% ³⁵⁻³⁷. Las dos principales pruebas que pueden detectar SOH son:

- a) **Pruebas basadas en guayaco de búsqueda de sangra oculta en heces (gSOH):** Son pruebas ampliamente conocidas y disponibles en el mercado, fáciles de realizar y poco costosas. Para aumentar su sensibilidad se requieren múltiples muestras. Esta prueba detecta SOH basada en la actividad de la peroxidasa de los grupos hem derivados de la hemoglobina. Sin embargo, esta reacción no es específica para sangre humana y puede dar falsos – positivos que deriven en colonoscopias innecesarias al detectar sangre derivada de carne de animales y peroxididas derivadas de vegetales crudos. Además, su sensibilidad no es alta por lo que también se pueden presentar falsos negativos ³⁸. Rabeneck et al encontró que al repetir la prueba de gSOH de forma anual a bienal se alcanza una sensibilidad para CCR de 51 a 100%, especificidad de 90 a 97%, y un valor predictivo positivo de 2.4% a 17%. Las pruebas gSOH han sido las utilizadas más ampliamente en programas de tamizaje poblacionales. Aunque se ha observado que el tamizaje para CCR con gSOH puede reducir la mortalidad por CCR, la información sobre su eficacia como método de tamizaje es controversial. En el cuadro 6 se muestran los resultados de algunos ensayos clínicos en los que se evaluó el papel del gSOH para reducir la mortalidad por CCR ^{39,40}.

Cuadro 6. Ensayos clínicos que evalúan el papel de las pruebas basadas en Guayaco de sangre oculta en heces

Autor	Ensayos incluidos	Reducción en mortalidad por CCR	Reducción en mortalidad por cualquier causa
Hewitson et al ⁴⁰	4 ensayos aleatorios	RR 0.84 (IC 95% 0.78-0.92)	RR 1.00 (IC 95% 0.99-1.02)
Mandel et al ³⁹	Ensayo Minnesota, n=46,551	RR 0.75 (IC 95% 0.66-0.84)	NR

Ref: ^{39, 40}

En el ensayo Minnesota por Mandel et al se encontró también que la tasa de mortalidad anual acumulada por CCR fue menor en el grupo tamizado de forma anual (5.88/1000) versus en el tamizado de forma bienal (8.33/1000). EL RR de mortalidad por CCR fue menor a 1 en el grupo tamizado de forma anual (RR 0.67, IC 95% 0.50-0.87), pero no en el grupo tamizado cada 2 años (RR 0.94, IC 95% 0.68-1.31). Además, la re-hidratación de las muestras fecales también demostró aumentar los resultados positivos de 2.4 a 9.8%³⁹.

b) **FIT (Por sus siglas en inglés Fecal Immunochemical Test):** Desde su invención en la década de los 80's, se han desarrollado aproximadamente 12 diferentes pruebas con diferentes metodologías⁴¹. Aunque esta metodología es ampliamente conocida en el mundo, en México existen pocos centros en los que la metodología de la prueba se encuentra validada. No fue hasta el año 2015 que llegó a México la prueba de alta sensibilidad cuantitativa, siendo el Laboratorio Central del INCMNSZ el primero en implementarla como proceso de rutina.⁴² Esta prueba se basa en la detección del componente globina de la hemoglobina humana o sus productos de degradación a través de anticuerpos. La unión anticuerpo – globina se puede medir por diferentes técnicas, ya sean cualitativas, o cuantitativas. Las pruebas cuantitativas son las de elección para tamizaje poblacional de CCR por múltiples motivos. 1) Al detectar la hemoglobina humana, la dieta o el consumo de productos como vitamina C o aspirina, no interfieren con su medición, evitando así los falsos positivos. 2) Se realizan mediciones automatizadas utilizando sistemas analíticos de alto rendimiento, y que permiten seleccionar el punto de corte óptimo de hemoglobina fecal por encima del cual el riesgo de CCR es mayor y amerite una colonoscopia. 3) En los programas poblacionales de tamizaje de CCR, el FIT cuantitativo puede permitir seleccionar un punto de corte que permita un balance entre sensibilidad/especificidad, para asegurar tasas de referencia a colonoscopia de acuerdo con los recursos disponibles de la región (capacidad colonoscópica). 4) Se pueden detectar niveles de sangrado menores a los detectados con gSOH, y así, posiblemente cánceres en etapas más tempranas, y adenomas avanzados⁴³. Se ha reportado que las pruebas FITs son más sensibles para detectar CCR y adenomas que las pruebas gSOH. Sin embargo, solo un estudio ha comparado de forma aleatoria FIT versus gSOH. Van Rossum et al reportaron que la tasa de positividad para gSOH fue de 2.4%, mientras que para FIT fue de 5.5%, con una diferencia de 3.1% ($p < 0.01$). Las diferencias en el valor predictivo positivo para cáncer y adenomas fueron de 2.1 y 3.6%, respectivamente; mientras que para especificidad de 2.3% y -1.3%, para cáncer y adenomas, respectivamente, a favor de FIT⁴⁴. Por otro lado, en una revisión sistemática reciente en la que se analizaron 12 diferentes tipos de FITs, se encontró que con la metodología FIT más comúnmente usada, con una sola muestra fecal, se alcanzó una sensibilidad de 73-83%, y especificidad de 90-96% para detectar CCR⁴⁵. Debido a que incluso los adenomas pequeños podrían presentar sangrado, este puede ser detectado por las pruebas de SOH. Sin embargo, un reporte previo mostró que gSOH puede detectar adenomas pequeños solo por serendipia⁴⁶. Por su parte, la prueba FIT tiene la capacidad detectar sangrados más pequeños. Morikawa et al encontraron una sensibilidad de FIT para adenomas ≤ 9 mm de 7%, con una tasa de falsos positivos de 4.5%. Interesantemente, la sensibilidad del FIT para adenomas ≤ 9 mm se incrementó con la edad, de 5.9% en menores de 50 años, a 6.9% en personas entre los 50 y 59 años, y 9.7% en mayores de 60 años ($p = 0.003$). De forma inversa, la sensibilidad del FIT para detectar adenomas ≥ 10 mm disminuyó con la edad de 25.3% en < 50 años, a 22.9% en personas entre los 50 y 59 años, y 19.7% en personas > 60 años ($p = 0.22$)⁴⁷.

5.7 Pruebas basadas en genómica como tamizaje para CCR

Una de las primeras pruebas desarrolladas basadas en genómica fue la búsqueda de ADN mutado en heces. En 2014, Imperiale et al publicaron los resultados de un estudio en el que se comparó la prueba FIT con una prueba de búsqueda de ADN multiblanco en heces. El panel incluyó 21 mutaciones en diferentes genes de proteínas tumorales, así como la detección de marcadores microsatélite, como KRAS, NDRG4, metilación de BMP3, b-actina, más un inmunoensayo de hemoglobina. Los autores encontraron 0.7% de CCR y 7.6% de lesiones precancerosas avanzadas (incluyendo adenoma avanzado o pólipo serrado ≥ 1 cm) en la colonoscopia. La sensibilidad de la prueba de ADN multiblanco en heces para detectar CCR fue de 92.3%, y de 73.8% con FIT, diferencia de 18.5%, $p=0.002$. Por su parte, la sensibilidad para detectar lesiones precancerosas avanzadas fue de 42.4% con la prueba de ADN multiblanco en heces, y de 23.8% con FIT, diferencia de 18.6%, $p<0.001$. La especificidad con la prueba de ADN multiblanco en heces y de FIT fueron de 86.4% y 94.9%, $p<0.001$, respectivamente, entre los participantes con hallazgos negativos o en los que no se encontraron lesiones avanzadas. El número necesario de personas que requieren ser tamizadas para encontrar un caso de CCR fue de 1/154 con colonoscopia, 1/166 con ADN multiblanco en heces, y de 1/208 con FIT. Los autores concluyeron que el panel de ADN multiblanco en heces mostró una mayor sensibilidad que la prueba FIT, sin comprometer la especificidad ⁴⁸. Sin embargo, como crítica al estudio, se realizó una única prueba FIT, en un único momento. Esta prueba ya se encuentra disponible en el mercado de EUA (Cologuard[®]) sin embargo no se encuentra disponible en México.

En años recientes se ha estudiado también la utilidad de la biopsia líquida en el tamizaje de CCR. Esta prueba se basa en la búsqueda de trazas de ADN tumoral circulante (ctDNA por sus siglas en inglés circulating tumoral DNA) y células tumorales circulantes (CTC) en los fluidos del cuerpo. Los ensayos moleculares de búsqueda de ctADN o CTC se basan en la evaluación de modificaciones genéticas, epigenéticas o ambas ⁴⁹. Mutaciones en los genes KRAS, BRAF, APC y TP53 se detectan en un alto porcentaje de pacientes con CCR, y se buscan en el ctADN y CTC de las biopsias líquidas. Se ha observado que la concordancia entre tejido tumoral y ctADN plasmático alcanza una concordancia de hasta 100% ⁵⁰.

En el cuadro 7 se muestra un resumen de algunas de las pruebas disponibles en la actualidad en las que se utilizan tecnologías de genómica como estrategias de tamizaje para CCR ^{48,51-53}.

Cuadro 7. Pruebas que utilizan tecnologías genómicas como tamizaje para CCR

Prueba	Fluido corporal	Herramienta utilizada	Sensibilidad	Especificidad
Epi pro Colon test [®] (mSEPT9) ^{51,52}	Sangre	ctADN plasmático, amplificación de fragmentos de ADN metilados por PCR	73-77% para CCR	94% para CCR
Colosure ^{®53}	Heces	Busqueda de metilación de Vimentina	72-83% para CCR y lesiones pre-malignas	53-86% para CCR y lesiones pre-malignas
Cologuard ^{®48}	Heces	ADN en heces	92% para CCR 42% para lesiones pre-malignas	86.4%

Ref: ^{48, 51,52, 53}

5.8 Colonoscopia versus FIT

Como ya se mencionó antes, la colonoscopia es considerada el estándar de oro para la detección temprana y prevención del CCR. Por otro lado, el FIT cuantitativo posee una mayor exactitud diagnóstica que la prueba de gSOH. Aunque el FIT es menos efectivo para detectar CCR que la colonoscopia, la evidencia sugiere que es una prueba mejor aceptada, lo cual puede contrarrestar su baja capacidad de detección de CCR. Con esta premisa, Quintero E. et al realizaron un estudio aleatorio en el que compararon al FIT semi-cuantitativo cada 2 años con la colonoscopia en una sola ocasión. En una población de 26,703 individuos, ellos observaron que la tasa de participación fue mayor en el grupo de FIT (34.2%) versus el de colonoscopia (24.6%), con diferencia de 9.6%, $p < 0.001$. Se encontró CCR en 0.1% de los individuos en el grupo de colonoscopia, y en el 0.1% en el de FIT (OR 0.99, IC 95% 0.61-1.64, $p = 0.99$). Para adenoma avanzado, este se detectó en 1.9% de los individuos del grupo de colonoscopia, y en el 0.9% del de FIT (OR 2.3, IC 95% 1.97-2.69, $p < 0.001$), mientras que los adenomas no avanzados se detectaron en 4.2% del grupo de colonoscopia, y en 0.4% del de FIT (OR 9.8, IC 95% 8.1-11.85, $p < 0.001$)³¹. Por lo que se puede concluir que la tasa de detección de CCR es similar entre colonoscopia y FIT, pero no así la tasa de detección de adenomas, la cual es mayor con colonoscopia. Sin embargo, aún es controversial el papel de la remoción de adenomas pequeños para disminuir la incidencia de CCR y la mortalidad por CCR⁴⁷.

5.9 Modelos de riesgo para Neoplasia Colo-rectal Avanzada

La recomendación de la mayoría de las sociedades médicas sugiere realizar escrutinio de CCR a todos los individuos con “riesgo estándar” iniciando a los 50 años (6–8)²⁰.

Varios factores de riesgo se han identificado para el desarrollo de CCR⁵⁴. El papel de la historia familiar está bien establecido. Algunos estudios han reportado que individuos con un familiar de primer grado afectado, tiene en promedio 2-veces más riesgo de CCR comparado con aquellos sin historia familiar y la asociación se incrementa 4-veces para individuos con 3 o más familiares de primera línea^{21,55–58}. La heterogeneidad entre los riesgos absolutos y relativos para CCR asociados con la historia familiar dependen de la edad del individuo en riesgo, la edad de diagnóstico de los familiares afectados y la relación genética entre ellos. Sin embargo, solo una minoría de casos de CCR familiar pueden explicarse por mutaciones en genes conocidos de susceptibilidad para CCR^{58–60}.

El desarrollo de CCR también es atribuible a factores no genéticos, personales y ambientales. Un metaanálisis reportó una asociación positiva con obesidad [RR por 5kg/m²: 1.24 (IC 1.20-1.28)] en hombres y 1.09 (IC 1.05-1.13) en mujeres. Diabetes [RR, 1.29 (IC, 1.15-1.44) en hombres y 1.33 (IC, 1.23-1.44) para mujeres]. Consumo de carnes rojas [RR por 120g/día 1.28 (IC, 1.18-1.39)] y carne procesada [RR por 30 g/día, 1.09 (IC, 1.05-1.13)]. Asociación negativa con actividad física [RR 0.79 (IC, 0.72, 0.87)], terapia hormonal sustitutiva [RR, 0.8 (IC, 0.72-0.92)], consumo de calcio [RR 0.86 (IC, 0.79-0.95)], vitamina D [RR 0.88 (IC, 0.80-0.96) y aspirina (RR >2-3 por semana por >1 año, 0.78 (IC 0.63-0.97)]⁶¹. Enfermos con acromegalia tienen mayor prevalencia de NC; estudios en los que se compara la prevalencia de CCR entre individuos sin y con acromegalia mayores de 55 años muestran un incremento en el riesgo de CCR de 13x a 14x en pacientes con acromegalia. Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo se observó un incremento de 2.5x en la mortalidad por CCR en los pacientes con acromegalia⁶².

Existen modelos de riesgo que permiten identificar población elegible a escrutinio de acuerdo con la probabilidad de encontrar una NCA en colonoscopia. Los modelos de riesgo típicamente son diseñados a partir de datos obtenidos de estudios observacionales incluyendo casos-contróles y de cohorte ⁶³⁻⁶⁶.

En Polonia un estudio desarrollo y validó un modelo para estimar la probabilidad de detectar NCA durante colonoscopia. Se realizó un análisis transversal de la base de datos de pacientes entre 40 y 66 años a los que se les realizó colonoscopia de escrutinio en 73 centros en el año 2007. Se utilizó regresión logística para investigar las asociaciones entre las variables clínicas y la presencia de neoplasia avanzada y se confirmó en una cohorte de validación. Se detectó neoplasia avanzada en 2,544 de 35,918 participantes incluidos (7.1%). Los factores de riesgo independientes para neoplasia avanzada fueron: edad, sexo, historia familiar de cáncer colorrectal, consumo de tabaco, índice de masa corporal. El modelo desarrollado para estimar el riesgo de NCA en la colonoscopia varió de 1.32% en personas con 0 puntos a 19.12% en aquellos con 7-8 puntos. En el grupo de validación observaron buena calibración del modelo (IC, 0.95-1-06) con capacidad moderada de discriminación (estadístico-c 0.62) ⁶⁷.

El modelo conocido como APCS (Puntaje Asia-Pacífico de escrutinio para cáncer colo-rectal, por sus siglas en inglés *Asian Pacific Colorectal Screening System*) es un modelo simple y fácilmente aplicable basado en edad, género, historia familiar y tabaquismo. Fue construido y validado por Yeoh et al. en 2011 para uso en población asiática y se recomienda actualmente en el APC 2015 (Conceso Asia-Pacífico por sus siglas en inglés *Asia Pacific Consensus*). En el estudio original se incluyeron 2,752 pacientes asintomáticos provenientes de 11 centros de tercer nivel que fueron sometidos a colonoscopia. Mediante análisis de regresión logística se identificaron factores de riesgo como significativos para estratificar a los pacientes dentro del score de riesgo: 0-1 riesgo estándar, 2-3 riesgo moderado y 4-7 riesgo alto. El modelo se validó en 1,892 individuos, 559 (29.5%) fueron de riesgo estándar, 966 (51.1%) riesgo moderado y 367 (19.4%) riesgo alto. La prevalencia de neoplasia avanzada fue de 1.3, 3.2 y 5.2%, respectivamente. Los individuos en los grupos de riesgo moderado y alto tuvieron 2.6 (95% CI 1.1 - 6.0) y 4.3 (95% CI 1.8- 10.3) veces mayor prevalencia de neoplasia avanzada que el grupo de riesgo estándar, respectivamente ⁶³.

Posteriormente el APCS fue utilizado en conjunto con FIT cualitativo para estratificar el riesgo de NCA. La prevalencia de neoplasia avanzada en los grupos de alto riesgo + FIT positivo, alto riesgo + FIT negativo, riesgo moderado + FIT positivo y riesgo moderado + FIT negativo fue 36.09%, 11.6%, 12% y 6.4% respectivamente. El grupo de alto riesgo + FIT positivo tiene una tasa mayor de detección de neoplasia avanzada (6.15 veces IC 95%, 3.72-10.17) comparada con los otros tres grupos. Se detectaron 7 casos de cáncer colorrectal, 4 de ellos en el grupo de alto riesgo + FIT positivo ⁶⁸. Con esta evidencia se puede concluir que en países con recursos limitados los pacientes con FIT positivo y score de riesgo alto por APCS deben de ser priorizados para colonoscopia, debido a que este grupo es que tiene mayor probabilidad de presentar neoplasia colorrectal avanzada, estrategia que deberá ser evaluada en relación con su costo-efectividad.

En el 2014, Wong et al. desarrollaron un nuevo score de riesgo para detección de NC (definidas como adenoma, neoplasia avanzada, cáncer colorrectal o cualquier combinación de estas), se reclutaron 2,000 pacientes asintomáticos entre 50 y 70 años, a quienes se realizaron colonoscopias de tamizaje entre 2008-2012. Se identificaron como variables independientes edad, género, historia de cáncer colorrectal en familiar de primer grado, tabaquismo, diabetes e índice de masa corporal; se estratificaron a los pacientes dentro del score de riesgo de 0-6 puntos, en donde 0-2 es

riesgo estándar y 3-6 riesgo alto. Este modelo se validó en una cohorte de 3,220 pacientes, la prevalencia de neoplasia colo-rectal fue de 31.4% en la cohorte de creación del modelo, y 30.8% en la de validación. Dentro de la cohorte de validación, el 78.9% se clasificó como riesgo estándar, y el 21.1% como alto riesgo: la prevalencia de neoplasias colorrectales por grupo de riesgo fue de 27.1% y 44.6%, respectivamente. Los individuos en el grupo de alto riesgo tuvieron 1.65-veces (95% CI 1.49 - 1.83) más prevalencia de neoplasias que el de riesgo estándar. En ambas cohortes, la prevalencia de diabetes, obesidad y tabaquismo fue de 7%, 30.8% y 9.4%, respectivamente ¹¹.

Cuando se examinó el desempeño del puntaje APCS en una cohorte mexicana del INCMNSZ fue posible detectar 3 grupos de riesgo con diferentes prevalencias de NCA: 0% vs. 2.6% vs. 5.2% para los grupos de riesgo estándar (< 50 años), riesgo moderado y riesgo alto, de forma respectiva. El grupo de alto riesgo representó el 20% de la cohorte. Por otro lado, la prevalencia de NC fue de 8.7 vs 16.8 vs 28.4 para los grupos de riesgo estándar, moderado y alto, respectivamente ³⁴.

5.10 Barreras para implementar un programa nacional de tamizaje para CCR

En México no existe un programa nacional de tamizaje para cáncer colorrectal. La población elegible (adultos entre 50 y 75 años) se estima en 20 millones de mexicanos ⁶⁹. Se reconoce que existen recursos económicos e infraestructura limitada para tamizar a toda la población elegible ya sea por colonoscopia directa, o estrategia de dos pasos: (1) Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) seguido de (2) colonoscopia para aquellos con prueba positiva. La infraestructura de unidades con capacidad endoscópica en nuestro país difiere en las distintas regiones geográficas, sin embargo, con excepción de la ciudad de México, no existe un censo nacional. En 2022, Manzano-Robleda, y cols. reportaron en una carta al editor los resultados de una encuesta realizada para evaluar la capacidad endoscópica de colonoscopias en la ciudad de México. Se encontró que, hasta 2021, la Ciudad de México contaba con 138 torres de endoscopia, 142 videocolonoscopios y 354 endoscopistas. La capacidad usada reportada para esa fecha fue de 49,700 colonoscopias anuales, con capacidad anual máxima de 72,950 colonoscopias, y disponible de 23,250 colonoscopias anuales adicionales, con un 40.2% (n=9350) correspondientes a instituciones públicas. Los autores consideraron suficiente capacidad endoscópica en la Ciudad de México con un retorno de 70% de la Prueba Inmunoquímica Fecal, y un 5% de pruebas positivas, teniendo que realizar 70,133 colonoscopias ⁷⁰. Sin embargo, varios puntos deben ser considerados a este respecto: (1) Con una frecuencia de 15% de FIT positivas ⁷¹, y retorno de 70% de FIT se requerirían 210,399 colonoscopias. (2) La capacidad endoscópica de las instituciones públicas no alcanza 10 mil colonoscopias anuales, esto considerando que solo se realizarán colonoscopias de tamizaje, que en la actualidad no son prioridad, y no diagnósticas o terapéuticas por otros motivos ⁷¹. Como ejemplo, en el sistema de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, el tiempo de espera para realizar una colonoscopia diagnóstica por síntomas va de los 3-6 meses. La restante capacidad endoscópica de la Ciudad de México se consideró tomando en cuenta centros privados. Por otro lado, es posible que la capacidad endoscópica en el resto del país, desconocida hasta ahora, sea mucho menor a la reportada para la Ciudad de México, por lo que un programa nacional de tamizaje poblacional basado colonoscopia, o incluso en una estrategia de dos pasos (1) FIT seguido de (2) colonoscopia, podría no ser viable.

Por otro lado, Unger-Saldaña y cols. publicaron los resultados de un estudio cualitativo en el que buscaron identificar barreras y facilitadores para tamizaje de CCR en la Ciudad de México a través de entrevistas a 3 grupos de población: 1) individuos de riesgo estándar para CCR, 2) personal de salud de primer nivel de atención, 3) personal de endoscopia de un hospital de referencia para el

tratamiento del cáncer. En el cuadro 8 se muestran las barreras y los facilitadores identificados.

Cuadro 8. Barreras y facilitadores para tamizaje de CCR identificados en la Ciudad de México

Barreras	Facilitadores
Políticas de salud	
Restricciones en presupuesto	-
Falta de interés de los tomadores de decisiones	
Promoción insuficiente de tamizaje para CCR	
Contexto social	
Pobreza	Población participativa
Creencias sobre: género, cáncer, medicina, religión	
Participación condicionada en programas de salud	
Seguridad en la comunidad (violencia)	
Diversidad cultural	
Alto recambio en la población	
Analfabetismo sanitario	
Organización de los servicios de salud	
<i>En general:</i>	
Experiencias de abuso en los servicios de salud	Buenas experiencias en servicios de salud
Servicios de salud de baja calidad	
Problemas en la comunicación médico-paciente	Buena relación médico paciente, buenas habilidades comunicativas del médico
<i>En unidades de endoscopia:</i>	
Sobrecarga de trabajo	Buen ambiente de trabajo
Largas distancias	-
<i>En clínicas de primer nivel:</i>	
Falta de conocimiento sobre CCR	-
Sobrecarga de trabajo	Personal de salud motivado
Falta de insumos	
Infraestructura insuficiente	
Falta de personal	
Resistencia a nuevos programas	
<i>Hospitales:</i>	
Distancias largas a sitios de citas médicas	-
Tiempos de espera largos	
Procedimientos administrativos	
Largas distancias a los servicios de salud	
<i>Interpersonales:</i>	
Miedo a la colonoscopia	Conocimiento de alguien que tuvo cáncer
-	Soporte social
Individuales	
Falta de conciencia sobre el CCR	Información sobre el CCR
Miedo a la colonoscopia (de sentir dolor, o a lo	

desconocido)	
Miedo a encontrar una enfermedad seria	Percepción del riesgo al CCR
Vergüenza de realizarse colonoscopia	Información sobre los beneficios del FIT
Falta de tiempo para usar los servicios sanitarios	Percepción del FIT como una prueba fácil de realizar
Procrastinación	Historia personal con enfermedades serias
Falta de interés por la salud	
Preferencia por medicina tradicional	
Falta de confianza en los servicios médicos de salud y en el personal	
Renuencia a los servicios de salud	
Falta de aceptación a toma de biopsia	
Falta de autocuidado	
Falta de autoestima	

Ref: ²⁹

Los autores proponen que para implementar programas de tamizaje para CCR en los diferentes niveles de atención en países con recursos intermedios como México, incorporar estrategias como (1) pruebas de escrutinio gratuitas, (2) educación al personal de salud del primer nivel de atención, (3) promoción de mensajes incentivadores para el tamizaje de CCR en los que se eliminen miedos y creencias comunes que podrían afectar el apego a las recomendaciones en población blanco, podrían permitir vencer las barreras existentes y maximizar los facilitadores ²⁹.

6. Planteamiento del problema

En México no existe un programa nacional de tamizaje para cáncer colorrectal. Adicionalmente, los recursos económicos y la infraestructura con la que cuenta el país son limitados, tanto para tamizar a la población elegible (estimada en 20 millones de mexicanos a nivel nacional iniciando a los 50 años) ya sea por colonoscopia directa, o con una estrategia de dos pasos: (1) Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) seguida de (2) colonoscopia para aquellos con prueba positiva. En población que no ha sido sometida a pruebas de tamizaje, con una frecuencia de 5% de Prueba Inmunoquímica Fecal (FIT) positiva (punto de corte más utilizado para detección de CCR de 20 ng/g/heces fecales)⁷², anualmente se requerirían 1 000 000 de colonoscopias en un programa nacional de tamizaje poblacional. Una alternativa sería ofrecer tamizaje basado en riesgo, es decir, sólo ofrecer escrutinio a la población de riesgo más alto. Existen calculadoras para identificar Neoplasia Colo-rectal Avanzada (NCA) en colonoscopia de escrutinio, sin embargo, ninguna ha sido desarrollada ni validada en población mexicana. El peso de los factores asociados a NCA en población mexicana podrían ser diferentes por lo que es necesario desarrollar y validar una calculadora de riesgo de Neoplasia Colo-rectal Avanzada (NCA) que permita estratificar a nuestra población. El fin último es desarrollar una herramienta clínica que permita de forma sencilla y confiable identificar a la población en la que deban concentrarse los esfuerzos de tamizaje, maximizando la costo-efectividad del escrutinio en nuestro medio. En el presente estudio se plantea una estrategia de tres pasos: (1) preselección de casos utilizando una calculadora de riesgo que identifique a población de alto riesgo, seguida de (2) prueba de sangre oculta en heces a personas de alto riesgo, (3) realización de colonoscopia a casos con prueba de sangre oculta en heces positiva, podría ser más factible. Se propone utilizar la calculadora APCS (Asian Pacific Colorectal Screening) que se creó y validó en

población asiática para su validación en población mexicana⁶³.

Por otro lado, si bien diferentes sociedades recomiendan como punto de corte para detección de cáncer colo-rectal con prueba inmunoquímica fecal de búsqueda de sangre oculta en heces 20 ng/g/heces fecales, el punto de corte para considerar una prueba positiva puede variar en las diferentes poblaciones y se recomienda también que cada población establezca su punto de corte^{11,15}. En este sentido, es importante identificar un punto de corte óptimo de concentración de hemoglobina en heces fecales en población mexicana. Dicho punto de corte sólo puede ser derivado de una población que sea sometida simultáneamente a colonoscopia de escrutinio y detección de sangre oculta en heces. Debido a que en este estudio se planeó la realización de ambas pruebas, de manera secundaria se planteó identificar un punto de corte óptimo en nuestra población.

7. Justificación

El CCR es una enfermedad prevenible y detectable oportunamente. La colonoscopia es el método ideal de diagnóstico para tamizaje de cáncer colo-rectal. En países de incidencia baja o intermedia, el tamizaje para CCR podría no estar justificado por limitaciones logísticas y económicas. Para ofrecer el beneficio a un subgrupo de pacientes en un país de baja incidencia como México, una alternativa es ofrecer colonoscopia solo a personas de alto riesgo. Para esto, es necesario identificar los factores de riesgo e integrarlos en calculadoras que permitan la selección de la población de interés. No existen calculadoras de riesgo para cáncer colo-rectal en población mexicana, por lo que es necesario desarrollarlas y validarlas. La selección estratificada por riesgo podría permitir mejorar el costo y la efectividad del tamizaje para cáncer colo-rectal y una aplicación a nivel poblacional.

Por otro lado, se desconoce la sensibilidad y especificidad del FIT en población mexicana por categoría de riesgo. Se vuelve por tanto prioritario identificar un punto de corte óptimo de concentración de hemoglobina en heces fecales en población mexicana. Este valor sólo puede obtenerse de una población que sea sometida simultáneamente a colonoscopia de escrutinio y detección de sangre oculta en heces. Así mismo, la aceptación de una forma de escrutinio varía entre poblaciones. Algunas, favorecen colonoscopia mientras que otras la detección de sangre oculta en heces. La aceptación de las recomendaciones de escrutinio para CCR no ha sido medida en población mexicana. Determinar la aceptación y rechazo de una prueba de escrutinio es de vital importancia para anticipar la adherencia y por lo tanto de manera secundaria el éxito de un programa de escrutinio. Una cohorte prospectiva de tamizaje para CCR por colonoscopia establecida en este estudio permitirá generar esta información.

8. Hipótesis

8.1 Nula

La prevalencia de NCA en individuos asintomáticos sometidos a colonoscopia de tamizaje no es significativamente mayor en la categoría de alto riesgo en comparación con la categoría de bajo riesgo.

8.2 Alternativa

La prevalencia de NCA en individuos asintomáticos sometidos a colonoscopia de tamizaje es

significativamente mayor en la categoría de alto riesgo en comparación con la categoría de bajo riesgo.

9. Objetivos

9.1 Objetivo general

Validación transversal de la calculadora APCS para la estratificación de riesgo de NCA detectada por colonoscopia de escrutinio en una población mexicana.

9.2 Objetivos específicos

1. Determinar la distribución de las categorías de riesgo de acuerdo con la calculadora APCS en nuestra población.
2. Comparar la prevalencia de NCA, NC y adenomas de alto riesgo entre la categoría de alto riesgo y riesgo moderado definido por las variables de la calculadora APCS (edad, género, historia familiar, tabaquismo) en una población mexicana sometida a colonoscopia de escrutinio.

9.3 Objetivos adicionales

1. Determinar el punto de corte óptimo de hemoglobina por gramo de heces de la prueba de inmunoquímica fecal para identificar NC, NCA y adenomas de alto riesgo.
2. Conocer los motivos de rechazo a recomendaciones de tamizaje para CCR.
3. Identificar variables adicionales a las utilizadas en la calculadora APCS que se pudieran asociar con NC, NCA, adenomas de bajo y alto riesgo en población mexicana.

10. Metodología

10.1 Diseño del estudio

Se incluyeron individuos elegibles a tamizaje de CCR identificados entre pacientes atendidos en la consulta de medicina interna del INCMNSZ en la Ciudad de México. En marzo de 2020 se realizó una enmienda a protocolo que fue aprobada por el comité de ética institucional para permitir el ingreso al protocolo a personas sin registro institucional, población abierta de cualquier estado de la República.

10.2 Población del estudio

10.2.1 Criterios de inclusión

1. Individuos asintomáticos entre 50 y 75 años elegibles para tamizaje de CCR.
Nota: los síntomas que no deberán estar presentes son: sangre fresca en las heces, heces negras, pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso inexplicable (> 10% del peso corporal habitual), dolor o malestar abdominal.
**En marzo de 2020 se aprobó enmienda al protocolo que permitió la inclusión de personas con diagnóstico conocido o síntomas sugestivos de síndrome de intestino irritable: pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, dolor o malestar abdominal.*

2. Individuos que dieron su consentimiento informado.
3. En noviembre de 2021 se aprobó enmienda a protocolo en la que se especificó que los participantes debían contar con esquema de vacunación completo para COVID-19 (dos dosis, la última recibida al menos 4 semanas antes de realizar la colonoscopia) para poder ingresar al protocolo. Además, los pacientes debían mostrar una prueba de PCR (por sus siglas en inglés Polimerase Chain Reaction, reacción en cadena de la polimerasa) para detección de SARS-CoV-2 negativa 48 horas antes de realizar la colonoscopia.

10.2.2 Criterios de exclusión

1. Historia personal de cáncer, excepto carcinoma basocelular o cáncer cérvico uterino in situ.
2. Historia personal de pólipos colónicos.
3. Historia personal de radiación abdominal o pélvica previa debida a un cáncer previo.
4. Historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal.
5. Riesgo anestésico elevado (ASA mayor a 3 de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología).
6. Alguna condición médica que limite la expectativa de vida a discreción del investigador.
7. Índice Charlson ≥ 4 (es un índice que predice mortalidad a 10 años en pacientes con múltiples comorbilidades⁹³).
8. Presencia de anemia en el último año de acuerdo con definición OMS: mujeres hemoglobina ≤ 12 g/dl, hombres hemoglobina ≤ 13 g/dl.
9. Colectomía previa.
10. Estudio de tamizaje para CCR previo:
 - a. Colonoscopia en los últimos 10 años.
 - b. Sigmoidoscopia en los últimos 5 años.
 - c. Colonografía por tomografía computada en los últimos 5 años.
 - d. Una prueba de SOH positiva en el último año
11. Sospecha o diagnóstico confirmado de síndrome de CCR hereditario: poliposis adenomatosa familiar o CCR hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch).
12. Alguno de los siguientes síntomas:
 - a. Sangre fresca en las heces
 - b. Heces negras
 - c. Pérdida del apetito
 - d. Pérdida de peso inexplicable: $> 10\%$ del peso corporal habitual

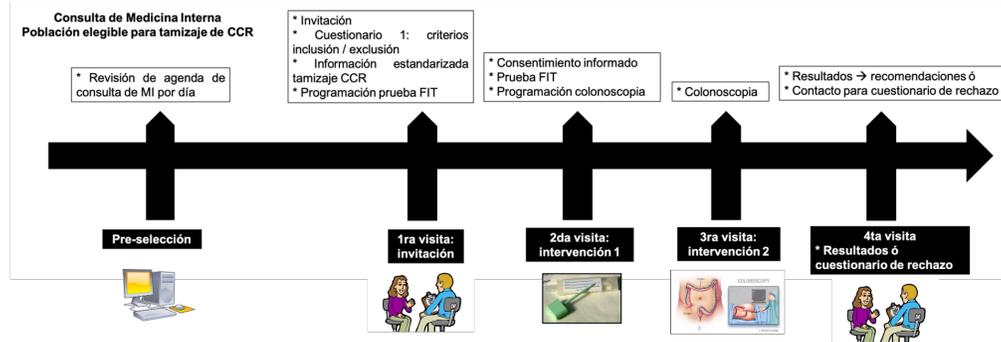
10.2.3 Criterios de eliminación

1. Individuos que hayan aceptado participar, no acuda a las intervenciones asignadas (colonoscopia y/o examen FIT) y no puedan ser localizados posteriormente.
2. Individuos sintomáticos, o con anemia que por error hayan sido incluidos.
3. Individuos con estudios de tamizaje para CCR recientes que por error hayan sido incluidos.

10.3 Procedimientos del protocolo

En la figura 4 se muestra el diseño general del estudio de los participantes que ingresaron en la primera fase, en la que solo se permitía el ingreso de pacientes con registro institucional.

Figura 4. Diseño general del estudio fase uno del protocolo (jul 2019 a marzo 2020).



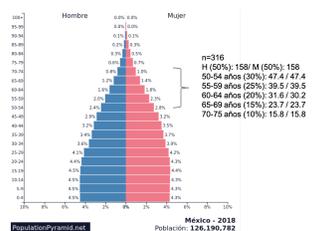
En la figura 5 se muestra el diseño general del estudio en la segunda fase (post-pandemia)-en la que se permitió el ingreso al protocolo a personas sin registro institucional.

Figura 5. Diseño general del estudio fase dos del protocolo (Nov 2021 a marzo 2023).



Dado que la edad y el género son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CCR, la población se estratificó simulando la pirámide poblacional mexicana de la siguiente manera: 50% individuos del sexo masculino y 50% individuos del sexo femenino. Por grupos de edad: 50-54 años (31%), 55-59 (24%), 60-64 (19%), 65-69 (14%), 70-75 (12%), ver figura 6.

Figura 6. Cuotas de pacientes según pirámide poblacional mexicana INEGI 2018



Modificada de datos INEGI 2018. Ref. ⁶⁹

Los siguientes procedimientos se realizaron a todos los participantes incluidos en el protocolo:

1. Se invitó a participar a individuos elegibles. En caso de haber aceptado se les aplicó un cuestionario para valorar que cumplieran con los criterios de inclusión (Cuestionario de elegibilidad en anexos). En caso de cumplir con criterios de inclusión se les entregó y explicó un consentimiento informado, se proporcionó información estandarizada dedicada a promover tamizaje del CCR (2 vídeos, uno sobre CCR y otro sobre la colonoscopia + entrega de tríptico con información estandarizada) y se programó una prueba FIT. Cuando una persona no aceptó participar, se le realizó un breve cuestionario para conocer el motivo (Cuestionarios de rechazo inmediato y rechazo tras evaluación y tras haber recibido información sobre la importancia del tamizaje de CCR en anexos).
2. Los Individuos que aceptaron participar acudieron a entregar una muestra de heces a la toma de muestra para que personal del instituto realizará la prueba FIT. Durante esta visita firmaron el consentimiento informado, se les realizó un cuestionario de factores de riesgo (Cuestionario de Factores de Riesgo en anexos) para CCR para determinar su categoría de riesgo según la calculadora ACPS y se programó colonoscopia en un periodo no mayor a 6 semanas desde la entrega de la prueba FIT. La toma de muestra de heces fue realizada por personal del instituto, el paciente solo entregó la muestra.
3. Se realizó colonoscopia. No fue necesaria una valoración prequirúrgica, ni toma de biometría hemática ni de tiempos de coagulación. Durante la colonoscopia, los pólipos identificados se resecaron (por polipectomía) y enviaron para análisis histológico.
NOTA: El participante y el colonoscopista estuvieron cegados al resultado de la prueba FIT y al de la categoría de riesgo.
4. Se entregaron resultados de forma presencial (fase 1 del protocolo) o por consulta virtual (fase 2 de protocolo durante pandemia por COVID-19). Se explicaron resultados y se emitieron recomendaciones de acuerdo con los hallazgos a todos los pacientes.
5. Si el participante no se realizó alguna de las pruebas, se entrevistó en una segunda ocasión para completar un cuestionario de motivos (Cuestionario 4 Variables asociadas a rechazo de colonoscopia en anexos).
NOTA: este cuestionario se planteó ya que se anticipó que una proporción de individuos aceptaría verbalmente el tamizaje, pero no se realizaría las pruebas propuestas (porcentaje de aceptación de la recomendación).

Toda la información (cuestionarios) se colectó en un registro electrónico utilizando RedCap (ver anexos). El puntaje utilizado (APCS) para validación en una población mexicana se muestra en el cuadro 9.

Cuadro 9. Puntaje APCS

Edad < 50 años (0) Edad 50-69 años (2) Edad ≥ 70 años (3) Sexo Hombre (1) Mujer (0) Presencia de historia familiar de primer grado Presente (2) Ausente (0) Historia de tabaquismo* No fumador (0) Fumador (1)	Puntaje 0 1 2 3 4 5 6 7	Riesgo 0: Promedio (0-1) 1: Intermedio (2-3) 2: Alto (4-7)
--	-----------------------------------	---

*Leyenda: se utilizó la definición de la OMS, haber fumado al menos 100 cigarrillos durante la vida.

Las definiciones de neoplasia colo-rectal (NC), Neoplasia Colo-rectal Avanzada (NCA), adenomas de bajo riesgo y adenomas de alto riesgo se muestra en el cuadro 10.

Cuadro 10. Definiciones de neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada, adenomas de bajo y alto riesgo utilizadas en colonoscopia de tamizaje

	Cualquiera de los siguientes:
Neoplasia colo-rectal	(1) Pólipo hiperplásico de tipo serrado. (2) Adenoma de cualquier tipo. (3) Adenoma de cualquier tamaño. (4) Adenoma con displasia de alto grado (5) Carcinoma.
Neoplasia colo-rectal avanzada	(1) Adenoma mayor de 1 cm. (2) Cualquier adenoma vellosos, túbulo vellosos o con displasia de alto grado. (3) Carcinoma.
Adenomas de alto riesgo	(1) Tres o más adenomas. (2) Adenomas con displasia de alto grado. (3) Adenomas con histología vellosa. (4) Adenoma tubular de > 10 mm.
Adenomas de bajo riesgo	(1) Uno o dos adenomas tubulares < 10 mm.

Refs: ^{33,63}

10.4 Análisis estadístico

Se utilizaron proporciones, medias y medianas para describir las características de la población. Para las variables cualitativas se utilizaron proporciones. Para las variables continuas con distribución normal se utilizaron medias con desviación estándar. Para las variables continuas con distribución diferente a la normal se utilizaron medianas y rangos inter-cuartilares 25-75 (RIC).

Para la validación de la calculadora de riesgo las diferencias de proporciones del evento NC y NCA se utilizó la prueba χ^2 , o la exacta de Fisher cuando la n fue menor a 30, o en el caso de no cumplir la premisa de que al menos 80% de las celdas de la tabla de 2 x 2 fueran mayores a 5. Las variables continuas se compararon con la prueba T de student para las medias, y con la U de Mann-Whitney para las medianas. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

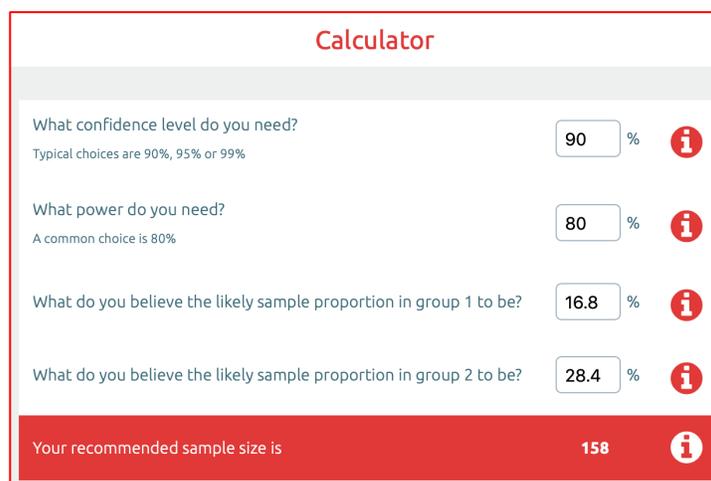
Para determinar el punto óptimo de corte de la prueba FIT (ng de hemoglobina por gramo de heces fecales) se utilizó un modelo de decisión basado en curvas ROC de especificidad/sensibilidad y de acuerdo con distintos puntos de corte del FIT. También se realizaron curvas ROC para los eventos adenomas de bajo y alto riesgo.

Se planteó realizar un modelo de regresión logística para identificar variables que predijeran encontrar NC o NCA en una colonoscopia de tamizaje. Solo si se cumplían las siguientes premisas se realizaría: 1) una variable por cada 10 individuos, 2) análisis bi-variable con más de dos variables con p menor o igual a 0.20.

10.4.1 Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con los resultados del estudio de Negrete et al (17), en el que al estratificar a la población con la calculadora APCS se encontró neoplasia colo-rectal en el 28.4% en población de alto riesgo, y en el 16.8% en población de riesgo moderado (diferencia de proporciones de 11.6%), con un poder del 80%, nivel de confianza de 90%, se calculó que se requerían **158 individuos por grupo, total: 316 (Figura 7)**.

Figura 7. Cálculo del tamaño de la muestra para una diferencia de proporciones de 11.6% en hallazgo de neoplasia colo-rectal en colonoscopia de escrutinio entre el grupo de riesgo moderado y el de alto riesgo de acuerdo a la calculadora de APCS



Question	Value	Unit
What confidence level do you need?	90	%
What power do you need?	80	%
What do you believe the likely sample proportion in group 1 to be?	16.8	%
What do you believe the likely sample proportion in group 2 to be?	28.4	%
Your recommended sample size is	158	

Fórmula utilizada: $n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2$

Que se puede consultar en la siguiente liga: <https://select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-two-proportions/>

11. Resultados

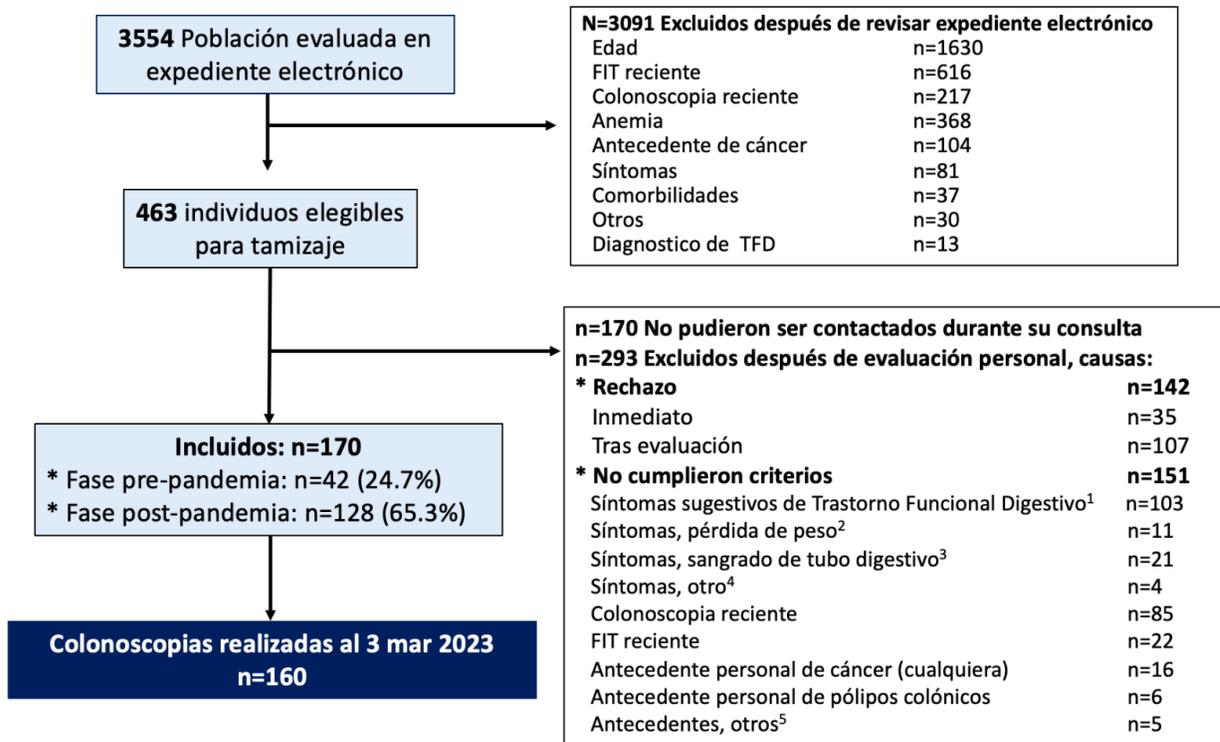
Se presentan los resultados preliminares del proyecto, ya que el reclutamiento continúa.

Del 28 de julio de 2019 al 1 de enero de 2023 se incluyeron 170 participantes. Hasta el 3 marzo de 2023, 160 participantes completaron todos los procedimientos del protocolo.

El flujograma inclusión de participantes se muestra en la figura 8. Cuando solo se incluía a pacientes de la consulta externa de medicina interna (hasta marzo 2020), después de revisar las agendas de citas y los expedientes electrónicos de los pacientes se excluyeron a 3,091 pacientes, las causas se muestran en el flujograma. Un segundo grupo de población excluida la representaron aquellos individuos que no pudieron ser contactados personalmente en la consulta de medicina interna, seguido de aquellos que rechazaron participar en el protocolo, y finalmente aquellos que después de una entrevista personal no cumplieron con criterios de inclusión (figura 8).

Los participantes se reclutaron en dos fases: 1) *Fase pre-pandemia* del 28 de julio de 2019 al 13 de marzo de 2020. 2) *Fase postpandemia*, del 29 de noviembre de 2021 al 1 de enero de 2023. El reclutamiento fue cerrado temporalmente del 14 de marzo de 2020, al 28 de noviembre de 2021 debido a que el centro (INCMNSZ) en el que se conducía el estudio se convirtió en un sitio dedicado exclusivamente a la atención de enfermos con COVID-19.

Figura 8. Flujograma de inclusión



Leyendas: Un mismo paciente podía cumplir más un criterio de exclusión por lo que los motivos no suman el total de casos. ¹Solo durante la primera fase de reclutamiento se excluyó a personas con síntomas sugestivos

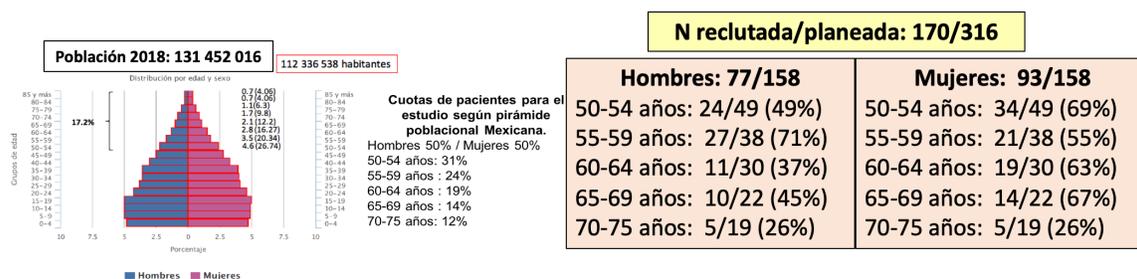
o diagnóstico conocido de trastorno funcional digestivo. ²Igual o más del 10% del peso corporal en un periodo de 6 meses. ³Sengre fresca o melena. ⁴Nausea y/o vómito (n=2), tenesmo rectal (n=1), reflujo (n=1). ⁵Antecedente de CUCI o Crohn (n=1), cirugía intestinal (n=2), índice de Charlson mayor o igual a 4 (n=2). Abreviaturas: RIC Rango intercuartil 25-75. FIT: Prueba inmunoquímica fecal.

11.1 Características de la población incluida

Hasta el 3 mar 2023, 160 participantes completaron todas las intervenciones del protocolo. Diez participantes tenían programadas sus colonoscopias al momento del cierre de este análisis.

En nuestra metodología pre-especificamos que debido a que la edad y el género, los dos principales factores de riesgo para desarrollar CCR, para el reclutamiento se estratificaría a la población simulando la pirámide poblacional mexicana. En la figura 9 se muestran las cuotas de participantes reclutados por edad y género. Aún no se han completado las cuotas de ningún grupo. Sin embargo, se han cubierto las de los hombres en un 37.4%, y en las mujeres en un 53.7%. En los hombres, el grupo de mayor participación es el de los 55 a 59 años, mientras que en las mujeres es más homogénea la participación de los diferentes grupos entre los 50 y 69 años.

Figura 9. Reclutamiento de participantes por cuotas de edad y género



En el cuadro 11 se muestran las características basales de los 160 individuos que completaron todas las intervenciones.

Cuadro 11. Características basales de la población incluida

Característica	N=160 (%)
Individuos con registro institucional	46 (28.8)
Personas sin registro institucional	114 (71.2)
Género	
Hombre	74 (46.3)
Mujer	86 (53.8)
Edad (años, mediana y RIC)	58.9 (53-64)
Síntomas Trastorno Funcional Digestivo ¹	
Dolor abdominal	55 (32.3)
	27 (15.8)

<i>Diarrea</i>	20 (11.8)
<i>Constipación</i>	7 (4.1)
<i>Otros²</i>	8 (4.7)
Diagnóstico Trastorno Funcional Digestivo	47 (29.4)
Antecedente heredofamiliar de primer grado de CCR	34 (21.3)
Tabaquismo ³	78 (48.8)
Diabetes mellitus tipo 2	38 (23.8)
Hipertensión arterial sistémica	51 (31.9)
Consumo de aspirina	34 (21.2)
Consumo de vegetales diario ⁴	49 (30.6)
Actividad física 150 min/semana	51 (31.9)
IMC (mediana, RIC)	26.4 (24-29)
<i>Normal (<25)</i>	57 (35.6)
<i>Sobrepeso (25-30)</i>	72 (45)
<i>Obesidad (>30)</i>	31 (19.4)
Categoría de riesgo de acuerdo con el puntaje de APCS	
<i>Promedio</i>	0
<i>Intermedio</i>	106 (66.3)
<i>Alto</i>	54 (33.8)

Leyendas: ¹Un paciente podía referir más de un síntoma. ²Otros síntomas: flatulencias (1), distensión abdominal (1), náusea (1), síntomas de reflujo (2), hiporexia (3). ³Se utilizó la definición de la OMS. ⁴Al menos una porción definida como una taza. Abreviaturas: IMC, Índice de Masa Corporal. RIC, Rango Intercuartil 25-75, APCS, Asian-Pacific Colorectal Cancer Screening.

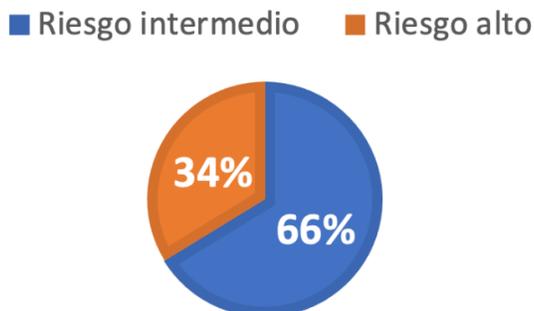
Aunque inicialmente se reclutaron solo a pacientes de la consulta de medicina interna (28.8% de la población incluida), en marzo 2020 se aprobó una enmienda al protocolo en la que se permitió el ingreso de individuos sin registro institucional y reclutados de la comunidad (71.2% de la población). Estos participantes se reclutaron a través de la difusión del protocolo en redes sociales (Twitter, Whatsapp, Instagram, Facebook), o por referencia de otros participantes.

La mediana de edad de la población incluida fue de 59.8 años (53-64), y más de la mitad fueron mujeres. Una tercera parte refirió síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable (inicialmente las personas con síndrome de intestino irritable eran excluidas, sin embargo, después de la enmienda al protocolo de marzo 2020 se aprobó su inclusión siempre y cuando se registrara el diagnóstico). Sobre los factores de riesgo reportados por los participantes, el 21% reportó algún familiar de primer grado con antecedente de CCR; 48.7% historia previa o actual de consumo de tabaco. La mediana de Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 26.4 (24-29) y encontramos sobrepeso en el 45% de las personas incluidas, y obesidad en 19.4%.

11.2 Proporción de pacientes por categoría de riesgo.

Utilizando la calculadora APCS, estratificamos a 66.3% (n=106) de la población como riesgo intermedio, y a 33.8% (n=54) como riesgo alto, figura 10 y cuadro 11.

Figura 10. Proporción de pacientes por categoría de riesgo estratificadas según la calculadora APCS



11.3 Resultados de intervenciones

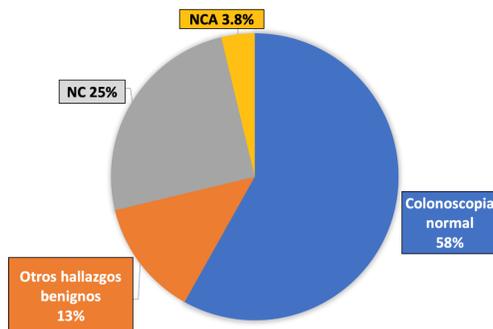
Hasta el 3 de marzo de 2023 se realizaron 160 pruebas de inmunoquímica fecal (FIT), y 160 colonoscopias de tamizaje.

11.3.1 Resultados de colonoscopias

11.3.1.1 Prevalencia de neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada en colonoscopia de tamizaje.

Identificamos neoplasia colo-rectal (NC) en 25% (n=40), y neoplasia colo-rectal avanzada (NCA) en 3.8% (n=6) de la población (n=160). No identificamos ningún caso de cáncer colo-rectal. Se identificaron otros hallazgos endoscópicos benignos en el 13% de las colonoscopias, figura 11 y cuadro 12.

Figura 11. Hallazgos en colonoscopia de tamizaje



Legendas: **NC** definida como cualquiera de los siguientes: (1) pólipo hiperplásico de tipo serrado, (2) adenoma de cualquier tipo, (3) o tamaño, adenoma con displasia de alto grado, (4) carcinoma. **NCA** definida como cualquiera de los siguientes: (1) adenoma mayor de 1 cm, (2) cualquier adenoma vellosos, túbulo vellosos o con displasia de alto grado y (3) carcinoma. Abreviaturas: NC Neoplasia Colo-rectal. NCA: Neoplasia Colo-rectal Avanzada.

11.3.1.2 Prevalencia de adenomas de bajo y alto riesgo en colonoscopia de tamizaje.

En 38 (23.7%) participantes se identificaron pólipos de tipo adenoma. Utilizando la clasificación de los pólipos de tipo adenoma definida en el cuadro 10 de la sección metodología, identificamos adenomas de alto riesgo en 8.8% (n=14), y de bajo riesgo en 15% (n=24) de la población (n=160), cuadro 12.

Cuadro 12. Clasificación de los pólipos analizados histopatológicamente

Clasificación de los pólipos	N=160
Neoplasia colo-rectal ¹	40 (25)
Neoplasia colo-rectal avanzada ²	6 (3.8)
Adenoma > 1 cm	2 (1.2)
Adenoma tubulo-velloso	3 (1.8)
Adenoma con displasia de alto grado	1 (0.6)
Adenocarcinoma	0
Adenomas de alto riesgo ³	14 (8.8)
3 o más adenomas (por paciente)	8 (5)
Adenomas con displasia de alto grado	1 (0.6)
Adenomas con histología vellosa	3 (1.8)
Adenomas tubulares de ≥10 mm	2 (1.2)
Adenomas de bajo riesgo ⁴	24 (15)
Uno o dos adenomas tubulares < 10 mm	

Leyendas: ¹Neoplasia colo-rectal: definida como cualquiera de los siguientes: (1) pólipo hiperplásico de tipo serrado, (2) adenoma de cualquier tipo, (3) o tamaño, adenoma con displasia de alto grado, (4) carcinoma. ²Neoplasia colo-rectal avanzada: definida como cualquiera de los siguientes: (1) adenoma mayor de 1 cm, (2) cualquier adenoma vellosa, túbulo vellosa o con displasia de alto grado y (3) carcinoma. ³Adenomas de alto riesgo: individuos con 3 o más adenomas, o con adenomas con displasia de alto grado, o con adenomas con histología vellosa, o con adenoma tubular de > 10 mm. Un mismo individuo puede tener más de un pólipo con características de alto riesgo. ⁴Adenomas de bajo riesgo: individuos con uno o dos adenomas tubulares < 10 mm.

11.3.1.3 Prevalencia de neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada de acuerdo con categoría de riesgo y validación de la calculadora APCS

De acuerdo con la calculadora APCS, la prevalencia de neoplasia colo-rectal (NC) fue mayor en la categoría de alto riesgo (42.6%), versus la de riesgo moderado (16%), diferencia de 26.6 puntos porcentuales, $p < 0.001$. Validamos la calculadora APCS en nuestra población para el evento NC, cuadro 13.

Por otro lado, la prevalencia de neoplasia colo-rectal avanzada (NCA) fue mayor en la categoría de

alto riesgo (5.6%) versus la de riesgo moderado (2.8%), diferencia de 2.8%, $p=0.41$, cuadro 13. Aunque se separa la población, con el tamaño de muestra actual, no fue posible validar la calculadora APCS para el evento de NCA, cuadro 13.

Cuadro 13. Prevalencia de neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada por categoría de riesgo de acuerdo con la calculadora APCS

Población total N=160						
	Neoplasia colo-rectal ¹ n=40 (25%)			Neoplasia colo-rectal avanzada ² n=6 (3.8%)		
	Presente	Ausente	P^3	Presente	Ausente	P^3
APCS riesgo moderado n=106 (66.2%)	17 (16)	89 (84)	<0.001	3 (2.8)	103 (97.2)	0.41
APCS riesgo alto n=54 (33.7%)	23 (42.6)	31 (57.4)		3 (5.6)	51 (94.4)	
Diferencia de puntos porcentuales entre poblaciones	26.6%	-		2.8%	-	

Legendas: ¹Neoplasia colo-rectal definida como cualquiera de los siguientes: (1) pólipo hiperplásico de tipo serrado, (2) adenoma de cualquier tipo, (3) o tamaño, adenoma con displasia de alto grado, (4) carcinoma. ²Neoplasia colo-rectal avanzada definida como cualquiera de los siguientes: (1) adenoma mayor de 1 cm, (2) cualquier adenoma vellosos, túbulo vellosos o con displasia de alto grado y (3) carcinoma. ³X² o exacta de Fisher para comparar diferencias entre proporciones.

Abreviaturas: APCS Asian Pacific Colorectal Screening.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la calculadora APCS para el evento NC y para el de NCA se muestran en el cuadro 14.

Cuadro 14. Pruebas de exactitud diagnóstica de la calculadora APCS para neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada

	Neoplasia colo-rectal	Neoplasia colo-rectal avanzada
Sensibilidad	57.5%	50%
Especificidad	75.4%	67.4%
Exactitud diagnóstica	71%	67.3%
Valor predictivo positivo	43.4%	5.7%
Valor predictivo negativo	84.4%	97.2%
Exactitud	71%	67.3%

11.3.1.4 Prevalencia de adenomas de bajo y alto riesgo de acuerdo con la estratificación de riesgo de la calculadora APCS

De acuerdo con la categoría de riesgo por APCS, la prevalencia de adenomas de bajo riesgo fue mayor en la categoría de alto riesgo (25.9%), versus en la de riesgo moderado (9.4%), diferencia de 16.5%, $p=0.006$, cuadro 15.

Así mismo, la prevalencia de adenomas de alto riesgo fue mayor en la categoría de alto riesgo (14.8%) versus la de riesgo moderado (5.7%), diferencia de 9.1%, $p=0.05$, cuadro 15.

Cuadro 15. Prevalencia de adenomas de bajo riesgo y de alto riesgo, por categoría de riesgo de acuerdo con la calculadora APCS

Población total N=160						
	Adenomas bajo riesgo ¹ n=24 (15%)			Adenomas alto riesgo ² n=14 (8.8%)		
	Presente	Ausente	p^3	Presente	Ausente	p^3
APCS riesgo moderado n=106 (66.2%)	10 (9.4)	96 (90.6)	0.006	6 (5.7)	100 (94.3)	0.05
APCS riesgo alto n=54 (33.7%)	14 (25.9)	40 (74.1)		8 (14.8)	46 (85.2)	
Diferencia de puntos porcentuales entre poblaciones	16.5%	-		9.1%	-	

Legendas: ¹Adenomas de alto riesgo: individuos con 3 o más adenomas, o adenomas con displasia de alto grado, o con adenomas con histología vellosa, o adenoma tubular de > 10 mm. Un mismo paciente puede tener más de un pólipo con características de alto riesgo. ²Adenomas de bajo riesgo: individuos con uno o dos adenomas tubulares < 10 mm. ³X2 o exacta de Fisher para comparar diferencias entre proporciones. *Abreviaturas:* APCS Asian Pacific Colorectal Screening.

11.3.2 Resultados de pruebas de inmunoquímica fecal (FIT)

La mediana de hemoglobina/g de heces fecales en las FIT realizadas fue de 2.6 (RIC 2.6-2.6) ng/g/heces fecales.

El 1.2% (n=2) de las FIT resultaron positivas de acuerdo con el corte pre-especificado por el fabricante (≥ 20 ng/g/heces fecales). En un solo caso se encontró NCA (adenoma tubulo-veloso > 10 mm), en otro la colonoscopia fue normal, se programó una panendoscopia en la que se encontró gastritis erosiva, sin malignidad.

Utilizando un punto de cohorte para FIT más bajo, de 10 ng/g/heces fecales, se encontraron 5 pruebas positivas. En 3 casos la colonoscopia fue normal, en otro caso se encontró NCA (adenoma tubulo-veloso), y en otro caso se encontró neoplasia colo-rectal (siete adenomas tubulares < 10 mm).

Debido a la muestra aún pequeña de la población, no fue posible establecer una asociación entre el hallazgo de NC o NCA con la prueba FIT. Sin embargo, el proyecto continúa reclutando participantes para alcanzar este objetivo.

11.3.2.1 Punto de corte óptimo de la prueba de inmunoquímica fecal (FIT)

Ningún punto de corte permitió identificar a la población con NC: AUC de 0.507 (figura 12); NCA: AUC de 0.553 (figura 13), adenomas de bajo riesgo: AUC de 0.493 (figura 14); adenomas de alto riesgo: AUC de 0.519 (figura 15). Las sensibilidades y especificidades fueron bajas en todos los escenarios.

Figura 12. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Neoplasia Colo-Rectal

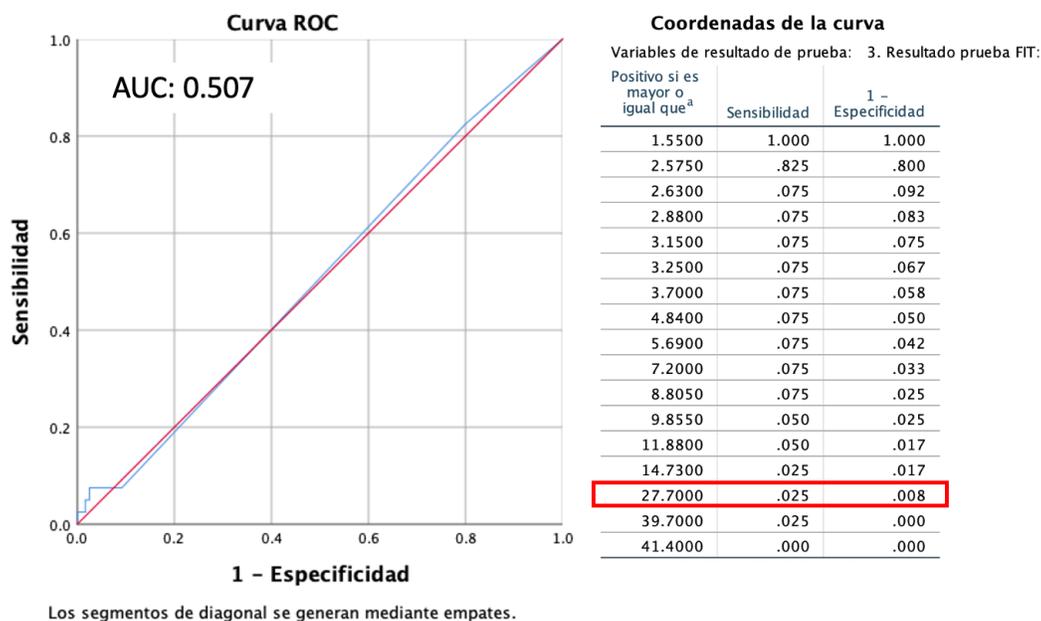


Figura 13. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Neoplasia Colo-Rectal Avanzada

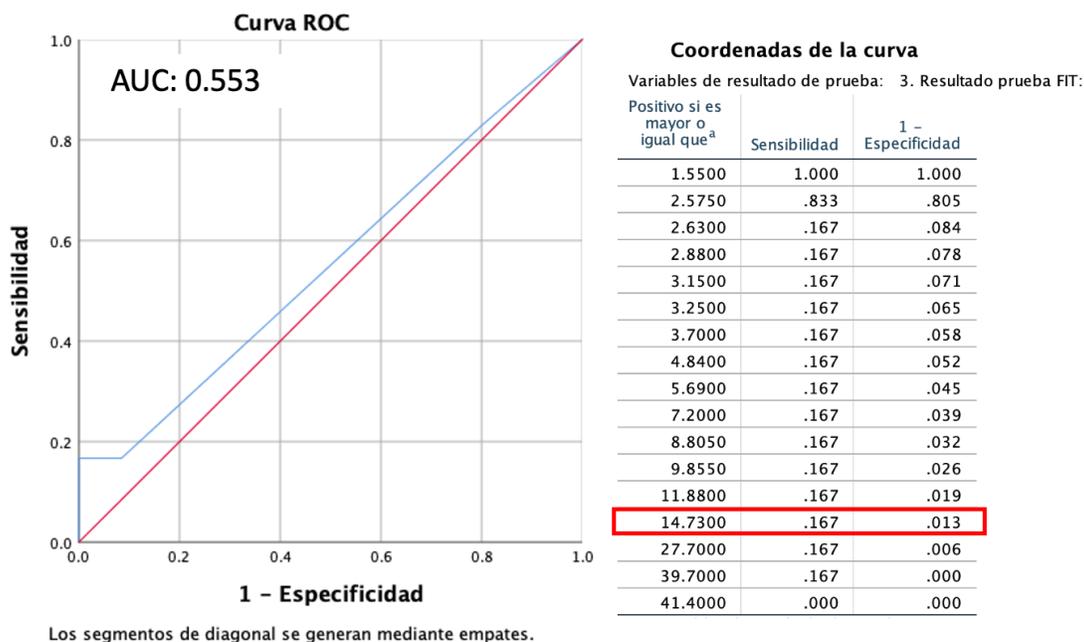


Figura 14. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Adenomas de Bajo Riesgo

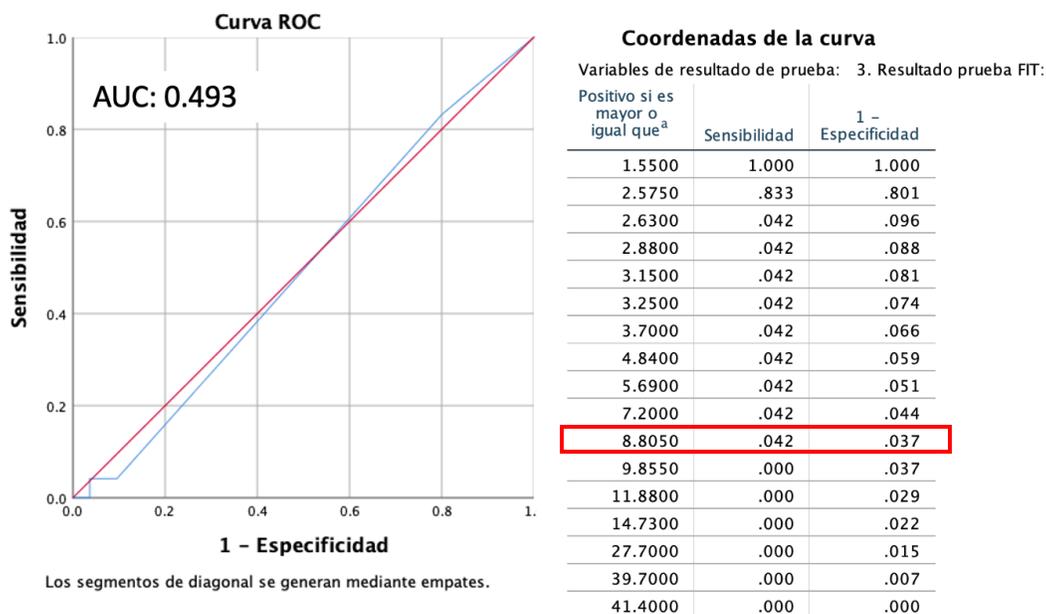
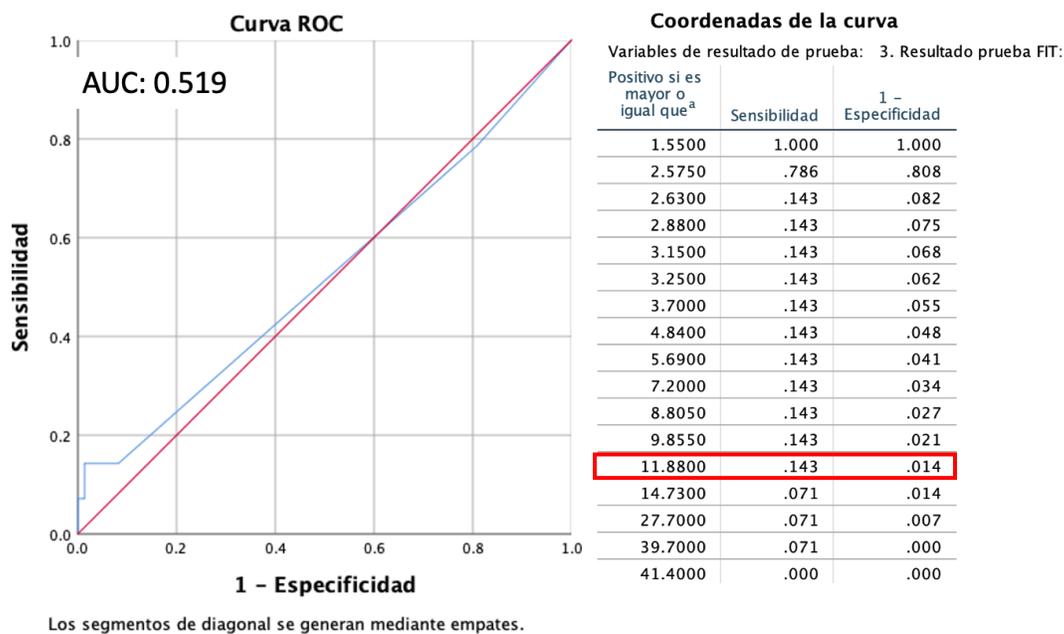


Figura 15. Curva ROC para definir el punto óptimo de corte de la prueba FIT para identificar Adenomas de Alto Riesgo



11.4 Motivos de rechazo a recomendaciones de tamizaje para cáncer colo-rectal

La población que rechazó participar en el estudio se dividió en dos grupos:

- *Grupo 1, rechazo inmediato:* individuos que rechazaron participar de manera inmediata, sin que aceptaran una explicación sobre la importancia del tamizaje para cáncer colo-rectal.
- *Grupo 2, rechazo tras evaluación:* individuos que rechazaron participar en algún momento después de haber recibido información acerca de la importancia del tamizaje para prevenir el cáncer colo-rectal.

Los motivos de rechazo de ambos grupos se muestran en el cuadro 16, los más comunes fueron: falta de tiempo (15.5%), falta de interés (14%) y miedo (10.5%). Por otro lado, 22% de la población no contestó un motivo de rechazo, y 23.9% de la población perdió seguimiento por la pandemia COVID-19. Las dificultades en el transporte (4.9%), la preocupación por otra enfermedad (3.5%), la vergüenza al estudio (1.4%) fueron causas de rechazo menos frecuentes. Un mismo individuo pudo haber contestado más de un motivo de rechazo.

Cuadro 16. Motivos de rechazo a participar en el estudio divididos por grupos y en el total de la población

Motivos de rechazo	Grupo 1, n=35 Rechazo Inmediato n (%)		Grupo 2, n=107 Rechazo tras evaluación n (%)	Total N=142 N (%)
Edad (mediana, RIC)	67 (60-72)	62 (55-68)	62 (55.7-69)	
Sexo	12 (34.3)	37 (34.6)	49 (34.5)	
Hombre		37 (34.6)	93 (65.5)	
Mujer	23 (65.7)	70 (65.4)		
Perdido por pandemia COVID-19	0		34 (31.8)	34 (23.9)
No contestó	1 (2.9)		31 (29)	32 (22.5)
No tengo tiempo	11 (31.4)		11 (10.3)	22 (15.5)
No me interesa	13 (37.1)		7 (6.5)	20 (14)
Me da miedo	5 (14.3)		10 (9.3)	15 (10.5)
Tengo dificultades transporte	3 (8.6)		4 (4.7)	7 (4.9)
Tengo otra enfermedad que me preocupa	1 (2.9)		4 (4.7)	5 (3.5)
Me da vergüenza	0		2 (1.9)	2 (1.4)
Tengo dificultades económicas	1 (2.9)		2 (1.9)	3 (2.1)
Tengo un familiar enfermo	0		2 (1.9)	2 (1.4)

Otras	4 (11.4) ¹	3 (2.8) ²	7 (4.9)
--------------	-----------------------	----------------------	---------

Leyendas: ¹Otras grupo 1: me siento sano n=3, tendrá cirugía n=1. ²Otras grupo 2: no tengo quien me acompañe n=1, logística compleja n=1, me siento sano n=1. Abreviaturas: RIC Rango Inter cuartil 25-75.

Los individuos del grupo 2 que rechazaron participar tras una evaluación personalizada y tras haber recibido información educativa sobre la importancia del tamizaje de CCR, pudieron hacerlo en diferentes etapas del estudio (cuadro 17):

1. Casi una tercera parte rechazo participar después de haber recibido información sobre la importancia del tamizaje para CCR. Estas personas ya habían sido evaluadas y cumplían criterios de elegibilidad (29%).
2. Otra tercera parte aceptó participar, se programó, pero por la pandemia de COVID-19 se suspendieron sus intervenciones. Cuando el protocolo reabrió no pudieron ser contactados nuevamente (31.8%).
3. Otro grupo aceptó participar, se programaron sus estudios, pero no acudieron a realizarlos. Es importante mencionar que a estos individuos se les daba la oportunidad hasta 3 veces de re-programarlos (15.8%).
4. Finalmente, 23.4% de los participantes entregaron muestra de heces para FIT, pero no acudieron a colonoscopia.

Cuadro 17. Momentos en los que los individuos del grupo 2 “rechazo tras evaluación” dejaron de participar en el estudio

Momento de rechazo	n=107 (%)
Tras recibir información sobre la importancia del tamizaje para CCR	31 (29)
Aceptó participar, perdido por pandemia	34 (31.8)
Aceptó participar, no acudió a FIT ni colonoscopia	17 (15.8)
Aceptó participar, acudió a FIT pero no a colonoscopia	25 (23.4)

Abreviaturas: FIT Prueba inmunoquímica fecal. CCR Cáncer colo-rectal.

11.5 Factores de riesgo para cáncer colo-rectal y su asociación con neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada y adenomas de alto riesgo

Se realizó un análisis bi-variable entre diferentes factores de riesgo conocidos para CCR y NC, NCA y adenomas de alto riesgo. No encontramos ningún factor asociado a mayor riesgo de NCA. Para NC solo el consumo de vegetales resultó estadísticamente significativo (p=0.02), con un menor consumo en el grupo con hallazgo de NC. Finalmente, para adenomas de alto riesgo, menor consumo de vegetales (p=0.04), y mediana de edad mayor (p=0.05), fueron estadísticamente significativos, cuadro 18.

No se realizó análisis multivariado debido al tamaño de la muestra.

Cuadro 18. Factores de riesgo para cáncer colo-rectal y su asociación con neoplasia colo-rectal, neoplasia colo-rectal avanzada y adenomas de alto riesgo

Característica	Población con colonoscopia N=160 (%)	Población con neoplasia colo-rectal n=40 (25%)	p^1	Población con neoplasia colo-rectal avanzada n=6 (3.7%)	p^1	Población con adenomas de alto riesgo n=14 (8.7%)	p^1
Género <i>Hombre</i> <i>Mujer</i>	74 (46.3) 86 (53.8)	24 (60) 16 (40)	0.07	3 (50) 3 (50)	0.58	9 (64.3) 5 (35.7)	0.16
Edad (años, mediana, RIC 25-75)	59 (54-64)	59.5 (55-66)	0.19	61 (56.5-64.5)	0.6	62 (58.7-66.2)	0.05
Antecedente heredofamiliar de CCR de primer grado	34 (21.5)	12 (30)	0.29	2 (33.3)	1	4 (28.6)	0.53
Tabaquismo	78 (48.7)	24 (60)	0.10	2 (33.3)	1	9 (64.3)	0.21
Antecedente de consumo de aspirina	34 (21.2)	8 (20)	0.76	1 (16.7)	1	2 (14.3)	0.73
Diabetes mellitus tipo 2	38 (23.7)	11 (27.5)	0.62	2 (33.3)	1	5 (35.7)	0.27
Hipertensión arterial sistémica	51 (31.9)	14 (35)	0.58	3 (50)	1	7 (50)	0.14
Consumo de vegetales >4/semana	49 (30.6)	7 (17.5)	0.02	5 (83.3)	0.42	1 (7.1)	0.04
Actividad física 150 min/semana	51 (31.9)	9 (22.5)	0.23	1 (16.7)	1	2 (14.3)	0.15
IMC (mediana, RIC 25-75)	26.4 (24-29.3)	26.1 (23.7-28.3)		29.1 (22-32)		24.9 (22.2-28.7)	
<i>Normal (<25)</i> <i>Sobrepeso (25-30)</i> <i>Obesidad (>30)</i>	57 (35.6) 72 (45) 31 (19.4)	17 (42.5) 17 (42.5) 6 (5)	0.24	2 (33.3) 2 (33.3) 2 (33.3)	0.27	7 (50) 5 (35.7) 2 (14.3)	0.48
Hb fecal FIT (ng/g heces fecales, mediana, RIC 25-75)	2.6 (2.6-2.6)	2.6 (2.6-2.6)	0.95	2.6 (2.5-12)	0.6	2.6 (2.5-2.6)	0.81

Leyendas: ¹X² o exacta de Fisher para comparar diferencias entre proporciones. U de Mann-Withney para comparar diferencias entre medianas. Se compararon población total vs población con NCR, vs con NCA, vs con adenomas de alto riesgo. Abreviaturas: RIC Rango Intercuartil. IMC Índice de Masa Corporal. Hb Hemoglobina. FIT Prueba Inmunológica Fecal.

12. Discusión

Nuestros resultados preliminares mostraron que la calculadora ACPS estratificó a 66% de nuestra población en la categoría de riesgo intermedio, y a 34% en la de alto riesgo. En colonoscopia de tamizaje, identificamos NC en el 25% del total de la población, y NCA en 3.7%. No encontramos ningún caso de CCR. De acuerdo con la estratificación de APCS, tanto la prevalencia de NC, como la de NCA fueron mayores en los participantes pertenecientes a la categoría de alto riesgo, comparada con la de los participantes pertenecientes a la categoría de riesgo intermedio (diferencia de 26.6 puntos porcentuales, $p < 0.001$ y de 2.8 puntos porcentuales, $p = 0.41$, respectivamente). Debido a la baja frecuencia de pruebas FIT positivas (1.2%), no fue posible establecer una correlación con la calculadora APCS.

En años recientes esfuerzos de distintos grupos en nuestro país han permitido implementar programas piloto de tamizaje para CCR. Estos programas plantean una estrategia en **dos pasos**: Paso 1) FIT. Paso 2) Colonoscopia a personas con FIT positivo. Los programas que plantean una estrategia de dos pasos permiten ahorrar recursos al realizar colonoscopia solo a la población con FIT positivo. Tanto el estudio de Manzano-Robleda y cols. realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México⁷¹, como el de Remes-Troche y cols. llevado a cabo en un centro de Veracruz⁷³, utilizaron la estrategia de dos pasos. Con esta estrategia, de acuerdo con datos obtenidos del INEGI 2020⁶⁹, en México la población de entre 50 y 75 años elegible para tamizaje de CCR es de **23,898,817** personas. Con una frecuencia de FIT positiva de 15%⁷¹ se deberían realizar anualmente 3,584,822 colonoscopias de tamizaje. Mientras que con la frecuencia reportada por Remes-Troche de 5.9% se deberían realizar 1,194,940. Los números para la Ciudad de México son: **2,243,384** personas de entre 50 y 74 años elegibles para tamizaje. Con una frecuencia de FIT positivo de 15% (Manzano-Robledo et al) se requieren 336,507 colonoscopias. Mientras que para una frecuencia de FIT positivo de 5% se requieren 112,169 colonoscopias⁷³. Ni el país, ni la Ciudad de México cuentan con la infraestructura suficiente para realizar ese número de colonoscopias⁷⁰. Nuestro estudio plantea una estrategia de **tres pasos**, en la que utilizando una calculadora clínica simple (APCS) se puede identificar dentro de la población susceptible de tamizaje para CCR a aquella con el más alto riesgo de encontrar NCA en una colonoscopia de tamizaje: Paso 1) Identificación de la población de alto riesgo utilizando la calculadora APCS. Paso 2) FIT solo para las personas de alto riesgo. Paso 3) Colonoscopia de tamizaje para las personas de alto riesgo y FIT positivo. Para poder utilizar la calculadora APCS en la población mexicana, es necesario validarla de forma prospectiva, este fue el objetivo principal del estudio.

La calculadora APCS logró estratificar a la población mexicana en dos categorías de riesgo: intermedio y alto. Si bien en nuestro estudio el porcentaje de participantes pertenecientes a la categoría de alto riesgo es mayor comparativamente con la población asiática (34% versus 19.4%, respectivamente) (63), el estudio de Negrete et al de naturaleza retrospectiva, realizado también en población mexicana, estratificó a 20% de la población como de alto riesgo^{34,63}. Adicionalmente, el estudio de Rosas et al que tuvo como objetivo estratificar de forma prospectiva a una población mexicana con la calculadora APCS encontró a 40% de su población perteneciente a la categoría de alto riesgo (con un reporte de solo 5% de familiares de primer grado con antecedente de CCR)⁷⁴. Hipotetizamos que el contraste de los resultados de estos dos estudios previos realizados también en población mexicana se debe a una mayor inclusión de participantes con historia familiar de primer grado de CCR (21.3% en nuestro estudio, 5% en el estudio de Rosas et al⁷⁴ y 1.7% en el estudio de Negrete et al³⁴). Es posible que hallamos reclutado a más participantes con historia familiar de CCR cuando abrimos el estudio a la población general (sin registro en el instituto) ya que las personas

más conscientes de la enfermedad son aquellas que pudieron haber vivido el diagnóstico, o muerte reciente por CCR de un familiar cercano. En la literatura se ha reportado que en la mayoría de las personas la historia familiar de CCR se atribuye a CCR “no sindrómico familiar”, a diferencia de un síndrome hereditario de cáncer familiar que implica alto riesgo de CCR (Ej. Síndrome de Lynch Riesgo de CCR en hombres 66%, mujeres 43%. Poliposis adenomatosa familiar progresión a CCR en >90% de los casos). Un meta-análisis de colonoscopia de tamizaje en adultos de entre 45 y 75 años encontró que en 11% de las personas con familiares de primer grado con CCR se encontraba NCA, comparado con 6% en aquellos sin familiares de primer grado con CCR (OR 2.41 [IC 95% 1.69-3.43])^{59,60}. Contar con un mayor porcentaje de participantes con historia familiar de primer grado de CCR en nuestra población podría incrementar no solo el porcentaje de participantes pertenecientes a la categoría de alto riesgo, sino también la prevalencia de NCA en colonoscopia de tamizaje. Sin embargo, consideramos que es importante definir la prevalencia de NCA en los familiares de primer grado de pacientes con CCR ya que representan la población de mayor riesgo. De encontrarse una mayor prevalencia de NCA, este sería un grupo de la población que debería ser priorizado para tamizaje en nuestro país, o al menos, en el que deberían de invertirse mayores esfuerzos para prevenir y diagnosticar el CCR en etapas tempranas.

La prevalencia de NCA en nuestra población fue de 3.7%, prevalencia similar a la reportada por Yeoh et al en población asiática, que fue de 4.5% en su cohorte de derivación (n=860), y de 3.2% en su cohorte de validación (n=1,892), y sin embargo menor a la reportada en EUA, un país considerado de alta incidencia (7.8%)⁴⁸. Al estratificar por categoría de riesgo, la prevalencia de NCA reportada por Yeoh et al fue de 3.2% en la categoría de riesgo intermedio y de 5.2% en la de alto riesgo, con una diferencia de 2% (p=0.003)⁶³. En nuestro estudio la prevalencia de NCA fue de 2.8% para riesgo intermedio, y de 5.6% para alto riesgo, diferencia de 2.8%, (p=0.41). Si bien la diferencia no alcanza aún la significancia estadística, es un hallazgo similar al reportado por Negrete et al en su estudio retrospectivo realizado también en población mexicana, en el que, entre 1172 personas a las que se les realizó una colonoscopia de tamizaje, la prevalencia de NCA en población de riesgo intermedio fue de 2.6%, y de 5.2% en la de alto riesgo, diferencia de 2.6%, (p=0.027)³⁴. Con los resultados de estos dos estudios realizados en población mexicana, uno retrospectivo, y otro prospectivo, se hace evidente que el riesgo de NCA no es el mismo para toda la población mayor de 50 años, y que una calculadora clínica simple desarrollada en población asiática puede estratificar también a nuestra población de acuerdo con su riesgo de NCA en colonoscopia de tamizaje. En un país con recursos limitados, el tamizaje basado en riesgo podría permitir priorizar a la población de mayor riesgo. Si bien en este estudio el evento de NCA aún no alcanza la diferencia estadísticamente significativa, es posible que al incrementar el tamaño de la muestra de nuestra cohorte (que continúa reclutando), sea posible alcanzarla y terminar de validar así la calculadora APCS en nuestra población. En nuestro estudio no identificamos ningún caso de CCR. Mientras que la prevalencia de NC fue de 25% (n=40). Por su parte, utilizando la clasificación los pólipos de tipo adenomas, los identificamos en 23.7% de los participantes, siendo 8.8% de adenomas de alto riesgo, y 15% adenomas de bajo riesgo. Nuestros resultados contrastan con los reportados por el estudio de Manzano-Robleda y cols., quienes identificaron adenocarcinoma en 8% y pólipos de tipo adenoma en 47.1% de su población⁷¹. Por su parte, Remes-Troche y cols reportaron resultados similares a los nuestros, ningún caso de adenocarcinoma y 33.3% de pólipos de tipo adenoma⁷³. Ni el estudio de Manzano-Robleda, ni el de Remes-Troche reportaron la prevalencia de NC, ni la de NCA. Hipotetizamos que la alta prevalencia de CCR (8%) en el estudio de Manzano-Robledo et al podrían deberse a la inclusión de participantes con síntomas gastrointestinales que aceptaron participar en el protocolo como parte de su abordaje diagnóstico, más que como parte de un programa de tamizaje para CCR. En cambio, tanto el estudio de Remes-Troche, como el nuestro, estos síntomas se interrogaron de forma dirigida la y en caso de

encontrarlos se enviaba al paciente a abordaje correspondiente y no a un estudio de prevención en el que por definición deben ingresar personas asintomáticas. Si bien la calculadora APCS no ha sido validada para los desenlaces de NC y adenomas, en nuestro estudio observamos que los participantes de alto riesgo según la calculadora APCS tiene una prevalencia de NC 26.6% mayor que la de los de riesgo intermedio; de la misma forma, la prevalencia de adenomas de bajo riesgo es 16.5% mayor, y la de los adenomas de alto riesgo 9.1% mayor, en el grupo de participantes de la categoría de alto riesgo, comparativamente con la de los participantes pertenecientes a la categoría de riesgo intermedio, estratificados por APCS. Interpretamos que estos resultados confirman que la calculadora APCS permite estratificar a la población mexicana en su riesgo de identificar lesiones premalignas o malignas en una colonoscopia de tamizaje, y que sería posible aplicarla a nuestra población como un paso primordial para mejorar la costo-efectividad del tamizaje para CCR en nuestro país.

De acuerdo con el punto de cohorte pre-especificado por el fabricante y que es el utilizado en nuestro instituto (20 ug/g/heces fecales), solo dos pruebas FIT resultaron positivas (frecuencia de 1.2%), en un solo caso se encontró NCA. Globalmente se ha reportado una tasa de FIT positivo que varía entre 6 y 8% (87, 88). En un estudio mexicano, el de Manzano-Robleda et al, se encontró una frecuencia de FIT positivo de 15% entre 737 personas estudiadas⁷¹. Otro estudio en población mexicana, el de Remes-Troche et al reportó una frecuencia de FIT positivo de 5% en 502 participantes⁷³. El bajo porcentaje de pruebas FIT positivas en nuestro estudio podría explicarse por varios factores: (1) Fuimos estrictos en incluir solo a individuos asintomáticos (sin síntomas sugestivos de cáncer, sin anemia), mientras que en el estudio de Manzano-Robleda et no está pre-especificado en sus criterios de inclusión y exclusión que se hayan interrogado y se podrían haber incluido un mayor porcentaje de personas con síntomas gastrointestinales. Por otro lado, al igual que nosotros, en el estudio de Remes-Troche interrogaron la presencia de síntomas y a las personas que los presentaban no se les permitió participar en el protocolo de tamizaje para CCR, y se enviaron a estudio diagnóstico de acuerdo con su sintomatología. (2) El tipo de prueba utilizada (diferente fabricante), (3) así como el procesamiento de la prueba por personal del centro podrían haber influido en nuestra baja frecuencia de FIT. En nuestro estudio la prueba FIT se realizó en el centro por personal de laboratorio, el paciente solo entregaba la muestra de heces. Esto contrasta con otros estudios en los que la muestra es tomada por el paciente y posteriormente entregada para procesamiento. (4) No identificamos ningún caso de CCR, y, como se mencionó antes, la prueba FIT se recomienda para la detección de CCR, no para adenomas o lesiones premalignas⁴⁵. La mayor parte de los estudios de la prueba FIT se han realizado como prueba de tamizaje para detectar CCR, en donde alcanza una sensibilidad de 73-83% y especificidad de 90-96%^{44,45}. Su papel en la detección de lesiones pre-malignas como adenomas o NCA ha sido menos estudiado. La sensibilidad de la prueba FIT para detectar adenomas ≤ 9 mm es de solo varía de 7 a un 9.7%, siendo mayor a mayor edad (mayores de 60 años). Interesantemente, para adenomas de ≥ 10 mm la sensibilidad en < 50 años es de 25.3%, de 23% para personas entre los 50 y 59 años, y de 20% para mayores de 60 años⁴⁷. Específicamente para NCA, Kim et al reportaron una sensibilidad de 22%, especificidad de 96.9%, valor predictivo positivo de 24.3% y valor predictivo negativo de 96.6% de la prueba FIT para detectar NCA en una cohorte de 4374 individuos mayores de 50 años, utilizando el punto de corte de 20 mcg/g/heces fecales⁷⁷. Finalmente, respecto a la prueba FIT, debido al bajo número de pruebas positivas, no pudimos definir un punto de corte óptimo para la prueba FIT para detectar NCA, ni para NC o adenomas, en nuestra población, como puede verse en las curvas ROC de las figuras 12 a 15. El tamaño de muestra es muy pequeño comparativamente con los estudios en los que se ha buscado encontrar un punto de corte óptimo, por lo que es un objetivo que podría cumplirse en el futuro al aumentar el tamaño de muestra.

Debido a que es conocido el rechazo a realizar colonoscopia de tamizaje en la población general, al momento de diseñar nuestro estudio creamos cuestionarios para identificar los motivos por los que las personas rechazan el tamizaje para CCR. La tasa de rechazo en nuestro estudio fue de 30%, porcentaje menor al reportado en la literatura que puede ser tan alto como de 84%⁷⁸. En el estudio NordICC, uno de los más grandes realizados hasta la fecha sobre tamizaje de CCR con colonoscopia, solo 42% de la población invitada acudió a realizarla⁷⁹. Por otro lado, en el estudio CONFIRM, 16.1% de la población rechazó realizar una colonoscopia de tamizaje. Cuando se interrogó la causa, la causa más frecuente fue la preferencia por realizar una prueba alternativa sobre la colonoscopia, en este caso una prueba de búsqueda de sangre oculta en heces⁸⁰. En nuestro estudio, las principales barreras de rechazo a colonoscopia reportadas fueron: 1) factores cognitivo-emocionales: miedo, falta de interés, percepción de estar sano; 2) barreras logísticas: falta de tiempo. Las causas que identificamos son similares a las reportadas por otros estudios. Un estudio de la universidad de Colorado en EUA identificó que las principales barreras para completar una colonoscopia de tamizaje son los factores cognitivo-emocionales: falta de percepción de riesgo para padecer CCR, miedo al dolor, miedo a la preparación que se requiere para la colonoscopia; obstáculos logísticos: costo del estudio, preocupación por otras condiciones de la propia salud; barreras de los sistemas de salud: dificultades en la programación, tiempos de espera prolongados⁸¹. En nuestro estudio la barrera del sistema de salud no fue un impedimento ya que en el diseño buscamos previamente tiempos específicos para realizar la colonoscopia de tamizaje para los pacientes del protocolo, sin embargo, debemos considerar que los participantes deben pagar su transporte al instituto, lo cuál, para pacientes de poblaciones alejadas a la ciudad puede significar una barrera de costo de transporte importante. Sin embargo, en la realidad de nuestro país es muy posible que sea la principal barrera ya que no existe la infraestructura suficiente de colonoscopios, ni de recursos económicos. Por otro lado, en relación con la falta de información sobre CCR en la población general, nuestro protocolo de invitación al estudio incluía una entrevista personalizada extensa en la que se informaba a las personas sobre la importancia del tamizaje para CCR, y se les brindaba información estandarizada sobre su importancia del tamizaje de CCR a través de vídeos, folletos, y resolución de dudas. A pesar de esto, el 39.2% de la población que rechazó participar lo hizo después de esta entrevista. Un estudio realizado en población mexicana por Unger y cols. buscó identificar barreras y facilitadores para implementar un programa de tamizaje para CCR en la Ciudad de México, identificaron múltiples barreras (ver cuadro 8 en sección marco teórico). Dentro de las barreras individuales identificadas destaca la falta de conciencia sobre el CCR, el miedo a la colonoscopia, falta de interés por la salud, vergüenza por realizar una colonoscopia. Una de sus propuestas para facilitar la participación en programas de tamizaje para CCR es brindar educación sobre el CCR, el riesgo individual y los beneficios del tamizaje²⁹. Nuestros resultados sobre el rechazo a colonoscopia refuerzan la idea de que en la planeación de la creación de un programa nacional de tamizaje en nuestro país se debe considerar las altas tasas de rechazo reportadas en la literatura mundial e implementar medidas que permitan incrementar la participación en el tamizaje de CCR no solo con campañas de educación a la población, sino con pruebas alternativas a la colonoscopia como primera medida de tamizaje. Un estudio en población alemana encontró una tasa de aceptación a la medida alternativa a la colonoscopia de 97%. La prueba alternativa que se utilizó en este estudio fue la búsqueda de sangre fresca en heces fecales⁸². Otra alternativa a ofrecer podría ser la prueba de búsqueda de ADN en heces fecales, prueba que alcanza un sensibilidad de 92.3% para detectar CCR, y de 42.4% para detectar NCA, ambas mayores a las reportadas con FIT (73.8 y 23.8% respectivamente)⁴⁸. Recientemente los autores de la calculadora APCS publicaron los resultados de un estudio en el que evaluaron el rendimiento diagnóstico de combinar una prueba de búsqueda de ADN en heces con la calculadora APCS. Su metodología fue diferente a la que proponemos en

este estudio, pues ofrecieron prueba FIT/ADN en heces a población de riesgo intermedio, y colonoscopia a riesgo alto. Su propuesta está basada en que en China existe ya un programa establecido de tamizaje para CCR basado en riesgo (estratificado por APCS, a diferencia de nuestro país en donde no existe ningún programa nacional). Los autores del estudio encontraron que combinar APCS + prueba de ADN en heces detecta a 95.2% de los casos de CCR, y a 73.5% de los casos de NCA, reportando una sensibilidad del APCS + ADN en heces de 73.5%, y de 62.8% para APCS + FIT, $p < 0.01$. La desventaja de esta estrategia es el alto costo de la prueba de búsqueda de ADN en heces. Por otro lado, ofrece la ventaja de disminuir el número de colonoscopias requeridas, así como incrementar el apego a recomendaciones de tamizaje ya que una prueba de búsqueda de ADN en heces se percibe como una prueba fácil de realizar^{75,83}. La prueba de búsqueda de ADN en heces ya se encuentra recomendada en guías de tamizaje para CCR¹¹, sin embargo, ninguna de las pruebas comerciales se encuentra disponible en México. En nuestro estudio no nos fue posible realizar la maniobra de ofrecer una prueba alternativa debido a que el objetivo principal es la validación de la calculadora APCS para identificar NCA en colonoscopia de tamizaje. Sin embargo, las medidas alternativas a la colonoscopia, como primer estudio de tamizaje son consideraciones que se deben tomar en cuenta cuando se ofrecen estudios de tamizaje para CCR a la población general.

Adicional a identificar factores asociados a rechazo, un objetivo adicional del estudio fue identificar de forma prospectiva factores de riesgo asociados a CCR. La intención de identificarlos de forma prospectiva es debido a que buscarlos de manera retrospectiva no siempre es sencillo pues no siempre son interrogados de manera completa. Está bien descrito que el CCR se asocia a estilo de vida sedentaria, a sobrepeso y obesidad, todos factores de riesgo más frecuentes en países industrializados en los que el consumo de vegetales es bajo y se prefieren los alimentos procesados y las carnes rojas^{84,85}. En la población de nuestro estudio encontramos que en más de la mitad de los participantes hay sobrepeso (45%) u obesidad (19.4%), vida sedentaria en 68.1%, bajo consumo de vegetales en 69.4% y diagnóstico conocido de diabetes mellitus tipo 2 en 23.7%. Nuestro país ha sufrido en las últimas décadas una transición hacia un estilo de vida más sedentario que ha traído consigo una epidemia de sobrepeso y obesidad con consecuencias en la salud de los mexicanos. Según datos de ENSANUT 2021, en la población de entre 50 y 75 años de edad, la prevalencia de sobrepeso puede ser tan alta como 45% (grupo de los 60 a 69 años), mientras que la de obesidad de hasta 37% en el grupo de los 50 a 59 años de edad, sobre todo en poblaciones urbanas (ENSANUT 2021)⁸⁶. De acuerdo con datos de GLOBOCAN hubo un aumento de 60% en el total de los casos nuevos anuales de CCR entre 2012 y 2020¹. Es posible que el aumento en los casos de CCR en nuestro país en los últimos años sea consecuencia también de la epidemia de sobrepeso y obesidad^{87,88}. A pesar de que en nuestra cohorte no encontramos ningún caso de adenocarcinoma, si encontramos pólipos de riesgo como adenomas y pólipos hiperplásicos serrados. En el análisis bi-variable realizado para identificar factores asociados a NC, NCA y adenomas de alto riesgo, encontramos que el bajo consumo de vegetales se asoció a un mayor riesgo de NC ($p=0.02$) y adenomas de alto riesgo ($p=0.04$). Si bien no es concluyente que el bajo consumo de vegetales se asocie a mayor riesgo de CCR, es un factor utilizado en algunas calculadoras que estiman el riesgo de padecer CCR^{64,65,89}. Otro factor con significancia estadística que encontramos en el análisis bi-variable fue la mediana de edad, mayor para la población con adenomas de alto riesgo en colonoscopia ($p=0.05$). Es conocido que la edad es uno de los principales factores de riesgo para CCR, a mayor edad, mayor riesgo^{63,67}. No encontramos ningún factor de riesgo con significancia estadística en la población de pacientes con NCA, sin embargo, es posible que esto se deba al tamaño de la muestra.

Es importante mencionar que durante la conducción del estudio el protocolo sufrió modificaciones en los criterios de inclusión, las cuales permitieron incrementar el reclutamiento y el poder de

generalizar nuestros resultados al permitir el ingreso de población sin registro en el instituto, y población con síntomas sugestivos o diagnóstico conocido de Trastorno Funcional Digestivo. En el diseño original de este estudio decidimos incluir solo a personas de “riesgo estándar”. La definición de “riesgo estándar” incluye “personas asintomáticas”²⁰. Las personas con diagnóstico conocido o con síntomas sugestivos de Trastorno Funcional Digestivo (TFD) por definición presentan síntomas gastrointestinales, por lo que en la primera fase de reclutamiento decidimos excluir a este grupo de personas. Si bien es conocido que el TFD no incrementa el riesgo de CCR a largo plazo (RR 1.02, IC 95% 0.88-1.18), un metaanálisis reciente encontró una mayor incidencia de CCR en el primer año (RR 6.84, CI 3.7-12.65) desde el diagnóstico de TFD, o desde el inicio de síntomas⁹⁰⁻⁹². En nuestro estudio, identificamos que durante los primeros 6 meses de reclutamiento uno de los principales motivos de exclusión era la presencia de síntomas de TFD. El 43.7% (n=66) del total de individuos evaluados personalmente en la primera fase refirieron síntomas sugestivos o diagnóstico conocido de TFD y fueron excluidos. En una reunión con el comité tutor reconocimos que un alto porcentaje de personas presentan síntomas sugestivos de TFD en algún momento de sus vidas y que eso no los excluye de tamizaje para CCR. Por ese motivo decidimos realizar una enmienda al protocolo para permitir la inclusión de paciente con diagnóstico conocido o con síntomas sugestivos de TFD. Estos participantes se pudieron incluir a partir de la segunda fase de reclutamiento.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Primera y más importante, se plantea por primera vez en nuestro país una estrategia de tres pasos que permita priorizar a la población de mayor riesgo, maximizando los recursos: Paso 1) Identificación de la población de alto riesgo utilizando la calculadora APCS. Paso 2) FIT solo para las personas de alto riesgo. Paso 3) Colonoscopia de tamizaje para las personas de alto riesgo y FIT positivo. Segunda, todos los participantes recibieron colonoscopia, lo cual permite la validación prospectiva de la calculadora APCS con el estándar de oro. Tercera, se trata de un estudio prospectivo en el que fue posible interrogar factores de riesgo adicionales, conocer causas de rechazo, y realizar prueba FIT a todos los participantes.

Reconocemos que nuestro estudio tiene también varias debilidades. Primera, el tamaño de muestra es aún pequeño y esto hace que no sea posible emitir conclusiones sobre varios de los objetivos (Ej. punto de corte óptimo de la prueba FIT, rendimiento diagnóstico con el punto de corte recomendado por el fabricante, validación de la calculadora para el desenlace de NCA). Segunda, la inclusión al estudio de participantes de una institución hospitalaria de tercer nivel. Sin embargo, más de dos terceras partes de nuestra población (el 71.2%) se reclutó de la comunidad y no del hospital. Adicionalmente, la población reclutada en el hospital se reclutó de la consulta de medicina interna, a la que acuden personas sanas que por alguna enfermedad del pasado tienen registro en el instituto, o que tienen comorbilidades que pueden ser atendidas por médicos generales que se encuentran en entrenamiento de una especialidad. Otros estudios reclutan a sus participantes de centros de salud con población similar a la atendida en la consulta de medicina interna de nuestro hospital⁷⁹. Finalmente, intentamos controlar este factor al realizar el cuestionario de inclusión (ver anexo Cuestionario 1) y calcular en todos los potenciales participantes el índice de Charlson que predice riesgo de mortalidad por comorbilidades, solo aquellos con un puntaje menor a 4 podían ingresar al estudio.

13. Conclusiones

La prevalencia de neoplasia colo-rectal avanzada en nuestra población fue menor a la reportada en otras poblaciones consideradas como de alta incidencia para cáncer colo-rectal (México 3.8% vs EUA 7.4%).

La calculadora APCS estratificó a nuestra población en dos categorías de riesgo: intermedio y alto. La frecuencia de población de alto riesgo en nuestra población fue mayor a la reportada en población asiática: México 34% versus Asia 19%. La prevalencia de neoplasia colo-rectal fue mayor en la población de alto riesgo, comparada con la de riesgo intermedio: 16 vs 42.6%, diferencia de 26.6%, $p < 0.01$. La prevalencia de neoplasia colo-rectal avanzada también fue mayor en la población de alto riesgo, comparada con la de riesgo intermedio: 5.6 vs 2.8, diferencia de 2.8%, $p = 0.41$. Obtuvimos una baja frecuencia de prueba FIT positiva, por lo que no nos fue posible establecer su correlación con la calculadora APCS, ni encontrar un punto de corte óptimo para identificar neoplasia colo-rectal, o neoplasia colo-rectal avanzada, sin embargo, el reclutamiento de pacientes continúa para alcanzar este objetivo. Fue posible identificar motivos de rechazo a colonoscopia de tamizaje, los principales fueron: falta de interés, miedo y falta de tiempo.

Reconocemos que nuestros resultados son preliminares, sin embargo, esta información se suma a la evidencia que requiere nuestro país para la creación de un programa nacional de tamizaje para cáncer colo-rectal: es posible estratificar a la población susceptible de tamizaje para cáncer colo-rectal de acuerdo con su riesgo de identificar neoplasia colo-rectal y neoplasia colo-rectal avanzada. La población de alto riesgo tiene el doble de riesgo de identificar neoplasia colo-rectal y/o neoplasia colo-rectal avanzada en una colonoscopia de tamizaje. Una herramienta clínica sencilla como lo es la calculadora APCS podría permitir priorizar el tamizaje a la población de mayor riesgo, y en forma consecuente mejorar la costo-efectividad en nuestro país.

14. Financiamiento del proyecto

Este proyecto fue financiado a través del “Innovation Grant” otorgado por Conquer Cancer Foundation.

15. Bibliografía

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394–424 (2018).
2. Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **61**, 69–90 (2011).
3. Espinosa-Tamez, P. *et al.* National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018. *Salud Publica Mex* 1–9 (2021) doi:10.21149/12522.
4. Roselló, S., Simón, S. & Cervantes, A. Programmed colorectal cancer screening decreases incidence and mortality. *Transl. Gastroenterol. Hepatol* **4**, 84–84 (2019).
5. Brown, J. J. *et al.* Decreased colorectal cancer incidence and mortality in a diverse urban population with increased colonoscopy screening. *BMC Public Health* **21**, 1280 (2021).
6. Markowitz, S. D. & Bertagnolli, M. M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **361**, 2449–2460 (2009).
7. Jones, S. *et al.* Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 4283–4288 (2008).

8. Colucci, P. M., Yale, S. H. & Rall, C. J. Colorectal Polyps. *Clinical Medicine & Research* **1**, 261–262 (2003).
9. Bujanda, L. Malignant colorectal polyps. *WJG* **16**, 3103 (2010).
10. Spratt, J. S. The primary and secondary prevention of cancer. *J. Surg. Oncol.* **18**, 219–230 (1981).
11. US Preventive Services Task Force *et al.* Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* **325**, 1965 (2021).
12. Williams, J. G. *et al.* Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* **15**, 1–38 (2013).
13. Lauby-Secretan, B., Vilahur, N., Bianchini, F., Guha, N. & Straif, K. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med* **378**, 1734–1740 (2018).
14. Friedland, S. *et al.* Development and Clinical Validation of a Blood Test for Early Detection of Colorectal Adenomas and Cancer for Screening and Postpolypectomy Surveillance. *Gastro Hep Advances* **1**, 223–230 (2022).
15. Friedland, S. *et al.* Clinical performance of a multimodal screening blood test for advanced adenomas and CRC in an average-risk cohort of 1,038 participants. *JCO* **41**, 75–75 (2023).
16. Lopes, G. Early Detection for Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *Global Oncol.* (2019).
17. Peterse, E. F. P. *et al.* The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline: Young-Onset CRC: Screening Implications. *Cancer* **124**, 2964–2973 (2018).
18. Acosta Padilla, Á. M. Guía de Práctica Clínica. Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colon y Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención. *Guías de Práctica Clínica del IMSS* 58 paginas (2010).
19. Torrecillas-Torres, L. *et al.* Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México. *GAMO* **18**, 3208 (2022).
20. Wolf, A. M. D. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society: ACS Colorectal Cancer Screening Guideline. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 250–281 (2018).
21. Winawer, S. J. *et al.* Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med* **329**, 1977–1981 (1993).
22. Zauber, A. G. *et al.* Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* **366**, 687–696 (2012).
23. Zauber, A. G. The Impact of Screening on Colorectal Cancer Mortality and Incidence: Has It Really Made a Difference? *Dig Dis Sci* **60**, 681–691 (2015).
24. Nishihara, R. *et al.* Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *N Engl J Med* **369**, 1095–1105 (2013).
25. Brenner, H., Chang-Claude, J., Rickert, A., Seiler, C. M. & Hoffmeister, M. Risk of Colorectal Cancer After Detection and Removal of Adenomas at Colonoscopy: Population-Based Case-Control Study. *JCO* **30**, 2969–2976 (2012).
26. Brenner, H., Chang-Claude, J., Seiler, C. M. & Hoffmeister, M. Long-Term Risk of Colorectal Cancer After Negative Colonoscopy. *JCO* **29**, 3761–3767 (2011).

27. Baxter, N. N., Warren, J. L., Barrett, M. J., Stukel, T. A. & Doria-Rose, V. P. Association Between Colonoscopy and Colorectal Cancer Mortality in a US Cohort According to Site of Cancer and Colonoscopist Specialty. *JCO* **30**, 2664–2669 (2012).
28. Lohsiriwat, V. Colonoscopic perforation: Incidence, risk factors, management and outcome. *WJG* **16**, 425 (2010).
29. Unger-Saldaña, K. *et al.* Barriers and facilitators for colorectal cancer screening in a low-income urban community in Mexico City. *Implement Sci Commun* **1**, 64 (2020).
30. García-Osogobio, S., Téllez-Ávila, F. I., Méndez, N. & Uribe-Esquivel, M. Results of the first program of colorectal cancer screening in Mexico. *Endoscopia* **27**, 59–63 (2015).
31. Quintero, E. *et al.* Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* **366**, 697–706 (2012).
32. Gupta, S. *et al.* Comparative Effectiveness of Fecal Immunochemical Test Outreach, Colonoscopy Outreach, and Usual Care for Boosting Colorectal Cancer Screening Among the Underserved: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* (2013) doi:10.1001/jamainternmed.2013.9294.
33. Imperiale, T. F. *et al.* Results of Screening Colonoscopy among Persons 40 to 49 Years of Age. *N Engl J Med* **346**, 1781–1785 (2002).
34. Negrete Carballo, E. & Huitzil Melendez, F. D. Prevalence of advanced colorectal neoplasia according to risk categories at screening colonoscopy in a tertiary referral center. *JCO* **36**, 578–578 (2018).
35. Hardcastle, J. D. *et al.* Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *The Lancet* **348**, 1472–1477 (1996).
36. Kronborg, O., Fenger, C., Olsen, J., Jørgensen, O. D. & Søndergaard, O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *The Lancet* **348**, 1467–1471 (1996).
37. Kewenter, J., Brevinge, H., Engarás, B., Haglind, E. & Åhrén, C. Results of Screening, Rescreening, and Follow-up in a Prospective Randomized Study for Detection of Colorectal Cancer by Fecal Occult Blood Testing: Results for 68,308 Subjects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **29**, 468–473 (1994).
38. Meklin, J., Syrjänen, K. & Eskelinen, M. Colorectal Cancer Screening With Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests: A Critical Review of Fecal Occult Blood Tests. *Anticancer Res* **40**, 575–581 (2020).
39. Mandel, J., S. Screening for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **329**, 1351–1354 (1993).
40. Hewitson, P., Glasziou, P., Watson, E., Towler, B. & Irwig, L. Cochrane Systematic Review of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Occult Blood Test (Hemoccult): An Update. *Am J Gastroenterology* **103**, 1541–1549 (2008).
41. Guimarães, D. P. *et al.* Comparison of a New-generation Fecal Immunochemical Test (FIT) With Guaiac Fecal Occult Blood Test (gFOBT) in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy-referral Patients. *Anticancer Res* **39**, 261–269 (2019).
42. Fagundo, R. PRUEBA INMUNOQUÍMICA FECAL (FIT) DE ALTA SENSIBILIDAD LABORATORIO CENTRAL DEL INCMNSZ.
43. Allison, J. E., Fraser, C. G., Halloran, S. P. & Young, G. P. 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). *Gut Liver* **8**, 117–130

(2014).

44. Van Rossum, L. G. *et al.* Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* **135**, 82–90 (2008).
45. Lin, J. S., Perdue, L. A., Henrikson, N. B., Bean, S. I. & Blasi, P. R. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* **325**, 1978 (2021).
46. Ransohoff, D. F. Small Adenomas Detected During Fecal Occult Blood Test Screening for Colorectal Cancer: The Impact of Serendipity. *JAMA* **264**, 76 (1990).
47. Morikawa, T. *et al.* Sensitivity of Immunochemical Fecal Occult Blood Test to Small Colorectal Adenomas. *Am J Gastroenterology* **102**, 2259–2264 (2007).
48. Imperiale, T. F. *et al.* Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* **370**, 1287–1297 (2014).
49. Mazouji, O., Ouhajjou, A., Incitti, R. & Mansour, H. Updates on Clinical Use of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up, and Treatment Guidance. *Front. Cell Dev. Biol.* **9**, 660924 (2021).
50. Li, G. *et al.* Genomic profiling of cell-free circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer and its fidelity to the genomics of the tumor biopsy. *J. Gastrointest. Oncol.* **10**, 831–840 (2019).
51. Jin, P. *et al.* Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm: SEPT9 in colorectal cancer detection. *J Gastroenterol Hepatol* **30**, 830–833 (2015).
52. Johnson, D. A. *et al.* Plasma Septin9 versus Fecal Immunochemical Testing for Colorectal Cancer Screening: A Prospective Multicenter Study. *PLoS ONE* **9**, e98238 (2014).
53. Ned, R. M., Melillo, S. & Marrone, M. Fecal DNA testing for Colorectal Cancer Screening: the ColoSure™ test. *PLoS Curr* **3**, RRN1220 (2011).
54. Wilmink, A. B. M. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* **40**, 483–493 (1997).
55. Fuchs, C. S. *et al.* A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **331**, 1669–1674 (1994).
56. Pariente, A., Milan, C., Lafon, J. & Faivre, J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with ‘sporadic’ colorectal cancer: A case-control study. *Gastroenterology* **115**, 7–12 (1998).
57. Guillem, J. G. *et al.* Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients: A controlled, prospective study. *Diseases of the Colon & Rectum* **35**, 523–529 (1992).
58. Ponz De Leon, M. *et al.* Genetic transmission of colorectal cancer: exploratory data analysis from a population based registry. *Journal of Medical Genetics* **29**, 531–538 (1992).
59. Lowery, J. T. *et al.* Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review: Family History and Colorectal Cancer. *Cancer* **122**, 2633–2645 (2016).
60. Butterworth, A. S., Higgins, J. P. T. & Pharoah, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *European Journal of Cancer* **42**, 216–227 (2006).

61. Win, A. K., MacInnis, R. J., Hopper, J. L. & Jenkins, M. A. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **21**, 398–410 (2012).
62. Jenkins, P. J. & Fairclough, P. D. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. *Gut* **51**, v13–v14 (2002).
63. Yeoh, K.-G. *et al.* The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut* **60**, 1236–1241 (2011).
64. Freedman, A. N. *et al.* Colorectal Cancer Risk Prediction Tool for White Men and Women Without Known Susceptibility. *JCO* **27**, 686–693 (2009).
65. Park, Y. *et al.* Validation of a Colorectal Cancer Risk Prediction Model Among White Patients Age 50 Years and Older. *JCO* **27**, 694–698 (2009).
66. Wong, M. C. S. *et al.* Predictors of Advanced Colorectal Neoplasia for Colorectal Cancer Screening. *American Journal of Preventive Medicine* **46**, 433–439 (2014).
67. Kaminski, M. F. *et al.* A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* **63**, 1112–1119 (2014).
68. He, X. *et al.* Improvement of Asia-Pacific colorectal screening score and evaluation of its use combined with fecal immunochemical test. *BMC Gastroenterol* **19**, 226 (2019).
69. <https://www.inegi.org.mx/datosabiertos/>.
70. Manzano-Robleda, M. D. C. *et al.* Capacidad de colonoscopías diagnósticas en la Ciudad de México. *Salud Publica Mex* 106–108 (2022) doi:10.21149/12785.
71. Manzano-Robleda, M. D. C. *et al.* Fecal Immunologic Test Results and Diagnostic Colonoscopy in a Mexican Population at Average Risk for Colorectal Cancer. *Cancer Prevention Research* **13**, 959–966 (2020).
72. Lee, J. K., Liles, E. G., Bent, S., Levin, T. R. & Corley, D. A. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* **160**, 171–181 (2014).
73. Remes-Troche, J. M. *et al.* Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening in Mexico: an initial experience. *Family Practice* **37**, 321–324 (2020).
74. Camargo, V. R. *et al.* Prospective assessment of the risk for colorectal neoplasia in a Mexican population according to risk categories. *JCO* **37**, e15158–e15158 (2019).
75. Kapidzic, A. *et al.* Attendance and Yield Over Three Rounds of Population-Based Fecal Immunochemical Test Screening. *American Journal of Gastroenterology* **109**, 1257–1264 (2014).
76. Jung, Y. S., Lee, J. & Moon, C. M. Positive fecal immunochemical test results are associated with non-colorectal cancer mortality. *Korean J Intern Med* **37**, 313–321 (2022).
77. Kim, N. H. *et al.* The fecal immunochemical test has high accuracy for detecting advanced colorectal neoplasia before age 50. *Digestive and Liver Disease* **49**, 557–561 (2017).
78. Vijan, S. Adherence to Colorectal Cancer Screening: A Randomized Clinical Trial of Competing Strategies. *Arch Intern Med* **172**, 575 (2012).
79. Bretthauer, M. *et al.* Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* **387**, 1547–1556 (2022).
80. Robertson, D. J. *et al.* Baseline Features and Reasons for Nonparticipation in the

Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM) Study, a Colorectal Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* **6**, e2321730 (2023).

81. Denberg, T. D. *et al.* Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. *J Gen Intern Med* **20**, 989–995 (2005).

82. Adler, A. *et al.* Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol* **14**, 183 (2014).

83. Chen, H. *et al.* Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China. *Gut* **68**, 1450–1457 (2019).

84. Karahalios, A., English, D. R. & Simpson, J. A. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* **181**, 832–845 (2015).

85. Sawicki, T. *et al.* A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* **13**, 2025 (2021).

86. <https://ensanut.insp.mx>.

87. Charúa-Guindic, L. Epidemiological characteristics of colorectal cancer in the General Hospital of Mexico. A 20 years analysis: 1988-2007. *Rev Gastroenterol Mex* vol. 74 99–104 (2009).

88. Gonzalez Trujillo, J. L. Variations in a 24-year period of colorectal and gastric cancer in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* . **68**, 120–5 (2003).

89. Vogtman, E. *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of colorectal cancer: results from the Shanghai Men's Health Study. *Cancer Causes Control* **24**, 1935–1945 (2013).

90. Nørgaard, M. *et al.* Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer* **104**, 1202–1206 (2011).

91. Tang, Y.-R. Five-year follow-up of 263 cases of functional bowel disorder. *WJG* **19**, 1466 (2013).

92. Wu, X. *et al.* Risk of Colorectal Cancer in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Population-Based Observational Studies. *Front. Med.* **9**, 819122 (2022).

93. Charlson ME, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

16. Anexos

16.1 Resultados adicionales de las colonoscopias

Las características de las colonoscopias realizadas se muestran en el cuadro 19. De las 160 colonoscopias realizadas, 158 (98.7%) fueron completas. Dos (1.2%) fueron incompletas por mala preparación, y los participantes no quisieron realizarlas de nuevo, su FIT era normal. El puntaje Boston fue mayor o igual a 6 en 94.3% de los participantes. La mediana del tiempo de inserción fue de 10 minutos (10-15), y el de retirada de 20 (15-24.5).

Se presentaron complicaciones autolimitadas en 1.8% (n=3) de los participantes.

Cuadro 19. Características de las colonoscopias realizadas

Característica	n=160
Colonoscopia completa	158
Complicación colonoscopia	
No	157
Si ¹	3
Puntaje Boston	
≤ 5	4
6-7	34
> 7	117
No reportado	5
Tiempos (mediana, RIC)	
Inserción	10 (10-15)
Retirada	20 (15-24.5)
Presencia de pólipos en colonoscopia	72 (45)

Leyenda: ¹Sangrado leve autolimitado (2), dolor abdominal leve (1). Abreviaturas: RIC Rango intercuartil 25-75.

16.2 Características de los pólipos encontrados en las colonoscopias de tamizaje

Se identificaron y analizaron histológicamente 132 pólipos en 67 participantes (41.8% de la población con colonoscopia); en 5 casos la apariencia de los pólipos por colonoscopia fue de hiperplásicos por lo que el médico que realizó el estudio no consideró necesario retirarlos. La mediana de pólipos observados en colonoscopia fue de uno (RIC 1-3) por individuo. La mayor parte se observaron en el colon derecho 55.3% (n=73), seguidos por colon izquierdo en 29.5% (n=39), y recto en 15.1% (n=20).

En el análisis histopatológico, 23.7% (n=38) fueron adenomas, 1.2% (n=2) de tipo hiperplásico serrado, 8.1% (n=13) de tipo hiperplásico no serrado, y 8.7% (n=14) otros hallazgos de características benignas, cuadro 20.

De los 38 participantes en los que se encontraron pólipos de tipo adenoma, 21.5% (n=34) fueron tubulares y 2.5% (n=4) tubulo-vellosos.

Cuadro 20. Características generales de los pólipos identificados durante la colonoscopia de tamizaje

Pólipos	N=160 (%)
Tipo de pólipo en patología	
<i>Adenoma</i>	38 (23.7)
<i>Hiperplásico serrado</i>	2 (1.2)
<i>Hiperplásico no serrado</i>	13 (8.1)
<i>Otro¹</i>	14 (8.7)
Pólipos (mediana y RIC)	
<i>Observados</i>	1 (1-3)
<i>Retirados</i>	1 (1-3)
<i>Recuperados</i>	1 (1-3)

Leyenda: ¹Otros: colitis (n=8), mucosa redundante (n=1), pólipo de prolapso (n=1), ulcera (n=2), pólipo inflamatorio (n=1). Abreviaturas: RIC Rango intercuartil 25-75.

16.3 Carta de aprobación comité de ética institucional



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 15 DE OCTUBRE DE 2018

No. OFICIO MCONTROL-1352/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el Comité de Investigación, así como el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

“VALIDACIÓN DE CATEGORÍAS DE RIESGO DE NEOPLASIA COLORRECTAL AVANZADA EN COLONOSCOPIA DE ESCRUTINIO Y SU CORRELACIÓN CON PRUEBA INMUNOQUÍMICA FECAL (FIT) E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN UNA COHORTE PROSPECTIVA EN MÉXICO”

Versión octubre 2018

REF. 2756

La vigencia de la aprobación termina el día 15 de octubre de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de usted.

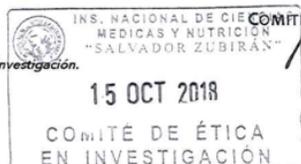
ATENTAMENTE,


DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpa
Código Postal 14080
Ciudad de México
Tel. (52-55)54870900
www.incmnsz.mx

Vic.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CAAS/AGF/MRG


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



16.4 Cuestionario 1: Criterios de inclusión y Exclusión

INSTRUCCIONES AL ENCUESTADOR: para las preguntas de opción múltiple lea todas las opciones al entrevistado y marque con una X la(s) opción(es) elegida(s) por él. Para las preguntas abiertas recabe la información completa, no deje ninguna pregunta sin contestar. Recabe la información del cuadro 3 Criterios de Inclusión y Exclusión en Expediente del expediente electrónico después de la inclusión del paciente.

Cuadro 1. Información demográfica.

ID1. Fecha de reclutamiento: 1 Día (____) 2 Mes (____) 3 Año (____)	ID2. Registro institucional:
ID3. Nombre completo 1 Apellido (_____) 2 Apellido (_____) 3 Nombre(s) (_____)	ID4. ID:
ID5. Nivel de Hemoglobina (g/dl):	ID6. Fecha de hemoglobina: 1 Día (____) 2 Mes (____) 3 Año (____)
ID7. ¿Cuántos años cumplidos tiene actualmente?:	ID8. Sexo: 1. Hombre (____) 2. Mujer (____)

Cuadro 2. Criterios de inclusión y exclusión.

<p>11. ¿En los últimos 3 meses ha presentado alguno de las siguientes molestias? <i>Marque con una X la(s) opción(as) elegida(s) por el entrevistado.</i></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>1. (____) Sangre fresca en el excremento (evacuaciones o heces)</p> <p>2. (____) Excremento (evacuaciones o heces) negro</p> <p>3. (____) Que se le haya ido el hambre</p> <p>4. (____) Diarrea</p> <p><small>Definición ROMA IV: más del 25% (1 de cada 4) de las evacuaciones con heces sueltas o acuosas en los últimos 3 meses.</small></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>5. (____) Pérdida de peso inexplicable (sin hacer dieta y/o ejercicio)</p> <p><small>Definición: > 10% del peso corporal habitual en los últimos 3 meses.</small></p> <p>6. (____) Dolor o malestar abdominal</p> <p><small>Definición: más de 1 vez por semana en los últimos 3 meses.</small></p> <p>7. (____) Otro</p> <p>8. (____) Ninguno de los anteriores</p> </td> </tr> </table>		<p>1. (____) Sangre fresca en el excremento (evacuaciones o heces)</p> <p>2. (____) Excremento (evacuaciones o heces) negro</p> <p>3. (____) Que se le haya ido el hambre</p> <p>4. (____) Diarrea</p> <p><small>Definición ROMA IV: más del 25% (1 de cada 4) de las evacuaciones con heces sueltas o acuosas en los últimos 3 meses.</small></p>	<p>5. (____) Pérdida de peso inexplicable (sin hacer dieta y/o ejercicio)</p> <p><small>Definición: > 10% del peso corporal habitual en los últimos 3 meses.</small></p> <p>6. (____) Dolor o malestar abdominal</p> <p><small>Definición: más de 1 vez por semana en los últimos 3 meses.</small></p> <p>7. (____) Otro</p> <p>8. (____) Ninguno de los anteriores</p>
<p>1. (____) Sangre fresca en el excremento (evacuaciones o heces)</p> <p>2. (____) Excremento (evacuaciones o heces) negro</p> <p>3. (____) Que se le haya ido el hambre</p> <p>4. (____) Diarrea</p> <p><small>Definición ROMA IV: más del 25% (1 de cada 4) de las evacuaciones con heces sueltas o acuosas en los últimos 3 meses.</small></p>	<p>5. (____) Pérdida de peso inexplicable (sin hacer dieta y/o ejercicio)</p> <p><small>Definición: > 10% del peso corporal habitual en los últimos 3 meses.</small></p> <p>6. (____) Dolor o malestar abdominal</p> <p><small>Definición: más de 1 vez por semana en los últimos 3 meses.</small></p> <p>7. (____) Otro</p> <p>8. (____) Ninguno de los anteriores</p>		
<p>12. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene o tuvo cáncer o un tumor maligno en algún sitio?</p> <p>0. No (____) (continuar en pregunta I4)</p> <p>1. Si (____) (continuar en pregunta I3)</p>			
<p>13. ¿Qué tipo de cáncer le dijeron que tenía?</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>1. (____) Colon o recto (intestino grueso)</p> <p>2. (____) Piel (melanoma)</p> <p>3. (____) Mama</p> <p>4. (____) Cérvix o cuello uterino</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>5. (____) Próstata</p> <p>6. (____) Estómago</p> <p>7. (____) Hígado</p> <p>8. (____) Otro (especificar)</p> </td> </tr> </table>		<p>1. (____) Colon o recto (intestino grueso)</p> <p>2. (____) Piel (melanoma)</p> <p>3. (____) Mama</p> <p>4. (____) Cérvix o cuello uterino</p>	<p>5. (____) Próstata</p> <p>6. (____) Estómago</p> <p>7. (____) Hígado</p> <p>8. (____) Otro (especificar)</p>
<p>1. (____) Colon o recto (intestino grueso)</p> <p>2. (____) Piel (melanoma)</p> <p>3. (____) Mama</p> <p>4. (____) Cérvix o cuello uterino</p>	<p>5. (____) Próstata</p> <p>6. (____) Estómago</p> <p>7. (____) Hígado</p> <p>8. (____) Otro (especificar)</p>		
<p>14. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene (tuvo) pólipos en el colon? <i>Definición para paciente: los pólipos son crecimientos anormales de tejido que surgen de la capa interior o mucosa del intestino grueso (colon). Se encuentran a través de una colonoscopia.</i></p> <p>0. No (____)</p> <p>1. Si (____)</p>			
<p>15. Anteriormente, ¿ha recibido radiaciones en el abdomen por algún cáncer?</p> <p>0. No (____)</p> <p>1. Si (____)</p>			

<p>16. ¿Algún médico le ha dicho que tiene o tuvo CUCI (colitis ulcerativa crónica inespecífica) o enfermedad de Crohn?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>	<p>17. ¿Le han quitado alguna parte de sus intestinos (colon y/o recto)?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>																
<p>18. ¿Le han realizado alguna colonoscopia, sigmoidoscopia o colon por enema en los últimos diez años?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>	<p>19. ¿Le han realizado una prueba de sangre oculta en heces en el último año? Prueba que busca sangre en su excremento.</p> <p>0. (___) No (continuar en pregunta 11)</p> <p>1. (___) Si (continuar en pregunta 10)</p>																
<p>110. ¿La prueba de sangre oculta en heces fue positiva?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>	<p>111. ¿Alguno de los miembros de su familia ha sido diagnosticado con un síndrome de cáncer hereditario como polipomatosis adenomatosa familiar o síndrome de Lynch?</p> <p>1. No (___)</p> <p>2. Si (___)</p>																
<p>112. ¿Actualmente está inscrito en algún programa de prevención de cáncer colo-rectal?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>																	
<p>113. ¿Qué enfermedades le atienden en el instituto?</p> <table border="0"> <tr> <td>1. (___) Cardiológica</td> <td>9. (___) Neurológica</td> </tr> <tr> <td>2. (___) Dermatológica</td> <td>10. (___) Oftalmológica</td> </tr> <tr> <td>3. (___) Endocrinológica</td> <td>11. (___) Otorrino</td> </tr> <tr> <td>4. (___) Gastroenterológica</td> <td>12. (___) Oncológica</td> </tr> <tr> <td>5. (___) Hematológica</td> <td>13. (___) Reumatológico</td> </tr> <tr> <td>6. (___) Infectológica</td> <td>14. (___) Quirúrgica</td> </tr> <tr> <td>7. (___) Nefrológica</td> <td>15. (___) Vigilancia adulto sano</td> </tr> <tr> <td>8. (___) Neumológica</td> <td>16. (___) Otra (especificar)</td> </tr> </table>		1. (___) Cardiológica	9. (___) Neurológica	2. (___) Dermatológica	10. (___) Oftalmológica	3. (___) Endocrinológica	11. (___) Otorrino	4. (___) Gastroenterológica	12. (___) Oncológica	5. (___) Hematológica	13. (___) Reumatológico	6. (___) Infectológica	14. (___) Quirúrgica	7. (___) Nefrológica	15. (___) Vigilancia adulto sano	8. (___) Neumológica	16. (___) Otra (especificar)
1. (___) Cardiológica	9. (___) Neurológica																
2. (___) Dermatológica	10. (___) Oftalmológica																
3. (___) Endocrinológica	11. (___) Otorrino																
4. (___) Gastroenterológica	12. (___) Oncológica																
5. (___) Hematológica	13. (___) Reumatológico																
6. (___) Infectológica	14. (___) Quirúrgica																
7. (___) Nefrológica	15. (___) Vigilancia adulto sano																
8. (___) Neumológica	16. (___) Otra (especificar)																
<p>114. ¿Cuál es su número de teléfono de casa?</p> <p>_____</p>	<p>115. ¿Cuál es su número de teléfono celular?</p> <p>_____</p>																
<p>116. ¿Tiene correo electrónico?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p> <p>¿Cuál es su correo electrónico?: _____</p>	<p>117. Excluido:</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>																

Cuadro 3. Criterios inclusión y exclusión en expediente electrónico.

<p>Instrucciones: recabar de expediente.</p> <p>IE1. Puntaje Charlson:</p>	<p>IE2. ¿Índice de Charlson \geq 4?</p> <p>0. No (___)</p> <p>1. Si (___)</p>
---	--

Enfermedad	Si	No	Puntos
Infarto a miocardio			1
Insuficiencia Cardíaca congestiva			1
Enfermedad vascular periférica			1
Demencia			1
Enfermedad vascular cerebral			1
Enfermedad ulcero-péptica			1
Enfermedad pulmonar crónica			1

Enfermedad reumatológica			1
<i>Activa (toma medicamentos)</i>			NC
<i>En remisión</i>			NC
Diabetes sin complicaciones			1
Cirrosis hepática Child A			1
Hemiplegia			2
Enfermedad renal moderada a grave			2
Diabetes mellitus con complicaciones			2
Cáncer localizado			2
Leucemia			2
Linfoma			2
Cirrosis hepática Child B o C			3
Metástasis			3
SIDA			3

16.5 Cuestionario 2: motivos asociados a rechazo inmediato de participación en proyecto de prevención de cáncer colo-rectal

Instrucciones al entrevistador: llene el cuadro 1 con los datos del expediente electrónico.

Cuadro 1. Ficha de datos.

ID1. Fecha de reclutamiento: 1.1 Día (____) 1.2 Mes (____) 1.3 Año (____)	ID2. Registro institucional:
ID3. Nombre completo: 3.1 Apellido (_____) 3.2 Apellido (_____) 3.3 Nombre(s) (_____)	
ID4. Edad (años):	ID5. Sexo: 5.1. Hombre (____) 5.2. Mujer (____)

Instrucciones al entrevistador: lea la siguiente oración al entrevistado y marque con una cruz la(s) opción(es) elegida(s) por él (puede marcar más de una).

Cuadro 2. Motivos asociados a rechazo inmediato a participar en el proyecto de investigación.

Alguno de los siguientes enunciados describe el motivo por el que no le interesa participar en el estudio:	
RI1. No tengo tiempo	
RI2. No me interesa	
RI3. No entiendo	
RI4. Me da miedo	
RI5. Me da vergüenza	
RI6. No contestó	
RI7. Me percibo sano(a)	

16.6 Cuestionario 3: factores de riesgo para cáncer colo-rectal

INSTRUCCIONES AL ENCUESTADOR: para los reactivos ID1 e ID2 tome la información del expediente electrónico posteriormente, inicie el cuestionario, para las preguntas de opción múltiple lea todas las opciones al entrevistado y marque con una X la opción elegida por él. Para las preguntas abiertas recabe la información completa. No deje ninguna pregunta sin contestar.

1. Información demográfica

ID1. Id:	ID2. Registro institucional:	ID4. Sexo: 0. () Hombre 1. () Mujer
ID3. Nombre completo: 1 Apellido () 2 Apellido () 3 Nombre(s) ()		
ID5. ¿En qué día, mes y año nació? <i>Utilice formato numérico</i> 1. Día () 2. Mes () 3. Año ()	ID6. ¿Cuántos años cumplidos tiene actualmente?	

2. Factores de riesgo asociados a cáncer colo-rectal.

<p>ANTECEDENTES FAMILIARES</p> <p>FR1. ¿A alguien en su familia nuclear (1er grado) le han dicho que tiene o tuvo cáncer colo-rectal?</p> <p>0. () No 1. () Padre 2. () Madre 3. () Hermano (a) Número: _____ 4. () Hijo (a) Número: _____</p>	<p>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS</p> <p>FR2. ¿Algún médico le ha dicho que tiene diabetes o el azúcar alta en la sangre?</p> <p>0. () No 1. () Si</p>
<p>FR3. ¿Algún médico le ha dicho que tiene hipertensión arterial o la presión alta?</p> <p>0. () No 1. () Si</p>	<p>SOMATOMETRÍA</p> <p>FR4. ¿Cuánto mide? _____ metros</p> <p>FR5. ¿Cuánto pesa? _____ kilogramos</p>
<p><i>No preguntar al entrevistado, para ser calculado por el encuestador.</i></p> <p>FR.6 Índice de masa corporal:</p> <p>_____</p> <p>1. () Normal (IMC \leq24.9) 2. () Sobrepeso (IMC \geq25) 3. () Obesidad (IMC \geq30)</p>	<p>TABAQUISMO</p> <p>FR7. ¿Ha fumado usted por lo menos 100 cigarros (5 cajetillas) de tabaco durante toda su vida?</p> <p>1. () No <i>(continúe en FR8)</i> 2. () Si <i>(continúe en FR8)</i> 3. () Nunca ha fumado <i>(continúe en FR11)</i></p>
<p>FR8. ¿Cuántos años tenía cuando fumó tabaco por primera vez, aunque fuera una sola fumada de un cigarro, de un puro o de una pipa?</p> <p>Edad _____ años</p> <p><i>Si el entrevistado no recuerda la edad exacta menciónale las siguientes opciones y marque con X la que elija:</i></p> <p>1. () Antes de los 12 años 2. () Antes de los 20 años 3. () Después de los 20 años</p>	<p>FR9. ¿Cuántos cigarros fuma al actualmente?</p> <p>Número: _____</p> <p><i>Marque con una X la frecuencia con la que fuma ese número de cigarrillos.</i></p> <p>1. () Diario 2. () Semanal 3. () Mensual 4. () Ocasional 5. () Al menos una vez al año</p>

<p>FR10. ¿Fuma actualmente?</p> <p>0. () No</p> <p>1. () Si</p>	<p>FR10.1. ¿Qué edad tenía cuando dejo de fumar completamente? Si ha dejado de fumar en varias ocasiones a lo largo de su vida por favor díganos la edad que tenía cuando dejo de fumar por última vez.</p> <p>Edad: _____ años</p>		
<p>CONSUMO DE MEDICAMENTOS</p> <p>FR11. En los últimos 30 días, ¿ha tomado usted medicamentos que contengan aspirina al menos 3 veces por semana?</p> <p>0. () No</p> <p>1. () Si</p> <p>2. () No lo sé</p>	<p>FR12. En los últimos 30 días, ¿ha tomado usted medicamentos al menos 3 veces por semana alguno de los siguientes medicamentos? Advil, motrin, desinflanax, tylex, tempran, celebrex, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno. No incluye tylenol, paracetamol.</p> <p>0. () No</p> <p>1. () Si</p> <p>2. () No lo sé</p>		
<p>ALIMENTACIÓN</p> <p>F13. ¿En los últimos 30 días, ¿cuántas porciones de vegetales o ensaladas con hojas verdes consumió?</p> <p><i>Nota: una porción equivale a una taza.</i></p> <p>0. () Ninguna</p> <p>1. () 1 a 2 por semana</p> <p>2. () 3 a 4 por semana</p> <p>3. () 5 a 6 por semana</p> <p>4. () 7 a 10 por semana</p> <p>5. () Más de 10 por semana</p>	<p>F14. En los últimos 30 días, ¿cuántos vegetales o ensaladas con hojas verdes consumió en cada porción?</p> <p>0. () Ninguna</p> <p>1. () Media taza o menos</p> <p>2. () Entre una taza y media y 3 tazas</p> <p>3. () Entre 3 y 5 tazas</p> <p>4. () Más de 5 tazas</p>		
<p>ACTIVIDAD FÍSICA</p> <p>FR15. En los últimos 12 meses, ¿en cuántos hizo usted algún tipo de actividad física moderada por al menos 10 minutos de forma continua? <i>Nota: la actividad física moderada es aquella en la que no llega a sudar o respirar con dificultad. Algunos ejemplos incluyen aseo de la casa, jardinería, caminatas para ejercitarse. Si no alcanza 10 min como mínimo marcar 0.</i></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>0. () 0</p> <p>1. () 1</p> <p>2. () 2</p> <p>3. () 3</p> <p>4. () 4</p> <p>5. () 5</p> <p>6. () 6</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>7. () 7</p> <p>8. () 8</p> <p>9. () 9</p> <p>10. () 10</p> <p>11. () 11</p> <p>12. () 12</p> </td> </tr> </table>		<p>0. () 0</p> <p>1. () 1</p> <p>2. () 2</p> <p>3. () 3</p> <p>4. () 4</p> <p>5. () 5</p> <p>6. () 6</p>	<p>7. () 7</p> <p>8. () 8</p> <p>9. () 9</p> <p>10. () 10</p> <p>11. () 11</p> <p>12. () 12</p>
<p>0. () 0</p> <p>1. () 1</p> <p>2. () 2</p> <p>3. () 3</p> <p>4. () 4</p> <p>5. () 5</p> <p>6. () 6</p>	<p>7. () 7</p> <p>8. () 8</p> <p>9. () 9</p> <p>10. () 10</p> <p>11. () 11</p> <p>12. () 12</p>		
<p>FR16. En los meses en los que realizó actividad física moderada, en promedio, ¿cuántas horas por semana fueron?</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>0. () Menos de 1 hora</p> <p>1. () Al menos 1 hora por semana</p> <p>2. () Entre 1 y 2 horas por semana</p> <p>3. () Entre 2 y 3 horas por semana</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>4. () Entre 3 y 4 horas por semana</p> <p>5. () Más de 4 horas por semana</p> </td> </tr> </table>		<p>0. () Menos de 1 hora</p> <p>1. () Al menos 1 hora por semana</p> <p>2. () Entre 1 y 2 horas por semana</p> <p>3. () Entre 2 y 3 horas por semana</p>	<p>4. () Entre 3 y 4 horas por semana</p> <p>5. () Más de 4 horas por semana</p>
<p>0. () Menos de 1 hora</p> <p>1. () Al menos 1 hora por semana</p> <p>2. () Entre 1 y 2 horas por semana</p> <p>3. () Entre 2 y 3 horas por semana</p>	<p>4. () Entre 3 y 4 horas por semana</p> <p>5. () Más de 4 horas por semana</p>		
<p>FR17. En los últimos 12 meses, ¿en cuántos meses hizo usted algún tipo de actividad física vigorosa por al menos 10 minutos? <i>Nota: la actividad física vigorosa incluye actividades que lo hacen sudar o respirar con dificultad. Algunos ejemplos son deportes con raqueta, basquetbol, correr, bicicleta rápida, clases de ejercicio (aerobics, zumba, yoga...), levantamiento de pesas, deportes de pelea.</i></p>			

0. () 0	7. () 7
1. () 1	8. () 8
2. () 2	9. () 9
3. () 3	10. () 10
4. () 4	11. () 11
5. () 5	12. () 12
6. () 6	

FR18. En los meses en los que realizó actividad física vigorosa, en promedio, ¿cuántas horas por semana fueron?

0. () Menos de 1 hora	4. () Entre 3 y 4 horas por semana
1. () Al menos 1 hora por semana	5. () Más de 4 horas por semana
2. () Entre 1 y 2 horas por semana	
3. () Entre 2 y 3 horas por semana	

PREGUNTAS GINECOLÓGICAS

FR19. Para mujeres, ¿aún tiene menstruaciones?

0. () No	FR20. Para mujeres, ¿cuándo fue su último periodo?
1. () Si	1. () Hace 1 año o menos
	2. () Hace más de 1 año, pero menos de 2
	3. () Hace 2 años o más

FR21. En los últimos 2 años ha utilizado algún tipo de hormonas femeninas.
Ejemplo: estrógenos, progestinas u otras. Incluyen las presentaciones en píldoras orales, anticonceptivos orales, inyecciones, parches, cremas vaginales, supositorios vaginales.

2. () No
3. () Si

3. Puntaje APCS

Variable	Opciones	Marcar con X la que aplique	Puntos
Edad	< 50 años		0
	50-69 años		2
	≥ 70 años		3
Género	Hombre		1
	Mujer		0
Historia familiar primer grado	Presente		1
	Ausente		0
Tabaquismo (al menos 100 cigarrillos en la vida)	Presente		1
	Ausente		0

P1. Puntaje (marque con una X el puntaje obtenido)

0. () 0	4. () 4
1. () 1	5. () 5
2. () 2	6. () 6
3. () 3	7. () 7

P2. Riesgo (marque con una X)

1. () Promedio (Puntaje 0-1)
2. () Moderado (Puntaje 2-3)
3. () Alto (Puntaje 4-7)

16.7 Hoja de recolección de resultado de estudios de tamizaje

1. Fecha de prueba FIT: dd, mm, aaaa
2. Muestra de heces deficiente
 0. No
 1. Si
3. Resultado prueba FIT: variable numérica desde 0
4. Acudió a colonoscopia
 0. No
 1. Si
5. Fecha de colonoscopia: dd, mm, aaaa
6. Presentó complicaciones asociadas a colonoscopia
 0. No
 1. Sangrado
 2. Perforación
 3. Dolor
 4. Asociadas a sedación
 5. Otra (especificar)
 6. Muerte
7. Colonoscopia completa:
 0. No
 1. Si
8. Tiempo de inserción: variable numérica desde 1 (minutos)
9. Tiempo de retirada: variable numérica desde 1 (minutos)
10. Puntaje Boston
 0. 0
 1. 1
 2. 2
 3. 3
 4. 4
 5. 5
 6. 6
 7. 7
 8. 8
 9. 9
11. Pólipos observados durante colonoscopia
 0. No
 1. Si
12. Número de pólipos observados en colonoscopia: variable numérica desde 0
13. Número de pólipos retirados en colonoscopia: variable numérica desde 0
14. Número de pólipos recuperados: variable numérica desde 0
15. Número de pólipos analizados en patología: variable numérica desde 1
16. Pólipo localización (por cada pólipo=
 0. No aplica
 1. Ciego
 2. Ascendente
 3. Transverso
 4. Descendente

5. Sigmoides
6. Recto
17. Tamaño pólipo en patología (por pólipo)1: variable continúa.
18. Patología: tipo de pólipo (por pólipo)
 0. No aplica
 1. Adenoma
 2. Hiperplásico/serrado
 3. Inflamatorio
 4. Hamartoma
 5. Colitis
 6. Proctitis
19. Pólipo de tipo Adenoma (por pólipo)
 0. No aplica
 1. No
 2. Si
20. Tipo adenoma por pólipo
 0. No aplica
 1. Tubular
 2. Velloso
 3. Tubulo-velloso
21. Neoplasia colorectal avanzada por pólipo
 0. No aplica
 1. No se encontró
 2. Adenoma mayor 1 cm
 3. Adenoma velloso
 4. Adenoma túbulo-velloso
 5. Adenomas con displasia de alto grado
 6. Carcinoma
22. Neoplasia colorectal avanzada Global.
 - a. No aplica
 - b. No se encontró
 - c. Adenoma mayor 1 cm
 - d. Adenoma velloso
 - e. Adenoma túbulo-velloso
 - f. Adenomas con displasia de alto grado
 - g. Carcinoma