

Riesgo de cáncer colorrectal asociado a medicamentos: estudio de casos y controles

Caridad Pontes García

***Riesgo de cáncer colorrectal asociado a medicamentos:
estudio de casos y controles***

Memoria presentada para optar al título de Doctor dentro del Programa de Doctorado del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona por Caridad Pontes García, bajo la dirección del Dr. Víctor Moreno Aguado, profesor titular del Departamento de Pediatría, Ginecología, Obstetricia y Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Médico Adjunto al Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer del Institut Català d'Oncologia, y bajo la tutela del Dr. Gonzalo Calvo Rojas, profesor ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Junio 2004

"Doe we not see the poore man that eateth browne bread
health fuller, stronger, fayrer complectioned and longer living
than the other that fare daintelie every day?"

(Stubs P. The anatomie of abuses. London, 1585:61).

Prefacio

El estudio de casos y controles motivo de la presente tesis doctoral fue realizado por el Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer de l'Institut Català d'Oncologia, formando parte de un proyecto titulado "Interacciones genético-ambientales en el cáncer colorrectal", dirigido por Víctor Moreno como investigador principal y financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias.

Este estudio ha explorado ampliamente diversos factores epidemiológicos, entre los que se cuentan hábitos de vida, dieta y medicamentos, y en relación con los casos se han caracterizado ampliamente los tumores, clínica, histopatológica y genéticamente. El presente trabajo se ha centrado en la relación de los medicamentos con el cáncer colorrectal, tratando los restantes aspectos sólo en función de su potencial relación con los fármacos. Por este motivo, esta memoria solo refleja en parte los resultados del estudio, al ser los demás aspectos motivo de análisis más detallados por otros grupos de trabajo.

Por ello es importante destacar la labor de los investigadores que han participado en este estudio, tanto en el diseño como en la obtención de los datos, la labor de laboratorio y la biometría. Quiero agradecerles la oportunidad de haber podido colaborar con ellos y en particular a Víctor Moreno y al Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer su invitación para que me uniese al proyecto. Asimismo quiero agradecer a Elisabet Guinó su estrecha colaboración en el análisis de los datos.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis padres, soporte vital, guía moral y estímulo intelectual continuos; a Ferran, por saber hacerlo todo tan fácil y lograr estimular la finalización de esta memoria, y a Alicia por lo importante que es que me acompañe. Por último quiero agradecer a mis profesores y a los excelentes profesionales con los que he tenido y tengo la suerte de trabajar, su continua enseñanza.

Resumen

Se ha realizado un estudio prospectivo de casos y controles de base hospitalaria para estimar el riesgo de padecer cáncer colorrectal en función de diversos factores ambientales, entre los que se ha realizado un énfasis especial en la exposición a medicamentos, y explorar la posible interacción de los factores ambientales entre sí y con determinadas alteraciones genéticas.

De un total de 436 casos y 416 controles estudiados, 345 (79.13%) casos y 346 (83.17%) controles refirieron haber utilizado medicamentos con anterioridad a su ingreso y de forma continua durante 6 o más meses. De estos 691 sujetos se ha recogido datos sobre el uso de un total de 2547 medicamentos (1376 entre los casos y 1171 entre los controles).

Se ha realizado una codificación de los fármacos para describir la frecuencia de uso de los diversos fármacos, previamente clasificados, y a partir de los datos de exposición se ha explorado la asociación entre la presencia de cáncer y el uso de los distintos tipos de fármacos, agrupados según los niveles descritos y ajustando los riesgos por edad y sexo. Se han estudiado especialmente las asociaciones significativas entre el uso crónico de laxantes, antianémicos e hipouricemiantes y el incremento de riesgo de cáncer colorrectal, así como las asociaciones entre el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares e insulina con un menor riesgo de cáncer colorrectal.

Índice

Índice de secciones

Prefacio.....	5
Resumen	7
Índice	9
Índice de secciones	9
Índice de figuras y tablas	14
Introducción	19
Generalidades	19
Epidemiología	22
Fisiopatología	24
Carcinogénesis.....	24
Mecanismos moleculares.....	28
Formas hereditarias y esporádicas.....	28
Alteraciones genéticas.....	30
Características clínicas y diagnóstico	41
Sexo y edad de aparición.....	41
Localización.....	42
Signos y síntomas	43
Diagnóstico.....	44
Clasificación	46
Etiológica.....	46
Pronostica: estadiaje.....	50
Terapéutica	52
Pronóstico.....	52
Tratamiento del cáncer colorrectal.....	53
Detección precoz del cáncer colorrectal	55
Factores de riesgo y prevención del cáncer colorrectal.....	57
Métodos para la identificación de los factores de riesgo	57
Estudios observacionales descriptivos	59
Estudios observacionales analíticos	59
Estudios experimentales.....	68
Establecimiento de estrategias preventivas	70
Factores de riesgo no modificables	71

Enfermedades hereditarias.....	71
Antecedentes familiares de CCR.....	73
Enfermedad inflamatoria intestinal.....	73
Antecedente personal de adenoma colónico o de cáncer colorrectal.....	74
Antecedente personal de otras neoplasias.....	74
Edad.....	71
Factores de riesgo potencialmente modificables.....	74
Ingesta de carne roja y grasas animales.....	77
Ingesta de vegetales, fruta y fibra.....	81
Ingesta calórica total.....	86
Actividad física e índice de masa corporal.....	87
Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.....	90
Calcio.....	96
Tabaco.....	98
Alcohol.....	99
Ácido fólico y metionina.....	100
Otras vitaminas.....	102
Antiinflamatorios no esteroides.....	102
Tratamiento hormonal sustitutivo.....	116
Constipación y uso de laxantes.....	124
Aporte de hierro.....	131
Interacción entre distintos factores asociados al CCR.....	134
Interacciones entre factores genéticos y ambientales.....	134
Resumen y justificación del estudio.....	135
Hipótesis.....	137
Hipótesis primarias.....	138
Hipótesis secundarias.....	138
Objetivos.....	141
Objetivos primarios.....	141
Objetivos secundarios.....	142
Material y método.....	143
Diseño.....	143
Consideraciones éticas.....	143
Sujetos del estudio: definición de caso.....	144
Criterios de inclusión.....	144
Criterios de exclusión.....	144

Flujo de los enfermos	145
Caracterización clínico-quirúrgica del tumor	145
Sujetos del estudio: grupo de control.....	146
Criterios de inclusión	146
Criterios de exclusión	147
Caracterización de los controles	148
Entrevista epidemiológica	148
Aspectos demográficos y socioeconómicos	148
Datos antropométricos	148
Antecedentes personales y familiares	148
Historia dietética y métodos de elaboración de los alimentos	149
Estudio de las exposiciones farmacológicas	150
Consumo de fármacos	150
Codificación.....	150
Obtención de muestras biológicas.....	151
Muestras de sangre para determinación de polimorfismos genéticos.....	151
Tejido tumoral y mucosa sana	152
Determinación de alteraciones genéticas	152
Interpretación de los resultados y sus interacciones con otros factores	153
Determinación de polimorfismos del isoenzima COX-2.....	153
Informatización de los diferentes protocolos.....	154
Análisis de los datos	155
Caracterización de la población estudiada	155
Utilización de medicamentos.....	156
Selección de grupos terapéuticos	156
Laxantes.....	157
Antidiabéticos.....	157
Preparados de hierro	158
Fármacos cardiovasculares	158
Terapia genitourinaria:	160
Analgésicos y antiinflamatorios:.....	160
Hipouricemiantes	161
Análisis de los grupos terapéuticos seleccionados.....	162
Pruebas estadísticas utilizadas.....	163
Consideraciones de tamaño de la muestra y poder estadístico	163
Límites del estudio.....	164

Resultados.....	165
Población estudiada	165
Características de los casos	165
Controles	167
Características generales de la población en estudio	169
Utilización de medicamentos	177
Descripción inicial del uso de medicamentos	177
Descripción inicial de los riesgos de cáncer colorrectal.....	179
Fármacos asociados a una reducción significativa del riesgo.....	179
Fármacos asociados a un incremento significativo del riesgo	181
Fármacos asociados a una tendencia hacia la reducción del riesgo	182
Fármacos asociados a una tendencia hacia el incremento del riesgo.....	183
Resto de resultados	186
Selección de subgrupos de análisis	186
Análisis de subgrupos	187
Laxantes.....	187
Antidiabéticos.....	196
Preparados de hierro	203
Fármacos cardiovasculares	210
Terapia genitourinaria	222
Analgésicos y antiinflamatorios.....	230
Hipouricemiantes	245
Discusión	253
Población estudiada	253
Casos	254
Controles	257
Comparación de las características clínicas de los grupos	259
Utilización de medicamentos	262
Descripción inicial del uso de medicamentos	262
Descripción inicial de los riesgos de cáncer colorrectal.....	264
Selección de subgrupos de análisis.....	266
Análisis de subgrupos.....	273
Laxantes	273
Antecedentes	273
Estimación de riesgos.....	273
Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos	274

Interpretación de los resultados.....	275
Conclusiones: utilización crónica de laxantes	277
Antidiabéticos	278
Antecedentes	278
Estimación de riesgos.....	278
Análisis de sensibilidad: subgrupo de pacientes diabéticos.....	281
Interpretación de los resultados.....	281
Conclusiones: utilización crónica de antidiabéticos.....	285
Preparados de hierro.....	286
Antecedentes	286
Estimación de riesgos.....	286
Interpretación de los resultados.....	290
Conclusiones: utilización crónica de hierro.....	291
Fármacos cardiovasculares	292
Antecedentes	292
Estimación de riesgos.....	293
Interpretación de los resultados.....	301
Conclusiones: utilización crónica de fármacos cardiovasculares.....	303
Terapia genitourinaria	304
Antecedentes	304
Estimación de riesgos.....	305
Interpretación de los resultados.....	306
Conclusiones: utilización crónica de terapia genitourinaria y hormonas sexuales..	309
Analgésicos y antiinflamatorios	310
Antecedentes	310
Estimación de riesgos.....	310
Interpretación de los resultados.....	315
Conclusiones: utilización crónica de analgésicos/antiinflamatorios	323
Hipouricemiantes.....	324
Antecedentes	324
Estimación de riesgos.....	327
Interpretación de los resultados.....	329
Conclusiones: utilización crónica de hipouricemiantes	331
Integración de los resultados.....	332
Conclusiones	335
Referencias.....	341
Anexo: Listado de estimadores de riesgo.....	377

Índice de figuras y tablas

Tabla 1. Incidencia del cáncer colorrectal.....	22
Figura 2. Secuencia de transformación cancerosa.....	25
Figura 3. Micro arquitectura normal del epitelio colónico.....	26
Figura 4. Tipos de genes implicados en la carcinogénesis colorrectal.....	31
Figura 5. Secuencia de procesos moleculares en la oncogénesis colorrectal	39
Figura 6. Tipos de cáncer en función del mecanismo oncogénético.....	41
Figura 7. Localización del CCR.....	42
Tabla 8. Criterios de Ámsterdam revisados: CCR hereditario no polipósico.....	48
Tabla 9. Características de las principales formas no esporádicas de CCR.....	49
Figura 10. Capas de la pared colónica	50
Tabla 11. Estadaje del CCR según Dukes, modificada por Astler y Coller	51
Tabla 12. Estadaje del CCR según TNM, adoptada por AJCC	51
Tabla 13. Comparación de las clasificaciones TMN, Dukes y Astler-Coller	52
Tabla 14. Tasas relativas de supervivencia a 5 años en función del estadio del tumor.....	52
Tabla 15. Recomendaciones de la ACS para la detección precoz del CCR	55
Tabla 16. Tipos de estudios empleados en la identificación de factores de riesgo.....	58
Figura 17. Cálculo de Odds Ratio	63
Figura 18. Representación gráfica de OR y sus intervalos de confianza	64
Figura 19. Cálculo de Riesgos Relativos	67
Tabla 20. Factores más habituales de riesgo del CCR esporádico según la ACS.....	71
Figura 21. Incidencias y mortalidad por CCR en USA: 1994-1998.....	72
Tabla 22. Estudios sobre calcio y riesgo de CCR.....	96
Figura 23. Esquema del proceso de síntesis de prostaglandinas	103
Figura 24. Principales funciones de las isoenzimas COX	104
Figura 25. Afinidad relativa de los AINEs por las isoenzimas COX.....	105
Figura 26. Mecanismo molecular propuesto para la acción protectora de los AINEs	109
Figura 27. Resumen metaanalítico de los estudios sobre AINEs y CCR	111
Tabla 28. Ensayos clínicos de AINEs en la prevención de pólipos o CCR	114
Tabla 29. Estudios epidemiológicos de hormonas sexuales y CCR.....	119
Tabla 30. Ensayos clínicos controlados de THS.....	121
Tabla 31. Resultados del metaanálisis de 4 ensayos clínicos con THS.....	122
Figura 32. Metaanálisis de 4 ensayos clínicos con THS	123
Tabla 33. Códigos estudiados en el grupo laxantes	157
Tabla 34. Códigos estudiados en el grupo antidiabéticos	158
Tabla 35. Códigos estudiados en el grupo preparados de hierro	158
Tabla 36. Códigos estudiados en el grupo de fármacos cardiovasculares	159
Tabla 37. Códigos estudiados en el grupo de antihipertensivos	160
Tabla 38. Códigos estudiados en el grupo de terapia genitourinaria.....	160
Tabla 39. Códigos estudiados en el grupo de analgésicos/antiinflamatorios	161
Tabla 40. Población estudiada.....	165
Tabla 41. Características clínicas de los tumores.....	166

Tabla 42. Genotipaje de los tumores	166
Tabla 43. Procedencia de los controles.....	167
Tabla 44. Diagnóstico de ingreso de los controles (frecuencia $\geq 1\%$).....	168
Tabla 45. Características de la población (1. Datos Demográficos).....	170
Tabla 46. Características de la población (2.Hábitos fisiológicos).....	171
Tabla 47. Características de la población (3.Hábitos dietéticos).....	172
Tabla 48. Características de la población (4. Actividad física)	174
Tabla 49. Características de la población (5. Hábitos tóxicos)	175
Tabla 50. Características de la población (6. Antecedentes patológicos).....	176
Tabla 51.Utilización de medicamentos en la población estudiada	177
Tabla 52. Número de pacientes expuestos a al menos 1 fármaco incluido en la categoría.....	178
Figura 53. Proporción de pacientes expuestos en cada categoría ATC.....	178
Figura 54. Estimación de riesgos asociados a cada categoría ATC	179
Tabla 55. Fármacos asociados a una reducción significativa del riesgo.....	179
Figura 56. OR e IC del 95%: reducción significativa de riesgo	180
Tabla 57. Fármacos asociados a un aumento significativo del riesgo.....	181
Figura 58. OR e IC del 95%: aumento significativo de riesgo	181
Tabla 59. Reducción riesgo no significativa (límite superior del IC95% entre 1 y 1.2).....	182
Tabla 60. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% entre 0.85 y 1)	184
Figura 61. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% entre 0.85 y 1)	184
Tabla 62. Coincidencia de broncodilatadores y corticoides inhalados	186
Tabla 63. Exposición crónica a laxantes.....	187
Figura 64. Riesgos asociados a la exposición crónica a laxantes.....	188
Tabla 65. Patrón de uso de laxantes	189
Tabla 66. Riesgo asociado a laxantes. Duración de la exposición.....	189
Figura 67. Riesgo asociado a laxantes: patrón de uso	189
Tabla 68. Duración de la exposición a laxantes.....	190
Tabla 69.Exposición a principios activos laxantes	190
Figura 70. Riesgos asociados a los distintos principios activos laxantes.....	191
Tabla 71. Riesgo asociado a laxantes según características clínicas del tumor.....	192
Figura 72. Riesgo asociado a laxantes según características clínicas del tumor.....	192
Tabla 73. Riesgo asociado a laxantes según genotipo tumoral	193
Figura 74. Riesgo asociado a laxantes según genotipo tumoral	193
Tabla 75. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo	194
Figura 76. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo	195
Tabla 77. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo	196
Tabla 78. Exposición crónica a antidiabéticos	197
Tabla 79. Patrón de uso de antidiabéticos	197
Tabla 80.Exposición a insulina y/o hipoglucemiantes orales.....	198
Tabla 81. Riesgo asociado a antidiabéticos. Duración de la exposición.	198
Tabla 82. Riesgo asociado a principios activos antidiabéticos	199
Tabla 83. Riesgo asociado a antidiabéticos según características clínicas del tumor	199
Tabla 84. Riesgo asociado a antidiabéticos según genotipo tumoral.....	201
Tabla 85. Exposición crónica a antidiabéticos, subgrupo de pacientes diabéticos.	202

Tabla 86. Riesgo asociado a antidiabéticos. Duración de la exposición.	203
Tabla 87. Exposición crónica a preparados de hierro.....	203
Tabla 88. Patrón de uso de preparados de hierro	204
Tabla 89. Riesgo asociado a preparados de hierro. Duración de la exposición.....	205
Figura 90. Riesgo asociado a preparados de hierro: patrón de uso.....	205
Tabla 91. Duración de la exposición a preparados de hierro (años).	205
Tabla 92. Riesgo asociado a preparados de hierro según características clínicas del tumor..	206
Figura 93. Riesgo asociado a preparados de hierro según características clínicas del tumor	207
Tabla 94. Riesgo asociado a preparados de hierro según genotipo tumoral	207
Figura 95. Riesgo asociado a preparados de hierro según genotipo tumoral	208
Tabla 96. Relación entre ingesta de hierro en la dieta y uso de suplementos	209
Figura 97. Relación entre ingesta dietética de hierro, exposición a suplementos y riesgo	209
Tabla 98. Exposición crónica a fármacos cardiovasculares	210
Figura 99. Riesgos asociados a fármacos cardiovasculares	211
Tabla 100. Exposición a fármacos cardiovasculares / antihipertensivos.....	212
Figura 101. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares / antihipertensivos	212
Tabla 102. Edad en función de la exposición a fármacos cardiovasculares	213
Tabla 103. Patrón de uso de fármacos cardiovasculares	213
Figura 104. Riesgo asociado exposición crónica a fármacos cardiovasculares.....	214
Tabla 105. Patrón de uso de fármacos antihipertensivos.....	215
Figura 106. Prevalencia de uso de fármacos CV por sexos.....	215
Tabla 107. Prevalencia de antecedentes de hipertensión por sexos	216
Tabla 108. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares. Duración de la exposición.	216
Tabla 109. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y salicilatos	217
Tabla 110. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y AINEs no salicílicos	217
Tabla 111. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares: características clínicas del tumor	218
Figura 112. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares: características clínicas del tumor	219
Tabla 113. Riesgo asociado a antihipertensivos: características clínicas del tumor.....	219
Figura 114. Riesgo asociado a antihipertensivos: características clínicas del tumor.....	220
Tabla 115. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares según genotipo tumoral.....	220
Figura 116. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares según genotipo tumoral.....	221
Tabla 117. Riesgo asociado a antihipertensivos según genotipo tumoral.....	221
Figura 118. Riesgo asociado a antihipertensivos según genotipo tumoral	222
Tabla 119. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Global.....	223
Tabla 120. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Mujeres.	223
Tabla 121. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Varones.....	224
Tabla 122. Antecedente de otros cánceres en función del sexo.	224
Figura 123. Riesgos asociados a la exposición crónica a terapia genitourinaria	225
Tabla 124. Patrón de uso de terapia genitourinaria en mujeres	226
Figura 125. Riesgo asociado a terapia genitourinaria. Patrón de uso. Mujeres	226
Tabla 126. Riesgo asociado a terapia genitourinaria. Duración de la exposición. Mujeres.	227
Tabla 127. Exposición a principios activos de terapia genitourinaria. Mujeres	227
Tabla 128. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según clínica del tumor. Mujeres.....	228
Figura 129. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según clínica del tumor. Mujeres	228

Tabla 130. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según genotipo tumoral. Mujeres	229
Figura 131. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según genotipo tumoral. Mujeres.....	229
Tabla 132. Definición de los fármacos estudiados como analgésicos y antiinflamatorios	230
Tabla 133. Grupos químicos analgésicos y antiinflamatorios	231
Tabla 134. Exposición crónica a fármacos analgésicos y antiinflamatorios	232
Tabla 135. Patrón de uso de analgésicos y antiinflamatorios	233
Tabla 136. Patrón de uso de salicilatos	233
Tabla 137. Patrón de uso de paracetamol	234
Tabla 138. Patrón de uso de pirazonas	234
Tabla 139. Patrón de uso de otros AINEs.....	235
Tabla 140. Riesgo asociado a analgésicos y antiinflamatorios. Duración de la exposición.	236
Tabla 141. Exposición a principios activos analgésicos y antiinflamatorios	237
Tabla 142. Riesgo asociado a analgésicos y antiinflamatorios: características del tumor	238
Tabla 143. Riesgo asociado a analgésicos/antiinflamatorios según genotipo tumoral	240
Tabla 144. Riesgo asociado a paracetamol según ingesta calórica.....	242
Tabla 145. Polimorfismos de la COX-2 explorados y ORs para CCR.....	242
Tabla 146. Riesgo asociado al polimorfismo de la COX-2 d9850	243
Tabla 147. Polimorfismo COX-2 d9850: riesgo en función de hábitos tóxicos.....	244
Tabla 148. Riesgo asociado a antiinflamatorios estratificado por genotipo cox-2.9850.....	245
Tabla 149. Exposición crónica a hipouricemiantes	246
Figura 150. Exposición crónica a hipouricemiantes.....	246
Tabla 151. Patrón de uso de hipouricemiantes.....	247
Tabla 152. Riesgo asociado a hipouricemiantes. Duración de la exposición.	247
Figura 153. Riesgo asociado a hipouricemiantes: patrón de uso	247
Tabla 154. Utilización de hipouricemiantes y duración del consumo de alcohol.....	248
Tabla 155. Riesgo asociado a hipouricemiantes según características clínicas del tumor	249
Tabla 156. Riesgo asociado a hipouricemiantes según características clínicas del tumor	250
Tabla 157. Riesgo asociado a hipouricemiantes según genotipo tumoral	250
Figura 158. Riesgo asociado a hipouricemiantes según genotipo tumoral	251
Tabla 159. Estimación del consumo de hipouricemiantes en el área y periodo estudiados ...	251
Tabla 160. Poder del estudio para detectar OR significativos	253
Figura 162. Exposición a suplementos de hierro por sexos	287
Figura 163. Contribución de cada sexo a la exposición a fármacos cardiovasculares	296
Figura 164. Proporción de uso de AINEs entre los sujetos con antecedentes de hipertensión.....	299
Figura 165. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y AINEs	299
Figura 166. Co-utilización de los subgrupos cardiovasculares y AINEs.....	300
Tabla 167. Principios activos más prescritos a cargo del SNS.....	317
Tabla 168. Reducción de riesgo no significativa (límite superior del IC95% superior a 1.2)....	377
Tabla 169. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% menor a 0.85)	380

Nota: Las referencias bibliográficas se hallan citadas en el texto mediante referencia a su orden alfabético, e incluidas de forma consecutiva al final de la memoria.

Introducción

Generalidades

El cáncer es la consecuencia del crecimiento anormal, rápido, desorganizado y descontrolado de nuevo tejido, que continúa una vez cesado el estímulo de proliferación tisular. La masa de tejido formado como consecuencia de este proceso puede afectar la función del órgano originario, puede infiltrar los tejidos vecinos y diseminarse por vía sanguínea o linfática a otros tejidos distantes, comprometiendo su funcionalidad. Cuando este proceso se inicia en el colon o el recto el resultado es el cáncer colorrectal (CCR). Al igual que otros cánceres, la enfermedad progresa de forma local, afectando en este caso el colon y/o el recto, e infiltrando progresivamente los tejidos vecinos. El tumor puede metastatizar por vía linfática o mediante diseminación sanguínea vía portal hacia el hígado, o en el caso de los tumores del tercio inferior del recto vía cava inferior hacia otros órganos (pulmón, huesos, cerebro, etc.) (44).

El cáncer colorrectal puede precederse en ocasiones de la aparición de pólipos adenomatosos, crecimientos anormales a partir de las células de la capa luminal del colon que forman profusiones en la luz del intestino y que se consideran una lesión pre-cancerosa, con potencial degeneración a adenocarcinoma (44).

Aunque la mayor parte de los tumores colorrectales aparecen en personas sin una susceptibilidad especial al mismo, en ocasiones el cáncer colorrectal aparece en varios miembros de una misma familia. Esto sucede en menos de un 25% de los casos y con frecuencia existen numerosos pólipos adenomatosos como paso previo al cáncer. En otras ocasiones (aproximadamente un 10% de los casos) los pacientes no tienen pólipos, pero han heredado genes que les sitúan en un riesgo elevado para desarrollar un cáncer colorrectal (133) (41).

El riesgo del cáncer colorrectal empieza a incrementarse a partir de los 40 años, y aumenta especialmente entre los 50 y los 55 años, duplicándose en cada década posterior. A pesar de los avances realizados en el tratamiento quirúrgico y médico del CCR solo se ha conseguido una mejoría modesta en la supervivencia de los pacientes a los que se diagnostica la enfermedad en un estadio avanzado, de modo que es preciso desarrollar estrategias eficaces de prevención que permitan reducir la morbilidad y mortalidad del CCR. Se han identificado numerosos factores de riesgo ambientales con una clara relación con un mayor riesgo de CCR, como la dieta de elevado contenido en grasas y proteínas - especialmente a partir de productos cárnicos - rica en calorías y baja en calcio y folatos, el sedentarismo y el consumo de alcohol y tabaco. Estos factores son potencialmente modificables y permiten establecer una serie de medidas preventivas destinadas a reducir la incidencia del CCR (384) (199) (234).

El cribaje de la población mediante pruebas diagnósticas simples para realizar un diagnóstico precoz ayuda a prevenir la muerte por cáncer colorrectal. La detección y extirpación de las lesiones precancerosas (pólipos) antes de que degeneren, mediante exploraciones periódicas en poblaciones especialmente susceptibles, es una estrategia eficaz para la prevención de los CCR. Por otra parte, diversos tipos de exploraciones pueden permitir la detección de tumores en estadios precoces y aún curables. Conocer si una persona tiene un factor de riesgo para cáncer colorrectal hereditario o familiar, o está expuesta a factores de riesgo para CCR puede ayudar a planificar estrategias de cribaje o prevención más efectivas (41) (234).

Otros factores ambientales se han asociado a un cierto efecto protector, como la utilización crónica de antiinflamatorios no esteroides y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres post-menopáusicas. Se han propuesto también como factores protectores la suplementación de la dieta con fibra, ácido fólico, calcio, vitaminas y antioxidantes. A partir de estas observaciones se han desarrollado

tratamientos preventivos basados en antiinflamatorios no esteroideos para determinados tipos de CCR hereditario, y se están investigando nuevas posibilidades de quimioprofilaxis aplicables a poblaciones más amplias (154).

En este sentido es interesante profundizar en los mecanismos por los que estos fármacos producen su efecto beneficioso, e identificar si este se produce en un tipo determinado de pacientes cuyo beneficio sea potencialmente mayor. Asimismo es importante establecer las relaciones entre las alteraciones moleculares de los distintos tipos de tumores y los potenciales quimioprolácticos, de cara a proponer mecanismos de acción y hallar nuevas posibilidades terapéuticas. Por último, resulta interesante explorar de forma amplia diversas exposiciones de cara a identificar nuevas asociaciones de riesgo o protectoras que puedan sugerir nuevas opciones preventivas (60).

Esta memoria se ha centrado en el estudio de las exposiciones farmacológicas como factores de riesgo o preventivos del CCR, y sus posibles relaciones con otros factores de riesgo ambientales o genéticos.

El estudio cuyos resultados se presentan se incluye en el entorno de un estudio de casos y controles más amplio realizado por el Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer del Institut Català d'Oncologia y los servicios de Cirugía General y Anatomía Patológica la Ciudad Universitaria de Bellvitge, en el que se han estudiado por una parte diversos factores de riesgo fisiológicos, dietéticos y ocupacionales del CCR, y por otra parte determinadas características genéticas de los tumores colorrectales diagnosticados.

El presente trabajo se ha centrado en el estudio de las exposiciones farmacológicas y su relación con algunas de las características clínicas y genéticas de los tumores identificadas en el estudio general.

En esta introducción se revisan aspectos fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos relacionados con los distintos factores de riesgo del CCR, con especial énfasis en los mecanismos moleculares, genéticos y farmacológicos descritos en la oncogénesis y quimioprotección del CCR.

Epidemiología

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que en el año 2000 el cáncer colorrectal se diagnosticó a 900.000 personas en todo el mundo, de las que dos tercios lo fueron en países desarrollados. De acuerdo con los datos de la American Cancer Society, en el año 2002 se estima que la incidencia de nuevos casos de cáncer colorrectal en los EEUU habrá sido de 148.300 nuevos casos, de los cuales 107.300 habrán sido casos de cáncer de colon y 41.000 de recto, y el número de muertes por esta causa habrá sido de 56.600. En este país, el cáncer colorrectal es la tercera forma más prevalente de cáncer tanto en hombres como en mujeres, y representa también la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos (4).

Las estimaciones para España fueron de unos 19.000 nuevos casos en el año 2000. Para el mismo periodo, la mortalidad por CCR se estimó en unas 492.000 muertes en todo el mundo, y de unas 10.000 muertes por CCR en nuestro país (83).

Tabla 1. Incidencia del cáncer colorrectal

Tomado de: Ferlay J, et al (83).	Nuevos casos	Tasa cruda	Tasa Ajustada	Muertes	Tasa cruda	Tasa ajustada
Hombres						
Mundo	498.754	16,36	19,11	254.816	8,36	9,78
Países desarrollados	318.694	55,16	37,30	152.178	26,34	17,38
Países no desarrollados	180.059	7,29	9,91	102.640	4,15	5,75
Europa	65.195			34.573		
España	10.502	54,20	32,00	5.951	30,71	17,29
Mujeres						
Mundo	445.963	14,84	14,44	237.595	7,90	7,58
Países desarrollados	291.897	47,83	25,37	149.470	24,49	12,27
Países no desarrollados	154.064	6,43	7,88	88.121	3,68	4,53
Europa	57.659			31.862		
España	8.664	42,78	20,99	5.001	24,69	11,09

Tomado de: Ferlay J, et al (83).	Nuevos casos	Tasa cruda	Tasa Ajustada	Muertes	Tasa cruda	Tasa ajustada
Global						
Mundo	944.717	100%		492.411	100%	
Países desarrollados	610.591			301.648		
Países no desarrollados	334.123			190.761		
Europa	122.854			66.435		
España	19.166			10.952		

Distintas poblaciones presentan distintas incidencias de cáncer colorrectal, con incidencias que pueden diferir hasta 20 veces entre países; las tasas más altas corresponden a los países industrializados y las menores a la India (276). Se estima que en todo el mundo el CCR representa el 9,4% del total del cáncer incidente en varones, y el 10,1% en mujeres, pero en los países occidentalizados (Norteamérica, Europa, Australasia y Nueva Zelanda) la incidencia combinada está en torno al 12.6% del total de cánceres incidentes en varones y al 14.1% en mujeres. En el resto de territorios la incidencia combinada se estima en un 7,7% y un 7,9% de todos los cánceres incidentes en hombres y mujeres, respectivamente. Estas incidencias varían a lo largo del tiempo, de modo que el número de nuevos casos de CCR han aumentado rápidamente desde 1975 (31).

Los grupos de inmigrantes rápidamente pierden el riesgo asociado con su lugar de origen para adquirir el de su comunidad de acogida, a menudo tan pronto como en la primera generación. Así, se ha observado que los hijos de japoneses nacidos en los Estados Unidos es similar o incluso mayor que la de la población blanca americana, multiplicando los riesgos de los japoneses residentes en Japón por 3 o 4 veces. Por otra parte, aquellas poblaciones que viven en el seno de una comunidad pero cuyos estilos de vida difieren de la misma pueden presentar también distintas incidencias de CCR (31).

Los datos procedentes de poblaciones emigradas, los aumentos de la incidencia en relación con los cambios culturales y las diferencias étnicas y raciales en las tasas de CCR, sugieren que los factores ambientales juegan un

papel fundamental en la etiología de la enfermedad. De hecho se considera que el CCR es una enfermedad básicamente ambiental, considerando como “ambiental” un amplio grupo de factores culturales, sociales y de hábitos mejor o peor definidos. Se estima que hasta un 70% de los casos incidentes serían dependientes de factores ambientales. Al ser el CCR uno de los cánceres más frecuentes, responsable de una proporción muy importante de la mortalidad global, y al ser algunas de sus causas potencialmente identificables y modificables, una gran parte de la carga que representa esta enfermedad es teóricamente evitable. El paso desde las causas teóricamente evitables a la implementación de estrategias preventivas depende de la identificación de los factores de riesgo, de las exposiciones que se han asociado a incrementos o reducciones del riesgo de CCR y del pequeño subgrupo de factores determinantes del riesgo cuya modificación podría dar lugar directamente a una reducción del riesgo (31).

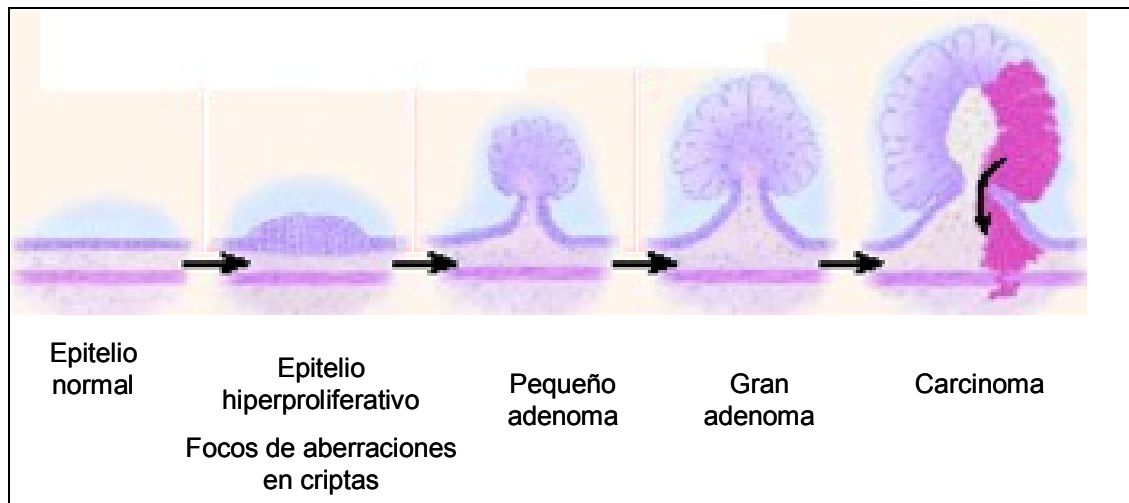
Fisiopatología

Carcinogénesis

El proceso por el cual las células normales de la pared intestinal se transforman en células cancerosas no es del todo conocido aunque en los últimos años se ha avanzado mucho en la identificación de diversos mecanismos implicados.

En general los cánceres colorrectales surgen como consecuencia de un proceso evolutivo en el que una serie de cambios moleculares e histopatológicos sucesivos tienen como consecuencia la transformación de las células epiteliales normales en carcinomatosas, en una secuencia de la que se conocen diversos pasos intermedios (Ver figura).

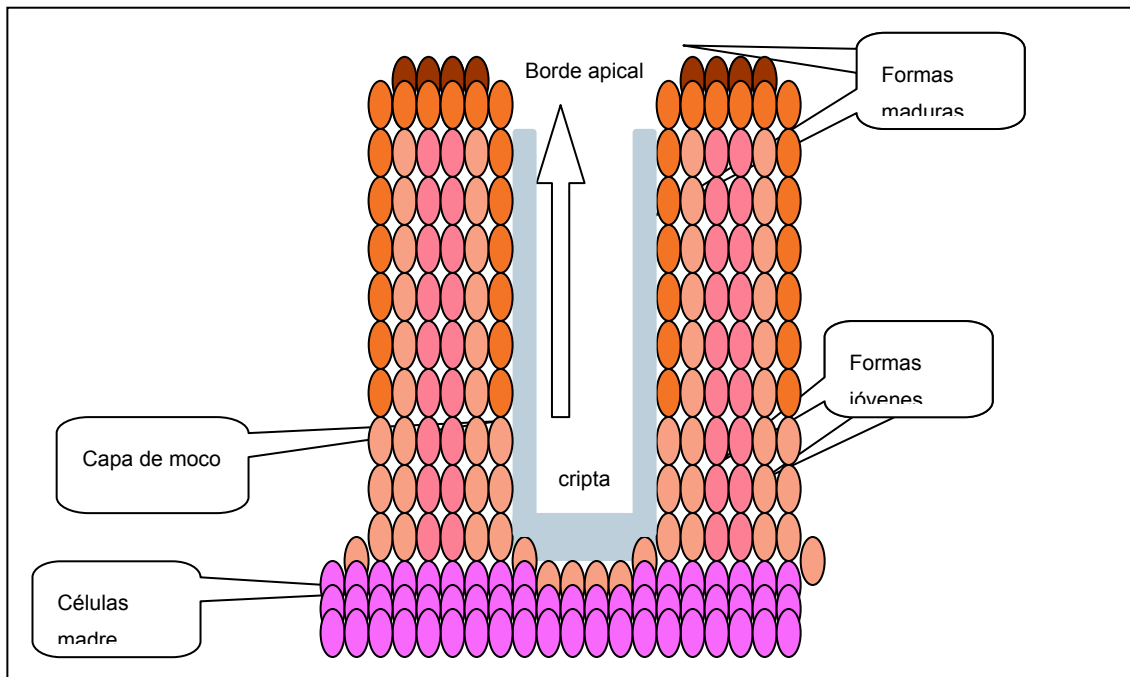
Figura 2. Secuencia de transformación cancerosa



La microarquitectura normal del colon se caracteriza por la presencia de criptas, pequeñas invaginaciones microscópicas de unas 50 células de profundidad. Mientras en el intestino delgado la función de las criptas y los *villi* es principalmente la de incrementar la superficie absorptiva, la funcionalidad de las mismas en el colon no parece ser la misma puesto que la absorción principalmente de agua no precisa de una gran superficie. Por lo tanto se cree que, evolutivamente, la persistencia de criptas en el colon debe obedecer a otros motivos, como por ejemplo la protección de las células madre de la cripta del entorno altamente mutagénico que constituye el contenido de la luz colónica. La estructura de la cripta y la dinámica de la replicación celular aseguran que, bajo circunstancias normales, tanto las células madre de la cripta como las células hijas más jóvenes se duplican en el tercio inferior, subiendo hacia la luz intestinal a medida que se dividen, maduran y migran a las porciones superiores. Esta localización, junto con las presiones ejercidas por la secreción de moco, asegura que la interacción entre el contenido colónico y las células en replicación es prácticamente inexistente. Para cuando las células normales de la cripta alcanzan la luz intestinal ya no están replicándose, están diferenciadas y pueden haber iniciado los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis (Ver figura). Por lo tanto, cualquier

mutación ocurrida en estas células potencialmente carecería de impacto sobre la integridad de la población celular de la cripta (276).

Figura 3. Micro arquitectura normal del epitelio colónico



Esta secuencia de eventos tiene dos consecuencias; en primer lugar, para que exista una población de células mutadas que pueda dar lugar posteriormente a un adenoma, un mutágeno debe incidir en una célula madre o en una célula hija muy joven. Este primer mutágeno llegaría con más probabilidad por vía hemática que por vía luminal; una mutación en una célula madre supone que hay una población de células replicantes con un fenotipo anormal, y por tanto aumenta la probabilidad de que una célula reciba una segunda exposición a mutágenos. La segunda consecuencia es que deben existir células anormales en replicación o bien en la luz intestinal (p Ej. un pólipo) o al menos potencialmente en contacto con el contenido intestinal (p Ej. un micro adenoma) para que el contenido del colon juegue un papel en la carcinogénesis (276).

Se sabe que una sola mutación del gen APC (*adenomatous poliposis coli*) es capaz de crear todas las condiciones necesarias para la creación de un pólipo; anomalías celulares de adhesión, de migración y de replicación (276).

En las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, en cambio, no hay necesidad de que se forme un pólipo para proporcionar una diana a múltiples mutágenos, ya que por la destrucción del epitelio secundaria a la enfermedad, las células madres y las formas jóvenes están directamente en contacto con el contenido del colon (276).

Los focos de aberraciones en criptas son un tipo de lesión histológica precoz y que consiste en criptas grandes y densas en la mucosa del colon como consecuencia de una hiperproliferación epitelial en las mismas. Se observaron por primera vez en relación con la administración intracólica de carcinógenos (azoximetano) en ratones (19). También se ha descrito su aparición en ratas, como lesiones que surgen al cabo de unas semanas tras la administración de un carcinogénico en el colon y que aumentan de tamaño con el tiempo, desarrollando una atipia nuclear o displasia marcadas (219). Esta displasia se potencia con la administración de promotores del cáncer (p Ej. quenediol) y se reduce con la administración de agentes protectores (p Ej. ácido docosahexanoico y aspirina) (335) (336) (223).

Los focos de aberraciones en criptas se han observado también en la mucosa colónica humana. Se ha observado su correlación con la presencia de alteraciones cromosómicas en las células de la mucosa y su número es proporcional al grado de displasia del epitelio, por lo que se consideran lesiones precursoras de adenomas y cáncer. Los pacientes con cáncer colorrectal muestran mayor número de focos de aberraciones en criptas que aquellos sin lesiones cancerosas, presentando los sujetos con pólipos adenomatosos un número intermedio de focos (295) (281) (337).

La formación de pólipos adenomatosos es otro paso intermedio en la génesis tumoral. Los pólipos aparecen universalmente en los sujetos con poliposis adenomatosa familiar (PAF), una enfermedad autosómica dominante

relacionada con el CCR pero que contribuye solamente al 1% de los casos de CCR (299). Los pólipos aparecen también con elevada frecuencia de forma esporádica; de hecho más del 70% de los CCR se forman a partir de pólipos adenomatosos esporádicos, y en estudios post-mortem se han observado incidencias de adenomas del 33% en sujetos hasta 50 años y aproximadamente del 50% hasta los 70 años en países occidentales. Los pólipos suelen ser asintomáticos y con frecuencia son múltiples. Los adenomas de tipo plano, que protuyen menos en la luz intestinal, representan un 10% del total de pólipos, son más difíciles de detectar por endoscopia y pueden tener mayor probabilidad de degeneración neoplásica o de presentar un comportamiento agresivo (154).

Mecanismos moleculares

La evidencia sobre los mecanismos moleculares sobre los que radica la aparición del CCR proviene del análisis genético de tejidos de pacientes con distintas formas de la enfermedad. La existencia de formas hereditarias, familiares y esporádicas del CCR, así como su asociación con las enfermedades inflamatorias intestinales, fácilmente identificables, ha permitido el estudio de diversos aspectos característicos de cada forma o bien comunes a todas y así establecer unos mecanismos fisiopatológicos concretos.

Formas hereditarias y esporádicas

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad autonómica dominante que representa menos del 1% de los casos de CCR. Los pacientes afectados desarrollan múltiples pólipos cólicos adenomatosos a lo largo del intestino entre los 20 y los 30 años, y entre los 30 y los 40 años tienen un riesgo de presentar CCR próximo al 100%. Esta enfermedad se encuentra vinculada a mutaciones en el gen denominado APC (*Adenomatous Poliposis Coli*), situado en el cromosoma 5 (44).

Cáncer de colon hereditario no polipósico

El cáncer de colon hereditario no polipósico (Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer o HNPCC), o síndrome de Lynch es otro síndrome hereditario asociado al CCR, y su frecuencia es muy variable en la bibliografía, siempre inferior al 10% del total de casos de CCR. Se trata de una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante (44).

El HNPCC o síndrome de Lynch se caracteriza molecularmente por la existencia de inestabilidad de microsatélites, una alteración del ADN que traduce mutaciones en diversos genes implicados en la reparación de los errores de transcripción en el ADN (p Ej.: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2) (44) (58).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los individuos afectados de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de localización colónica presentan un riesgo incrementado de cáncer colorrectal, y este riesgo aumenta en función de la extensión y la duración de la enfermedad (57). El mecanismo por el cual ocurre la transformación neoplásica parece ser una secuencia displasia-carcinoma similar a la descrita en el cáncer asociado al esófago de Barret o en el cáncer de estómago. La degeneración neoplásica no requiere de la formación previa de adenomas, puesto que la destrucción del epitelio provocada por la inflamación facilita la interacción entre las células progenitoras y células jóvenes de las criptas y el contenido colónico. Parece que una alteración molecular precoz en estos casos es la alteración p53, así como la aparición de inestabilidad en microsatélites tanto en presencia como en ausencia de defectos en los genes MMR. Ambas alteraciones se han descrito en estos pacientes incluso en tejido histológicamente normal (32). Estas alteraciones sugieren que el principal mecanismo oncogénico en estos casos es la excesiva actividad mutágena secundaria a la exposición de las células proliferativas al contenido colónico (276).

Cáncer esporádico

En los países occidentales el riesgo de desarrollar un CCR a lo largo de toda la vida se estima en torno a un 6% (4). Existen grupos de muy alto riesgo, que corresponden a los casos familiares o hereditarios, pero también determinados factores de riesgo se asocian con variaciones sobre el riesgo global de la población.

Entre ellos caben destacar los antecedentes familiares de CCR en sujetos no afectados de síndromes hereditarios, los antecedentes familiares de adenoma colónico, y los antecedentes personales de una o ambas enfermedades. Está bien establecido que el adenoma colónico representa una lesión premaligna, y la probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta en relación al tamaño del adenoma y a la proporción de componente vellosa del mismo. El diagnóstico de CCR conlleva un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en esta localización, ya sea de manera sincrónica o metacrónica (a lo largo del seguimiento) (57). Por último, diversas neoplasias, entre ellas las de endometrio y ovario, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia de localización colorrectal (44) ([Antecedente personal de otras neoplasias](#)).

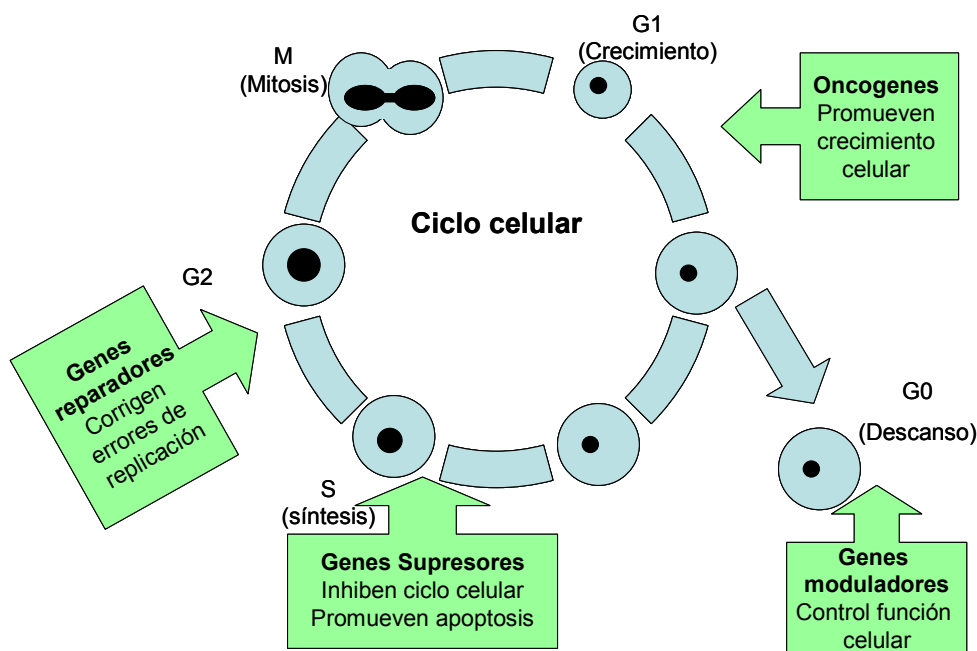
Alteraciones genéticas

El código genético contenido en el ADN es una guía celular para la diferenciación y proliferación celular. Todas las células del organismo tienen un ADN que es virtualmente idéntico al ADN hallado en el cigoto; una mutación en este punto o antes se denomina una mutación germinal; mutaciones de las células sexuales se transmiten desde los progenitores como un defecto hereditario y pueden ser responsables de cáncer hereditario. Cuando una mutación ocurre de forma espontánea en las células sexuales o en el cigoto, los progenitores no manifiestan un síndrome canceroso; en cambio las generaciones sucesivas pueden heredar esta mutación *de novo*. Más frecuentemente, una mutación espontánea ocurre en una célula durante el

crecimiento y desarrollo de un órgano o tejido. Esta mutación somática resulta en la proliferación clonal de la célula con el material genético mutado (41).

Los genes comúnmente mutados en el CCR pertenecen a una de tres clases de genes; oncogenes, genes supresores o genes reparadores; las mutaciones o alteraciones de genes con funciones moduladoras también pueden implicarse en el desarrollo de un tumor (Ver figura).

Figura 4. Tipos de genes implicados en la carcinogénesis colorrectal



Existen, por tanto, cuatro tipos principales de mutaciones génicas que pueden derivar en cáncer colorrectal.

Mutaciones de oncogenes.

Los oncogenes son genes que en condiciones normales ayudan a estimular el crecimiento y la proliferación celular controlados. Su mutación puede producir una división celular descontrolada y la formación de tumores. El oncogén *ras* codifica una proteína que actúa activando la transducción de estímulos del crecimiento celular extracelulares hacia el núcleo celular. Su activación

requiere de una modificación post-traslacional de la proteína *ras* por farnesilación, y condiciona un estímulo de crecimiento sostenido que puede ser la base de la carcinogénesis. Las mutaciones de *ras* se observan en un 50% de los tumores esporádicos y también en pólipos grandes (92). Otros oncogenes que se han implicado en el cáncer colorrectal son el *scr*, *c-myc* y *c-erbB2* (130).

Mutaciones de los genes supresores de tumores

Los genes supresores contrarrestan la división celular descontrolada y su potencial consecuencia tumoral; son genes normales cuya función se pierde cuando ambas copias o alelos del gen se inactivan. Cuando se hereda una mutación germinal de un gen supresor, para perder la funcionalidad del mismo solo es necesaria la mutación del alelo normal restante. Cuando ambas copias son normales, se requieren al menos dos mutaciones para que el gen pierda su funcionalidad. Esta hipótesis de las dos mutaciones explica porqué la enfermedad hereditaria habitualmente se manifiesta a una edad más joven que la enfermedad esporádica, así como también el concepto de que los genes supresores puedan producir cáncer con herencia recesiva (172).

Uno de los genes supresores más conocidos es el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q) y cuya herencia condiciona la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). Se ha sugerido que la mutación del gen *APC* en realidad elimina una barrera protectora frente a la acción proliferativa del oncogén *K-ras* (133) (41). El gen *APC* codifica una proteína de gran tamaño que a su vez reduce los niveles de otra proteína en el citoplasma, la beta-catenina, que juega un papel fundamental en la adhesión y el desarrollo celulares. La mutación del gen *APC* conlleva incrementos sustanciales de la beta-catenina; esto permite que parte del exceso de beta-catenina se trasloque al núcleo, donde forma un complejo con una tercera proteína llamada *TCF-4* (*T-cell factor 4*); este complejo proteico se une al ADN y activa genes que regulan el crecimiento y proliferación celulares, entre los que se cuentan diversos receptores nucleares (393). Los pacientes que

padecen poliposis adenomatosa familiar han heredado una mutación germinal del gen supresor APC; ésta tiene una penetrancia próxima al 100% de modo que de forma precoz desarrollan de cientos a miles de adenomas, lo cual les predispone a un mayor riesgo de degeneración neoplásica antes de los 40 años. Asimismo, la mutación somática de APC o su silenciación por hipermetilación es un acontecimiento común y precoz dentro de la génesis de los tumores esporádicos, pudiendo observarse hasta en un 50% de los tumores (41).

Otro gen supresor de tumores es el activador de la transcripción de la proteína p53, ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p). Este gen se estimula en respuesta a lesiones o alteraciones del ADN, evitando la proliferación de células anormales y activando la vía de la apoptosis. En condiciones normales, la actividad p53 está inhibida y un factor de traslocación ubicado en el extremo N-terminal de la proteína permite su excreción al citoplasma, donde se degrada. En condiciones de daño en el ADN se produce una activación fosforilación en el extremo N-terminal de P53 que impide su excreción al citoplasma, de modo que la proteína se estabiliza y acumula en el núcleo, deteniendo el ciclo celular y evitando la replicación de la célula dañada y la perpetuación de los errores genéticos. Así mismo, además de interrumpir el ciclo celular, la proteína p53 estimula el funcionamiento de los genes reparadores de errores en el emparejamiento del ADN o *mismatch repair*. Las mutaciones evitan el efecto del gen p53, de modo que a pesar de la aparición de daño en el ADN la célula no interrumpe su proliferación ni entra en apoptosis (398). La inactivación de p53 puede detectarse hasta en un 75-90% de los tumores esporádicos, y se ha propuesto que podría condicionar un peor pronóstico evolutivo del tumor (41).

El gen DCC (*deleted in colorectal cancer*), ubicado en el brazo largo del cromosoma 18 (18q) codifica una proteína que estructuralmente tiene características comunes con algunas moléculas de adhesión, y se cree que puede contribuir con otras proteínas en los procesos de interacción entre la matriz intercelular y las células y entre las propias células (80) (244). La pérdida

alélica del cromosoma 18q derivaría en una función deficiente de contacto entre células, contribuyendo al crecimiento tumoral y a la invasión tisular. La lesión DCC se observa en un 30% de los tumores esporádicos, se ha observado hasta en un 50% de los adenomas de gran tamaño, y se han referido hasta en un 70% de los tumores avanzados e invasivos. De hecho se ha visto que la expresión de DCC está ausente en la mayoría de los tumores con metástasis hepáticas pero solo muy ocasionalmente en los no metastáticos (397). Se ha propuesto que la pérdida alélica de 18q como marcador de la mutación DCC constituye un buen factor pronóstico de metástasis en CCR (155).

Mutaciones de los genes reparadores

Las mutaciones de los genes reparadores de emparejamientos erróneos, (MMR o *mismatch repair genes*), implican a los sistemas enzimáticos que supervisan la calidad del ADN recién formado y corrigen los errores de emparejamiento de bases que se puedan producir en la replicación del ADN, eliminando bases incorporadas al ADN de forma errónea durante la replicación o recombinación. Las mutaciones son identificables por la aparición de lo que se denomina inestabilidad genómica, motivada por la permisión de mutaciones en determinados pares de bases del ADN con desaparición de pares de bases, inserción errónea de pares de bases, sustitución de las mismas por otras, repetición de secuencias cortas, etc. sustitución de las mismas por otras, etc. De acuerdo con los criterios adoptados en la conferencia del National Cancer Institute en diciembre de 1997, la inestabilidad genómica asociada a defectos en la capacidad correctora de los genes reparadores del ADN recibe el nombre de “inestabilidad de los microsatélites” (MSI o *microsatellite instability*) (22). Los microsatélites corresponden a los pares de bases de las cadenas de DNA erróneos. A efectos de unificar criterios, en la misma conferencia se decidió relacionar cinco microsatélites a los que se consideraron marcadores de tal inestabilidad, y se clasificó el grado de inestabilidad en tres niveles: la MSI de

alta frecuencia cuando se detectaban dos o más microsatélites inestables; MSI de baja frecuencia cuando sólo se detectaba alteración en un marcador y estabilidad de los microsatélites cuando no se detectaba ninguna modificación en los cinco marcadores consensuados. Los sujetos en los que se detectan alguna de las alteraciones se clasifican dentro de un fenotipo con errores de la replicación en el DNA y a dicho fenotipo se le denomina RER+ (con errores en la replicación, Replication Error) (291).

La función defectuosa de los genes reparadores se asocia a lo que se conoce como el fenotipo mutador, y si afectan dos alelos resulta en la acumulación a lo largo de todo el genoma de múltiples errores y mutaciones resultantes de la actividad de la ADN polimerasa durante el proceso de replicación o recombinación del ADN. Estos genes están mutados en el CCR hereditario no polipósico o síndrome de Lynch (41).

El complejo sistema enzimático MMR implica un gran número de genes. Las mutaciones en genes MMR más frecuentemente descritas son *hMSH2* y *hMLH1*, que constituyen la mayoría de las observadas en pacientes con síndrome de Lynch; otras descritas son, *MSH6*, *PMS2* y *hPMS1* (291) (87) (192) (258) (33) (262).

La inestabilidad en microsatélites puede verse en prácticamente el 100 de los tumores de pacientes con síndrome de Lynch, así como en el 10-25% de los tumores esporádicos, si bien las incidencias referidas varían en función de las técnicas y criterios aplicados. Los tumores con inestabilidad elevada suelen situarse en el colon derecho, y son típicamente grandes, polipoides o exofíticos, con abundante necrosis; suelen ser más expansivos que infiltrantes, tienen menor tendencia a metastatizar y suelen tener infiltración leucocitaria en torno al tumor; el pronóstico de estos tumores suele ser mejor a igualdad de estadio clínico (291).

Genes moduladores

Además de los genes descritos otros genes con acción moduladora parecen ser también importantes en la carcinogénesis colónica, aunque sus mecanismos concretos aún no están totalmente establecidos. Se trata de genes que regulan o modulan la señalización celular, como la ciclo-oxigenasa-2 (COX2), que se encuentra sobreexpresada en las células tumorales del CCR y la cual regula la producción de diversos eicosanoides implicados en la señalización celular y nuclear de la apoptosis. Este gen es especialmente importante porque existen tratamientos disponibles para inhibir su acción (41).

Los genes que codifican los receptores que activan la proliferación de los peroxisomas (PPAR) también han sido implicados en la carcinogénesis; se trata de una familia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción y de los que se conocen diversos subtipos. Se ha propuesto que se encontrarían al final de la cascada de señalización inducida por el gen APC y también podrían estar implicados en la misma vía de señalización de la apoptosis en la que actuaría COX2 (135) (396).

Polimorfismos

Por último, otro mecanismo carcinogénico adicional es atribuido a cambios genéticos de traducción menos evidente, conocidos como polimorfismos. Los polimorfismos más comunes, generalmente definidos como diferencias genéticas que aparecen en más del 1% de la población, incluyen en ocasiones algunos genes involucrados en el metabolismo de carcinógenos y hormonas, en la reparación del ADN y en el control del crecimiento celular. A pesar de que estos polimorfismos no constituyen factores de riesgo elevado en si mismos (p. Ej., suelen tener una baja penetrancia), su relativamente elevada prevalencia en la población general puede resultar en un riesgo atribuible elevado, especialmente si coinciden con exposición a factores de riesgo dietéticos, de sedentarismo u otros. Los polimorfismos más estudiados han sido aquellos relacionados con los enzimas encargados de la metabolización de

carcinógenos, como los polimorfismos de las N-acetil-transferasas (NAT1 y NAT2), de distintos isoenzimas del sistema citocromo p450, implicados en la detoxificación de los productos heterocíclicos derivados de la cocción de las carnes y del humo del tabaco. Se ha propuesto que las variaciones en la activación y detoxificación de carcinógenos pueden ser fuertes condicionantes de la susceptibilidad individual al cáncer. Otros polimorfismos que han recibido considerable atención son los de genes que implican a los mecanismos de reparación del ADN. Se han descrito más de 70 genes implicados en estas funciones y existen enfermedades hereditarias ligadas a mutaciones de elevada penetrancia en estos genes. Se ha observado una clara asociación entre una menor capacidad reparadora del ADN y una mayor susceptibilidad al cáncer, como en el cáncer colorrectal hereditario no ligado a poliposis, que representa 1 de cada 10 casos de cáncer (Ver sección [Mutaciones de los genes reparadores](#)). Mientras las mutaciones en el gen APC tienen una elevada penetrancia en la poliposis adenomatosa familiar y probablemente también tiene un papel inicial en el cáncer esporádico, para otros genes involucrados en el CCR como el k-ras, DCC, la beta-catenina, el p53 y otros, parece probable que los polimorfismos comunes sean funcionales y interactúen con los polimorfismos genéticos previamente referidos (235) (41).

Los polimorfismos en la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) también se han propuesto como una fuente de variación interindividual en la respuesta favorable a un elevado contenido en fólico de la dieta; la MTHFR está implicada en el metabolismo de los grupos metileno que son centrales en la disponibilidad de nucleótidos para la replicación y reparación del ADN (276).

También se ha propuesto que los polimorfismos de enzimas moduladores como la COX2 podría condicionar variaciones en las respuestas de los individuos a diversos factores externos, de riesgo o protectores como la utilización crónica de AINEs, si bien la relación directa de los polimorfismos COX y el riesgo de CCR es aún preliminar (200) (355) (381).

Modelo de oncogénesis

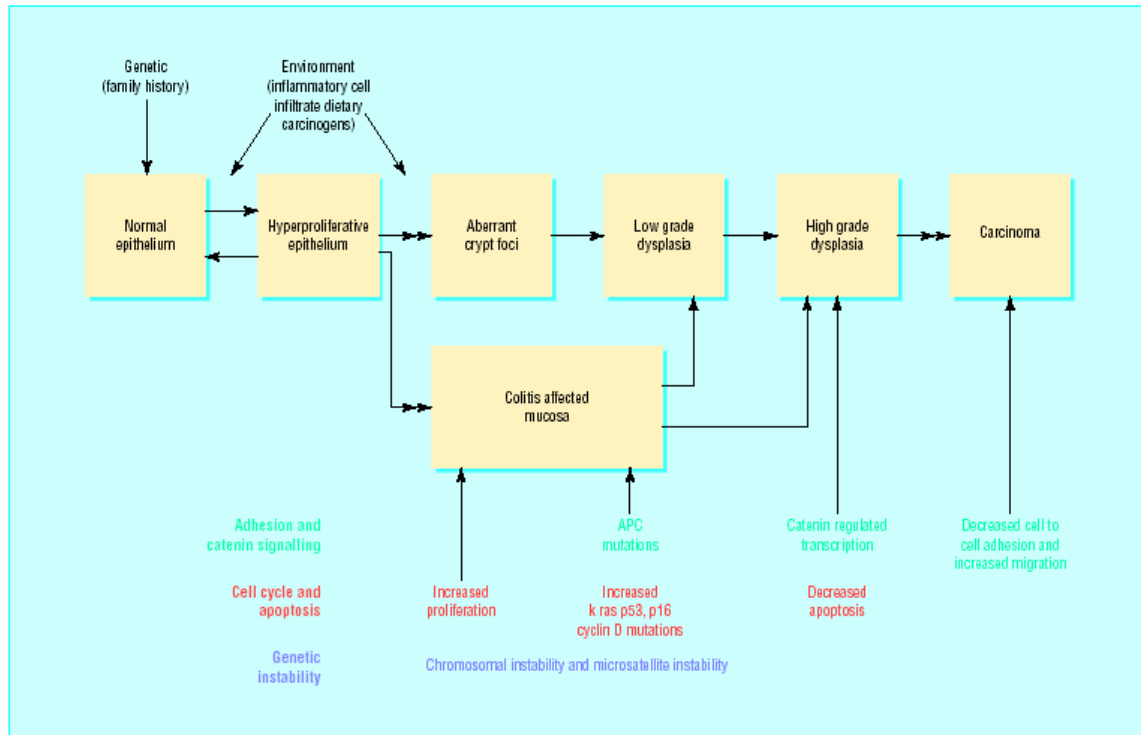
Se han determinado diversos tipos de alteraciones genéticas que se asocian a uno u otro tipo de enfermedad, y que permiten establecer una hipótesis fisiopatológica del proceso tumoral basada en las observaciones morfológicas y su estudio molecular (81) (367) (82).

Se considera que los carcinomas de colon se desarrollan a partir de una única lesión adenomatosa. Todos los tumores de colon, incluidos los adenomas pequeños, son monoclonales, mientras que el epitelio de colon normal es policlonal. Por tanto, los adenomas se originan a partir de una sola célula, de la cual, posteriormente y por el proceso de expansión clonal, una subpoblación dará lugar a la neoplasia (81) (269).

Basándose en esta evidencia inicial (de que la mayoría de los cánceres colorrectales derivan de adenomas) Fearon y Vogelstein estudiaron en 172 tumores en diversos estadios evolutivos varias alteraciones genéticas (mutaciones *ras* y las deleciones alélicas en los cromosomas 5, 17 y 18 que se corresponden con las mutaciones APC, p-53 y DCC (*deleted in colon cancer*) respectivamente). Observaron una acumulación progresiva de las 4 alteraciones de forma paralela a la progresión clínica del tumor, compatible con un modelo en el que una activación inicial de un oncogén se une a la inactivación posterior de varios genes que normalmente debieran tener una acción supresora de tumores (367).

Según el modelo de oncogénesis propuesto por Vogelstein y Fearon, son necesarios la combinación de un determinado nivel de mutación de fondo y diversos ciclos de expansión clonal para la aparición del tumor, y la inactivación de los genes supresores de tumores sería el factor dominante en el carcinoma de colon, ya que al menos tres de ellos podrían estar afectados.

Figura 5. Secuencia de procesos moleculares en la oncogénesis colorrectal



Key molecular events in colorectal premalignancy: comparisons between the adenoma carcinoma sequence and ulcerative colitis associated neoplasia

Tomado de: Hardy RG et al (133).

Así, la acumulación de varias de estas mutaciones es más importante que el orden en que aparecen (82). La coincidencia de mutaciones en los genes implicados en la corrección de errores en el emparejamiento del ADN (MMR o *mismatch repair genes*) incrementaría el riesgo favoreciendo y acelerando el mismo (133).

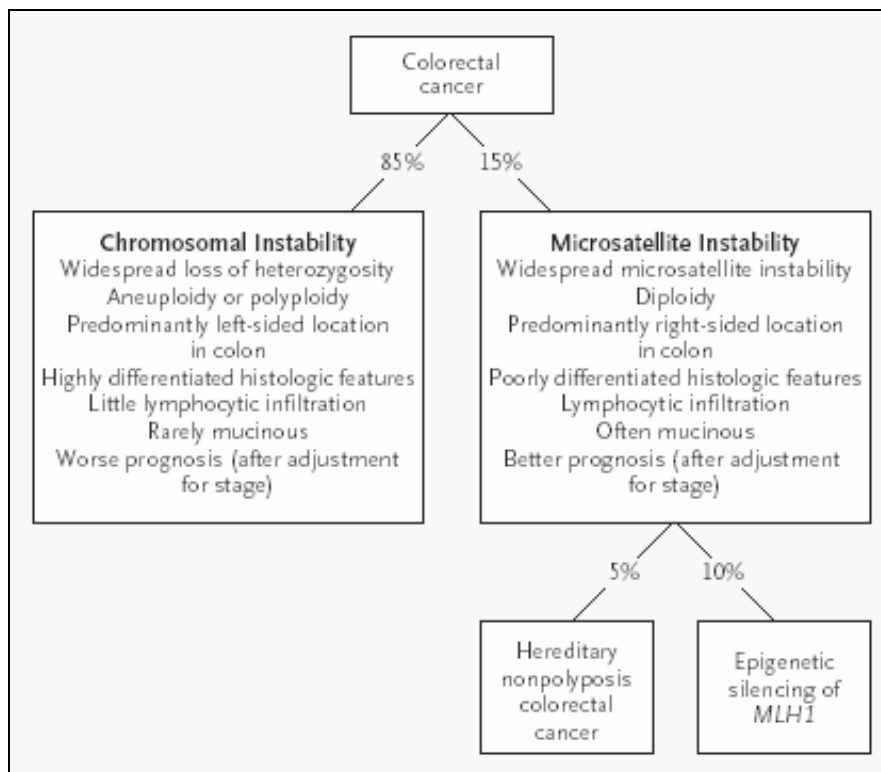
En general se puede considerar que existen dos tipos de cánceres de mecanismo oncogenético distinto y que pueden distinguirse en función de su localización predominante y de la presencia de inestabilidad en microsatélites (291).

Los más frecuentes serían aquellos sin inestabilidad en microsatélites. Afectan preferentemente las porciones distales del intestino grueso; son más propensos a mostrar aneuploidías, alteraciones en los genes APC, p53 y *k-ras* y a tener un comportamiento más agresivo e invasivo; esta presentación es típica de los cánceres asociados a la poliposis adenomatosa familiar y también es propia de la mayoría de los tumores esporádicos. En el caso de la poliposis adenomatosa familiar la inactivación del gen APC motiva la aparición de múltiples pólipos adenomatosos, que propician la aparición de sucesivas mutaciones y la degeneración neoplásica. En el caso de los tumores esporádicos aparece una alteración similar que en vez de ser hereditaria es adquirida por la acción de carcinógenos, potencialmente favorecida por polimorfismos. La principal característica es la inactivación de los genes supresores de tumores y la acumulación progresiva de mutaciones carcinogénicas (291).

Por otra parte, los cánceres con inestabilidad en microsatélites muestran mutaciones en los genes encargados de la reparación de errores en la replicación, tienden a ser de localización proximal y a comportarse de forma menos agresiva, como en el CCR hereditario no polipósico (209).

Los cánceres esporádicos que muestran inestabilidad en microsatélites compartirían estas características, con la salvedad de que el defecto en los genes encargados de la reparación de errores en la replicación no es hereditario sino probablemente debido a la silenciación por metilación de la región promotora de ambos alelos de dichos genes. Estos tumores suelen aparecer preferentemente en colon derecho, en mujeres de más de 60 años y comparten las características pronósticas del CCR hereditario no polipósico (63) (363).

Figura 6. Tipos de cáncer en función del mecanismo oncogénico



Tomado de: De la Chapelle A et al (66).

La alteración de los genes encargados de la reparación de errores en la replicación acelera el proceso de aparición y acumulación de mutaciones y tumores; se estima que mientras el proceso de degeneración neoplásica a partir de adenomas polipósicos dura un promedio de 8 a 10 años en la población general, el proceso en presencia de inestabilidad en microsatélites puede durar entre 2 y 3 años, por lo que debe considerarse esto al planificar el cribaje periódico de los pacientes en los que se detecten alteraciones en los genes encargados de la reparación de errores en la replicación (209).

Características clínicas y diagnóstico

Sexo y edad de aparición

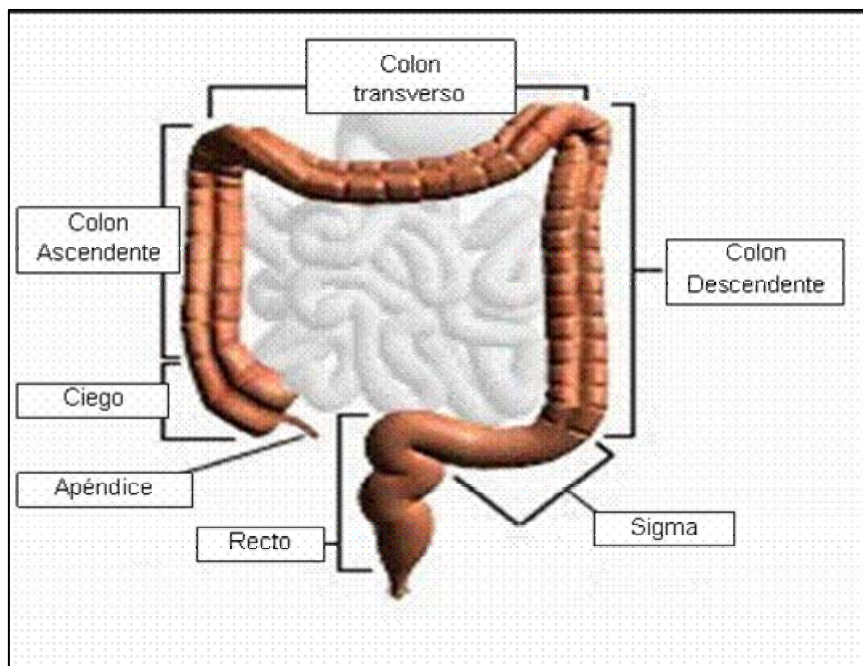
El CCR aparece con mayor frecuencia a partir de los 50 años, con una frecuencia creciente con la edad. En un muy pequeño porcentaje de casos el

diagnóstico se realiza en pacientes de menos de 40 años, generalmente en el contexto de las formas hereditarias de la enfermedad. El CCR afecta a ambos sexos más o menos por igual hasta los 50 años de edad, pero a partir de esta edad suele afectar más a los varones. No obstante, al vivir las mujeres más tiempo, el resultado final es que la mortalidad femenina por CCR es mayor que la masculina (4).

Localización

En relación a su localización, las formas más frecuentes son las de localización izquierda, seguidas de las rectales. Las formas derechas suelen afectar más frecuentemente a mujeres, y las rectales a varones.

Figura 7. Localización del CCR



Frecuencia de cada localización (adaptado de 44):

Colon derecho	23%	Colon izquierdo	44%	Recto	33%
Ciego	15%	Transverso	13%	Recto-sigma	10%
Ascendente	8%	Descendente	6%	Recto	23%
		Sigma	25%		

Signos y síntomas

El CCR no suele producir síntomas hasta que la enfermedad está avanzada, lo que condiciona que la mayoría de pacientes sintomáticos presenten tumores que han invadido toda la pared intestinal y/o han afectado los ganglios locorreregionales. En las fases precoces no suelen aparecer más que molestias vagas sobre dolor abdominal o flatulencia, que pueden atribuirse a dispepsias inespecíficas de tipo biliar o péptico. También pueden aparecer cambios menores en el ritmo deposicional, con o sin rectorragias, que con frecuencia son ignorados o atribuidos a hemorroides u otras patologías benignas (44).

La forma de presentación en fases más avanzadas varía según la localización anatómica del tumor. Así los tumores del colon izquierdo se pueden manifestar en forma de rectorragia, cambios en el ritmo deposicional condicionados por la reducción de la luz del colon (estreñimiento o falsa diarrea), dolor abdominal y aumento de mucosidad en las heces. El crecimiento del tumor obstruyendo la luz intestinal puede provocar una reducción del calibre de las heces, y en ocasiones un cuadro agudo de obstrucción intestinal, con dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y cierre intestinal. Una complicación poco frecuente del cáncer de colon es la perforación intestinal, la cual deriva en peritonitis o abscesos abdominales que empeoran drásticamente el pronóstico del paciente (44).

Los tumores de colon derecho suelen causar molestias abdominales inespecíficas, distintas del dolor cólico más propio de los tumores izquierdos. Con frecuencia se produce hemorragia oculta con pérdida crónica de sangre y anemia crónica secundaria, con debilidad y palidez. A veces se producen síntomas de diarrea leve, y no es infrecuente la aparición de una masa abdominal palpable en la exploración del cuadrante inferior derecho del abdomen. Excepto cuando se afecta la válvula ileocecal, los tumores de esta localización no suelen comportar obstrucción intestinal (44).

El cáncer de recto suele comportar un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. La invasión de la ampolla rectal puede

producir heces acintadas. Cuando su extensión rebasa los confines de la pared rectal, el paciente puede presentar dolor pélvico por infiltración de las estructuras vecinas, e incluso pueden aparecer síntomas urinarios atribuibles a invasión vesical, como hematuria y polaquiuria. Si se establece una fístula rectovesical, pueden aparecer neumaturia e infecciones urinarias recidivantes (44).

Además de los síntomas locales, el cáncer colorrectal causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Pueden aparecer síntomas secundarios a la presencia de metástasis a distancia, como ictericia, trastornos neurológicos, dolores óseos, síntomas respiratorios por diseminación pulmonar, etc. La ascitis ocurre habitualmente en los casos en que se produce una carcinomatosis peritoneal (44).

Se han intentado identificar presentaciones clínicas de los tumores que permitan predecir el pronóstico posterior del paciente. La rectorragia como forma de presentación puede indicar la presencia de lesiones localizadas de mejor pronóstico (382). Por contra, los pacientes que debutan con obstrucción y perforación tienen un pronóstico peor (327) (55) (49). Por último, la edad avanzada condiciona un peor resultado quirúrgico, si bien los tumores en personas mayores pueden tener un crecimiento más lento (20).

Diagnóstico

La estrategia diagnóstica a seguir en un paciente con sintomatología es distinta de la estrategia diagnóstica de cribaje poblacional.

En general, el diagnóstico de sospecha en un paciente debe iniciarse ante cambios en el ritmo deposicional, alteración del calibre de las heces, rectorragia o hematoquecia o anemia crónica por pérdidas ocultas en heces. Las molestias abdominales inespecíficas también deberían incluir la posibilidad de CCR entre su diagnóstico inespecífico a partir de los 50 años de edad. Las enfermedades que se incluyen en el diagnóstico diferencial son principalmente los pólipos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diverticulitis, la colitis de

otras causas (infecciosa, isquémica, actínica) la angiodisplasia del colon y las metástasis de carcinomas de otro origen (44).

Tras la exploración física con palpación abdominal y tacto rectal, es conveniente realizar una detección de sangre oculta en heces y una analítica general para observar si existe anemia o alteración de los enzimas hepáticos sugestiva de lesiones ocupantes de espacio por metástasis hepática. La prueba más informativa inicialmente es la endoscopia digestiva, que además de objetivar el tumor permitirá la toma de muestras para anatomía patológica y la búsqueda de lesiones sincrónicas. En caso de tumores estenosantes que no permitan la progresión del endoscopio la exploración puede completarse con un enema opaco de doble contraste, que puede mostrar una masa intestinal con mayor o menor compromiso de la luz intestinal. En los casos de presentación aguda con obstrucción intestinal o sangrado profuso el diagnóstico suele realizarse durante una laparotomía de urgencia. Otras exploraciones posibles que aún no están difundidas son la endoscopia virtual mediante tomografía axial computerizada o resonancia magnética y la detección de células cancerosas o marcadores tumorales en sangre o heces mediante técnicas moleculares. La detección del antígeno cárcino-embriionario (*carcino embrionyc antigen* o CEA) de forma preoperatoria se utiliza como factor pronóstico y para el seguimiento posterior de la evolución del tumor (44).

Una vez establecido el diagnóstico de CCR y dado que un elevado porcentaje de pacientes presentan diseminación local o a distancia en este momento, debe realizarse el estadiaje del tumor. El estudio complementario incluye la búsqueda de invasión de órganos vecinos, masas metastáticas en órganos a distancia, infiltración de ganglios o diseminación peritoneal, mediante radiografía de tórax, tomografía axial computerizada y/o la resonancia magnética y la gammagrafía ósea (44).

También pueden utilizarse marcadores monoclonales para la realización de inmunoescintigrafía, que permite detectar metástasis que por su tamaño no son fácilmente detectables por las técnicas de radiodiagnóstico habituales (70).

La ecografía endoscópica transrectal permite aumentar la precisión del estadiaje de preoperatorio de los tumores rectales. El estadiaje del paciente se completa durante la intervención quirúrgica cuando se realiza la exploración local, la extirpación del tumor para estadiaje anatomopatológico y la biopsia de los ganglios loco-regionales. El estadiaje permitirá establecer el pronóstico y decidir las actuaciones terapéuticas posteriores (44).

En cuanto al cribaje poblacional, se considerarán más adelante en la sección dedicada a la prevención del CCR (sección “[Detección precoz del cáncer colorrectal](#)”).

Clasificación

EL CCR puede clasificarse en función de su etiología, de su localización, de su histología o en función del grado de extensión de la enfermedad. Cada clasificación tiene una finalidad distinta (fisiopatológica, morfológica, terapéutica o pronostica).

Etiológica

En cuanto a su etiología, en el CCR generalmente se distinguen los casos esporádicos de los familiares o hereditarios. Entre los casos considerados de base hereditaria existen diversas enfermedades o síndromes familiares que condicionan la aparición de CCR con mayor o menor frecuencia. Ya se han introducido parte de estos conceptos en la sección dedicada a la fisiopatología del CCR (Sección “[Formas hereditarias y esporádicas](#)”).

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad autonómica dominante vinculada a mutaciones en el gen APC que representa menos del 1% de los casos de CCR. Los pacientes afectados desarrollan múltiples pólipos cólicos adenomatosos a lo largo del intestino entre los 20 y los 30 años, y entre los 30 y los 40 años tienen un riesgo de presentar CCR próximo al 100% (44).

Existe una forma de poliposis adenomatosa familiar atenuada, también denominada síndrome del adenoma plano hereditario, cuya edad de inicio es algo posterior a la típica de la PAF, entre los 45 y 55 años. Los tumores son de presentación preferente en el colon derecho, y suele precederse de la aparición de numerosos pólipos, aunque menos que en la PAF, en general menos de un centenar, y son de tipo plano.

Cáncer de colon hereditario no polipósico

El cáncer de colon hereditario no polipósico es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante, en la que aproximadamente el 50% de los hijos de individuos afectados desarrollarán esta neoplasia. Se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de un carcinoma colorrectal de predominio en el colon derecho, y que histológicamente se caracteriza por ser de gran tamaño, exofítico o polipoide, con presencia de abundante moco y un bajo grado de diferenciación celular. Cuando el síndrome queda circunscrito a lesiones en el intestino grueso se denomina síndrome de Lynch tipo I, y se caracteriza por una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas. Cuando se asocia a neoplasias de otro origen o extraintestinales, como estómago, páncreas, sistema urinario, endometrio, ovario, vías biliares o intestino delgado se denomina síndrome de Lynch tipo II o síndrome del cáncer familiar (44).

El diagnóstico de este tipo de cáncer se basa en la historia familiar y su definición en unos criterios diagnósticos específicos (Criterios de Ámsterdam). Estos criterios establecen el diagnóstico de HNPCC cuando confluyen en un individuo el antecedente de 3 o más familiares afectados de CCR, uno de ellos con un parentesco de primer grado con los otros dos; la afectación en dos generaciones sucesivas, y si en uno o más de los antecedentes familiares el diagnóstico de CCR se realizó antes de los 50 años de edad. Estos criterios se revisaron en 1991 para incluir la contribución de tumores extracolónicos (Ver tabla)

Tabla 8. Criterios de Ámsterdam revisados: CCR hereditario no polipósico

Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos pariente de primer grado de los otros dos.

Afectación de dos generaciones consecutivas

En uno o más de los casos familiares el diagnóstico se realizó antes de los 50 años.

Los antecedentes de cáncer colorrectal pueden ser reemplazados por los antecedentes de adenocarcinoma del intestino delgado o de endometrio.

Debe excluirse la poliposis adenomatosa familiar

Cáncer asociado a enfermedad inflamatoria intestinal

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con implicación cólica tienen un riesgo elevado de padecer CCR, que en el caso de la colitis ulcerosa puede llegar a ser hasta 30 veces más elevado que el de la población sin factores de riesgo específicos.

El riesgo en la colitis ulcerosa se relaciona con la duración de la actividad de la enfermedad, la extensión de la colitis, el desarrollo de displasia mucosa y la continuidad de los síntomas. Así, el riesgo de carcinoma aumenta de forma exponencial con la duración de la colitis, de modo que se estima en un 3% en la primera década de la enfermedad, en un 20% en la segunda década y en más del 30% en la tercera década (37) (75) (230) (196) (167).

En los pacientes con enfermedad de Crohn también existe un incremento de riesgo aunque de menor magnitud que en la colitis ulcerosa. El riesgo en ambas entidades es probablemente secundario a la inflamación crónica, la distorsión de la microarquitectura de la mucosa y a la mayor exposición de las células en división a los carcinógenos presentes en la luz intestinal.

Tabla 9. Características de las principales formas no esporádicas de CCR

	Poliposis adenomatosa familiar (FAP)	FAP atenuada/ Sd del adenoma plano hereditario	CCR hereditario no polipósico/ Sd de Lynch	Neoplasia en colitis ulcerosa
Edad media diagnóstico	32-39	45-55	42-49	40-70
Distribución del cáncer	Aleatoria	Gralm. colon derecho	Gralm. colon derecho	Gralm. colon izquierdo
Nº pólipos	> 100	1100	1 (el tumor)	-
Sexo (H/M)	01:01	01:01	1.5:1	01:01
Tiempo desde adenoma a cáncer	10-20	10	5	-
(%) del total de tumores	1	0.5	1-5	< 0.5
Estigmas físicos	80% pigmentación retina	Ninguno	Solo en el Sd Muir-Torre	Ninguno
Distribución de los pólipos	Colon distal o universal	Gralm. proximal a la flexura esplénica, sin afectación rectal	Gralm. proximal a la flexura esplénica	Ninguno
Otros tumores asociados	Adenoma duodenal, cerebrales, tiroides, meduloblastoma, desmoides	Adenoma duodenal	Endometrio, ovario, estómago, glioblastoma, otros	-
Genes (cromosoma) mutados	APC (5q 21) distal a 5'	APC (5q 21) proximal a 5'	hMSH2 (2p), hMLH1 (3p21), hPMS1 (2q31), hPMS2 (7p22)	Múltiples, p53 (17p), APC (5q), p16 (9p)

Cáncer esporádico

En los países occidentales el riesgo de desarrollar un CCR a lo largo de toda la vida se estima en torno a un 6% (4). Existen grupos de muy alto riesgo, que corresponden a los casos familiares o hereditarios, pero también determinados factores de riesgo se asocian con variaciones sobre el riesgo global de la

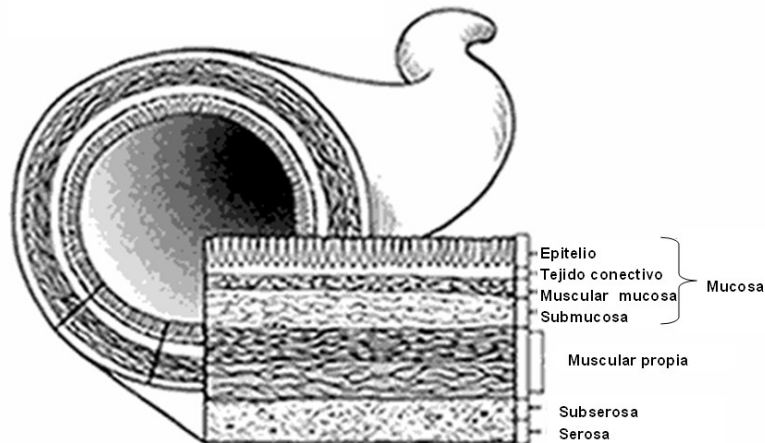
población. Los factores de riesgo para el CCR esporádico se tratan en detalle en secciones posteriores.

Pronostica: estadiaje

Alrededor del 95% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas. En la unión anorrectal es posible hallar carcinomas de células escamosas o carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico). Desde el punto de vista macroscópico pueden distinguirse los adenocarcinomas de tipo polipoide, más frecuentes en el colon ascendente, y los de forma anular o estenosante, que predominan en el colon izquierdo.

En todas las clasificaciones pronósticas los estadios vienen definidos en función de la afectación más o menos profunda de la pared intestinal, de la afectación de nódulos linfáticos y de la presencia de metástasis a distancia.

Figura 10. Capas de la pared colónica



La extensión del tumor a través de la pared intestinal y a órganos vecinos, fue clasificada en diversos estadios por Dukes y posteriormente modificada por Astler y Coller, con una aplicación pronóstica y terapéutica (44).

Tabla 11. Estadaje del CCR según Dukes, modificada por Astler y Coller

Clasificación de Dukes, modificada por Astler y Coller	
Estadio A	Extensión limitada a la mucosa y la submucosa
Estadio B1	Penetración parcial de la capa muscular propia
Estadio B2	Penetración completa de la capa muscular propia
Estadio C1:	Penetración parcial de la capa muscular propia y ganglios linfáticos metastáticos
Estadio C2:	Penetración completa de la capa muscular propia y ganglios linfáticos metastáticos
Estadio D1:	infiltración de órganos vecinos
Estadio D2:	Metástasis a distancia

En Estados Unidos se tiende a emplear la clasificación basada en la clasificación TNM (Tumor, Nódulos Metástasis) adoptada oficialmente por el American Joint Committee on Cancer y el National Cancer Institute desde enero del 2003 (123).

Tabla 12. Estadaje del CCR según TNM, adoptada por AJCC

T: extensión del tumor	N: nódulos regionales	M: metástasis a distancia
Tx: No hay datos sobre la extensión del tumor	Nx: No hay datos sobre afectación ganglionar	Mx: No hay datos sobre afectación a distancia
Tis: Carcinoma in situ o intramucoso:	N0: Sin afectación de nódulos linfáticos	M0: Sin afectación a distancia
T1: Afectación de la mucosa y de la submucosa.	N1: Células cancerosas en 1 a 3 nódulos linfáticos regionales	M1: Afectación a distancia de órganos o nódulos linfáticos no regionales
T2: Afectación de la mucosa, la submucosa y la muscular propia	N2: Células cancerosas en 4 o más nódulos linfáticos regionales	
T3: Invasión de muscular propia y subserosa pero sin invasión de órganos o tejidos vecinos.		
T4: Afectación de tejidos u órganos vecinos.		

Tabla 13. Comparación de las clasificaciones TMN, Dukes y Astler-Coller

AJCC/TNM	TNM	Dukes	Astler-Coller
O	Tis, N0, M0		
I	T1-T2, N0, M0	A	A, B1
IIA	T3, N0, M0	B	B2
IIB	T4, N0, M0	B	B3
IIIA	T1-T2, N1, M0	C	C1
IIIB	T3-T4, N1, M0	C	C2, C3
IIIC	Cualquier T, N2, M0	C	C1, C2, C3
IV	Cualquier T, cualquier N, M1		D

Terapéutica

Pronóstico

El principal factor determinante del pronóstico del CCR es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Así la supervivencia global de los pacientes con CCR tras una resección quirúrgica radical está en torno del 40% a 5 años. Este porcentaje se distribuye de forma desigual en función del estadio evolutivo del tumor. En general, los estadios I y II (A-B1) son favorables, y los estadios III-IV (con afectación ganglionar extensa o metástasis a distancia) desfavorables.

Tabla 14. Tasas relativas de supervivencia a 5 años en función del estadio del tumor

Estadio Dukes	Supervivencia a 5 años (%)	Estadio TNM	Supervivencia a 5 años (%)*	ACS	Supervivencia a 5 años (%)	% de tumores
A	80-100	I	96	Localizado	90	37
B1	65-85	II	87			
B2	45-75					
C1	45-55	III	55	Metástasis local	64	38
C2	15-25					
D	<5	IV	5	Metástasis a distancia	8	20

*Supervivencia promedio de las categorías con subestadios. Tomado de: American Cancer Society, Cancer facts and figures 2002, (4), y American Cancer Society: Cancer Reference Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer (5).

Otros factores pronósticos con menor valor predictivo incluyen son los niveles del antígeno cárcino-embriionario en el diagnóstico (86), la inestabilidad en microsatélites, que parece conferir un mejor pronóstico vital en menores de 50 años (127), la localización del tumor, de modo que los tumores rectales parecen tener peor pronóstico que los del colon, la presentación aguda con obstrucción o perforación, o el grado de diferenciación histológica del tumor. Se han propuesto otros factores potencialmente pronósticos para los que no se ha llegado a demostrar una asociación clara; la edad no actúa como un factor pronóstico independiente una vez se ajusta por otros factores; si bien los pacientes más jóvenes pueden tener una evolución más favorable, suelen tardar en ser diagnosticados o presentar formas histológicamente más agresivas (253). Se ha referido que los tumores en personas de edad avanzada tienen un crecimiento más lento, pero la edad avanzada también condiciona un mayor riesgo quirúrgico. Los pacientes asintomáticos en el diagnóstico tienden a tener mejor pronóstico, pero por otra parte el sangrado rectal se ha asociado a una mejor tasa de supervivencia. La invasión perineural en la histología y el tamaño del tumor son otros factores pronósticos (327) (49).

Tratamiento del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es una enfermedad tratable y a menudo curable cuando se encuentra en estadios iniciales y localizada en el colon. La cirugía con extirpación completa del tumor es el principal tratamiento y resulta en curaciones de un 50% de estos casos iniciales. La evidencia de metástasis a distancia suele conllevar una actitud más conservadora en la cirugía, que pretende en estos casos solucionar los posibles problemas derivados de obstrucciones o sangrados.

Las recurrencias tras una primera cirugía suelen ser en un foco distinto al de la tumoración inicial, puesto que los pacientes con antecedente de un CCR tienen hasta un 5% de probabilidades de desarrollar un segundo tumor, y hasta un 15% de desarrollar adenomas. Las recidivas en la anastomosis son raras si la técnica quirúrgica ha permitido la escisión completa del tumor. Las recidivas

representan un problema mayor y a menudo son la causa de la muerte de los pacientes, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes en los años siguientes a la cirugía, con determinaciones de CEA cada 3 meses y colonoscopias semestrales durante al menos 5 años. Tras el tratamiento del CCR, las evaluaciones periódicas pueden facilitar la detección precoz de recurrencias; no obstante, el impacto de esta vigilancia sobre la mortalidad global es escaso, puesto que viene limitado por el escaso número de pacientes en los que se producen metástasis localizadas y potencialmente curables (14) (216).

El tratamiento con radioterapia en los casos de cáncer rectal con estadíos B o C, reduce las probabilidades de recurrencia pélvica tras la cirugía, que son frecuentes en estos pacientes (entre un 30 y 40%) por la dificultad que supone realizar una extirpación radical en el estrecho espacio de la pelvis y por la abundante circulación linfática de la pelvis, por lo que suele recomendarse su realización, especialmente si el tumor afectaba la serosa. Si bien reduce las recurrencias no parece afectar a la supervivencia. La radioterapia no es útil en el tratamiento primario del cáncer de colon (216).

La quimioterapia se emplea en pacientes con cáncer colorrectal avanzado, si bien su beneficio solo se ha mostrado marginal. El fármaco más empleado es el 5-fluorouracilo, que obtiene respuestas parciales en un 15-20% de los casos. Se emplea a menudo conjuntamente con ácido folínico para incrementar su eficacia. La administración conjunta de los dos fármacos durante 6 meses tras la cirugía en pacientes con estadio C conlleva una reducción de las recurrencias del 40% y a un incremento de la supervivencia del 30%. Los pacientes con estadio B2 no se benefician de la quimioterapia. Otros fármacos utilizados son el irinotecan y el oxaliplatino. En pacientes con metástasis hepáticas en ocasiones se utiliza la quimioterapia administrada directamente en la arteria hepática, puesto que parece incrementar la probabilidad de respuesta, si bien tampoco ha demostrado prolongar la supervivencia de los pacientes. También se puede considerar la lobectomía hepática en casos con

metástasis únicas y aisladas, puesto que en casos seleccionados pueden conseguirse supervivencias del 25-30% a 6 años (177) (216).

Detección precoz del cáncer colorrectal

Las opciones de curación del CCR se reducen a medida que avanza el estadio de la enfermedad y se reducen las posibilidades de realizar una extirpación quirúrgica radical, la cual se considera hoy por hoy el único tratamiento curativo. Por ello actualmente se realiza un gran énfasis y esfuerzo sanitario sobre los procedimientos de cribaje y detección precoz de los tumores y de las lesiones pre-cancerosas, pues al incrementar la proporción de tumores detectados en los estadios iniciales se incrementan directamente las posibilidades de mejorar la supervivencia del CCR a nivel poblacional. Asimismo, la extirpación de pólipos adenomatosos evita su degeneración neoplásica y previene la aparición de la enfermedad (4).

Actualmente se recomienda el cribaje del CCR en la población sin antecedentes de alto riesgo a partir de los 50 años y con una periodicidad mínima de 5 años en ausencia de factores de alto riesgo. Las opciones recomendadas por la American Cancer Society son cinco (Ver tabla).

Tabla 15. Recomendaciones de la ACS para la detección precoz del CCR

Recomendaciones para la población asintomática y sin riesgo elevado conocido.

Una de las siguientes opciones:

Sigmoidoscopia flexible cada 5 años

Detección anual de sangre oculta en heces**

Detección anual de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible cada 5 años*

Colonoscopia cada 10 años

Enema opaco de doble contraste cada 5 años

*la combinación es preferible a cualquier prueba por separado; **El tacto rectal detecta tumores rectales hasta 7 cm. del ano, pero no sigmoides ni colónicos. Tomado de: American Cancer Society, Cancer facts and figures 2002 (4).

La detección de sangre oculta en heces es un procedimiento sencillo aunque poco sensible si se realiza de forma aislada. Las pruebas de guayaco basadas en la actividad peroxidasa de la hemoglobina y utilizadas tiempo atrás requerían además que la pérdida diaria fuese de al menos 20 ml diarios para ser positivas; al no estar sangrando en el momento del examen, solo la mitad de los tumores y prácticamente ningún pólipo eran detectados por esta prueba; nuevas pruebas basadas en inmunohistoquímica han mejorado su sensibilidad, y utilizadas anualmente han demostrado reducir la mortalidad por CCR (212).

La sigmoidoscopia flexible es menos compleja y molesta que una colonoscopia y no requiere de la participación de un especialista; permite explorar recto, sigma y la mitad distal del colon, lo que implica la localización de más de la mitad de los tumores; por contra no puede diagnosticar los tumores proximales del colon. Su eficacia aumenta al asociarla con la detección de sangre oculta en heces. Cualquier hallazgo mediante sigmoidoscopia requiere la realización de una colonoscopia. La colonoscopia permite la visualización directa de todo el intestino grueso y la extirpación de lesiones sospechosas para su estudio. El enema de bario con doble contraste es complejo, costoso y puede no detectar alguna lesión o dar falsos positivos; si se detecta alguna lesión requiere pruebas posteriores para caracterizarlas, por lo que no se considera la mejor de las opciones de cribaje actualmente (4).

Considerando la sensibilidad subóptima y la relativa inespecificidad de los métodos diagnósticos poco invasivos, como la detección de sangre oculta en heces o el tacto rectal, y la agresividad y el coste de las exploraciones más específicas y fiables, como la sigmoidoscopia flexible, el enema opaco de doble contraste y la colonoscopia, es importante que en un futuro se puedan establecer sistemas de identificación de las poblaciones de mayor riesgo de CCR para así optimizar los recursos disponibles y aumentar la eficiencia de los programas de detección precoz a nivel poblacional intensificando la vigilancia de los sujetos con mayor riesgo, especialmente aquel debido a factores de riesgo no modificables como los antecedentes personales, familiares o las alteraciones hereditarias, que representan un 15-20% del total de los CCR.

Se recomienda que el cribaje se inicie antes de los 50 años y se repita más a menudo si existen factores personales o familiares de alto riesgo, cada 3 años o incluso anualmente. Asimismo se recomienda el cribaje mediante colonoscopia de los familiares directos de pacientes en los que se ha diagnosticado un CCR antes de los 60 años; y anualmente o cada tres años, según la situación y la recomendación seguida, tras la extirpación de pólipos o CCR (aunque en ausencia de otros factores de riesgo y si la extirpación es de pólipos tubulares benignos, es decir menores de 1 cm sin displasia de alto grado ni componente vellosa, el seguimiento puede hacerse cada 5 años), en las familias con los síndromes de cánceres colorrectales hereditarios y en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (387) (4).

Asimismo, es importante la identificación de los factores de riesgo potencialmente modificables para establecer recomendaciones y medidas preventivas eficaces en la población general (4).

Factores de riesgo y prevención del cáncer colorrectal

Métodos para la identificación de los factores de riesgo

El paso previo imprescindible para la elaboración de estrategias preventivas en el CCR es la identificación de los factores que propician su aparición. Para ello se emplean una serie de herramientas de tipo epidemiológico y de investigación clínica, cada una de las cuales tiene sus características, sus ventajas y su utilidad. La fuerza relativa de las conclusiones de causalidad extraídas a partir de un método determinado de investigación depende de si existe una comparación y de si esta se realiza respecto de un control apropiado, en el que de forma razonable se considera que la única diferencia real entre los grupos de comparación es el factor estudiado. Cualquier distanciamiento de esta situación teórica puede deberse a la observación de asociaciones atribuibles a sesgos por inadecuación de los controles, a la presencia de factores de confusión, a la confusión entre causa y efecto, al azar, o a varias de las situaciones previas simultáneamente (12) (191) (119).

Las distintas metodologías disponibles para el estudio de asociaciones tienen grados distintos de protección frente a estos factores, y permiten por lo tanto obtener grados distintos de evidencia. Así las series de casos, al carecer de grupo de control, solo pueden emplearse con intención descriptiva. Los estudios observacionales con grupos de control proporcionan cierto grado de evidencia, si bien están limitados por el hecho de que el investigador no puede manipular la exposición al factor de interés; cualquier inferencia sobre la causalidad de las exposiciones a determinados factores y la enfermedad provienen de la eliminación de otras posibles explicaciones, como diferencias entre los grupos comparados para otros factores. Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la evidencia metodológicamente más robusta (12) (191) (300).

Muy brevemente, los tipos de estudios sobre los que se basa la identificación de factores de riesgo se resumen en la siguiente tabla (124).

Tabla 16. Tipos de estudios empleados en la identificación de factores de riesgo

Diseño	Ventajas	Desventajas	Utilidad
Descripción de casos	Fácil, barato	No generalizable, no permite contrastar hipótesis	Descriptiva: generación de hipótesis
Series de casos	Permite describir las características de una enfermedad	No permite contrastar hipótesis al no haber grupo de comparación	
Estudios transversales ("Cross-sectional")	Pueden evaluar prevalencias, metodología sencilla, detectan asociaciones	No permiten evaluar la duración de las exposiciones ni la causalidad de las asociaciones	Analítica: generación de hipótesis
Estudios ecológicos	Respuestas rápidas	Difícil controlar por posibles factores de confusión	
Estudios de casos y controles	Pocos sujetos, sencillos logísticamente, resultados rápidos y poco costosos. Factores múltiples, útiles en enfermedades poco frecuentes	Selección de controles difícil valoración retrospectiva de la exposición: posibles sesgos, no aportan información sobre incidencias	Analítica: exploración de hipótesis

Diseño	Ventajas	Desventajas	Utilidad
Estudios de cohortes	Múltiples enfermedades y exposiciones poco frecuentes, menos propensos a sesgos de selección o información. Múltiples consecuencias de un mismo factor, incidencias específicas por nivel de exposición.	El seguimiento prospectivo puede durar varios años: lentos, pérdida de sujetos. Costosos, no son útiles en enfermedades poco frecuentes, número limitado de exposiciones estudiadas.	
Ensayo clínico controlado	Diseño robusto, proporciona controles para factores de riesgo o factores de confusión desconocidos	Caro, logísticamente difícil, artificial, objeciones éticas	Experimental: Contraste de hipótesis
Ensayos comunitarios	Evaluación de intervenciones en poblaciones completas, no hay extrapolación desde una muestra	Difícil ciego y difícil asegurar la comparabilidad de grupo control, contaminación entre grupos.	

Adaptado de: Grisso JA (124) y Beaglehole R et al (12).

Estudios observacionales descriptivos

Descripción de casos y series de casos

La descripción de casos proporciona información clínica detallada para un sujeto o para un grupo de sujetos mayor o menor. Los pacientes suelen proceder de un mismo centro y por tanto pueden no ser representativos. Sin un grupo de comparación, no se puede asegurar qué características de las descritas son propias de la exposición o de la enfermedad. Por ello las descripciones de casos solo son aplicables para la generación de hipótesis, que posteriormente pueden contrastarse mediante metodologías más robustas (124) (156).

Estudios observacionales analíticos

Estudios transversales (“Cross-sectional”)

Los estudios trasversales estudian la asociación entre la exposición a un potencial riesgo y la presencia de una enfermedad en un momento determinado del tiempo y en un grupo de población. La prevalencia (el número de casos existente en un momento dado en la población a riesgo) se compara entre aquellos sujetos actualmente con y sin la exposición estudiada. En los

estudios transversales, la duración y el momento de la exposición no se valoran, por lo que la interpretación de las medidas de asociación entre exposiciones y enfermedad es a menudo limitada debido a la incerteza de la secuencia temporal. No obstante, los estudios de prevalencia son útiles para describir la extensión de la enfermedad y de las exposiciones en la población, especialmente para enfermedades crónicas, y para la generación de hipótesis (12) (124).

Estudios ecológicos

Estos estudios evalúan la correlación o tendencias basadas en información sobre dos o más grupos. Habitualmente, la información recogida de forma rutinaria sobre la prevalencia e incidencia de determinadas enfermedades se compara con la información disponible sobre el nivel general de exposición a determinados factores en diversas áreas geográficas. Las comparaciones pueden hacerse bien entre áreas geográficas o a través del tiempo (llamados análisis de tendencias seculares o estudios de series temporales (*time-series analyses*)). No obstante, al carecer de datos individuales no permiten identificar la asociación individual de factor y enfermedad, de modo que otros factores indeterminados pueden ser responsables de la asociación. No obstante, los estudios ecológicos son muy útiles para la generación de hipótesis (12) (124).

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles comparan un grupo de personas que presentan una enfermedad determinada con un grupo que no la presenta, y buscan diferencias entre ambos grupos en exposiciones previas. Los estudios de casos y controles generalmente obtienen la información de forma retrospectiva. Por tanto la exactitud y la exhaustividad de la información dependen de la memoria de los entrevistados o de la rigurosidad de las historias clínicas. La dificultad para la evaluación de las exposiciones, a menudo denominada sesgo de información, es una de las principales limitaciones de la investigación mediante estudios de casos y controles (156).

La principal preocupación durante el diseño y el análisis de los estudios de casos y controles es evitar lo que se denomina factores de confusión. Los factores de confusión son una o varias características que se asocian tanto con la exposición estudiada como con la aparición de la enfermedad, enmascarando el verdadero efecto de los factores de interés. En determinadas ocasiones la confusión puede ser parcial o completamente responsable de la aparición de asociaciones entre enfermedades y exposiciones, o puede mitigar o enmascarar completamente una relación realmente existente. Los sistemas para tratar de controlar la confusión se aplican durante el diseño y también durante el análisis de los estudios (156).

Durante la fase de diseño debe dirigirse una atención especial a la selección de los controles, de modo que sean realmente representativos de la población de la que surgen los casos, y que sean seleccionados de forma independiente de las exposiciones estudiadas. El objetivo es la elección de individuos representativos de la población teórica a la que pertenecen los casos. Esto se define habitualmente como la población de la que los controles se habrían extraído como casos de haber presentado la enfermedad. Una selección en la que de forma inadvertida se elijan controles con mayor propensión a una exposición determinada dará como resultado falsas asociaciones protectoras para dicho factor, y a la inversa (174) (156).

La forma más simple de asegurar que los controles son comparables a los casos salvo en la enfermedad es la selección como casos de todas las personas que en una población determinada y bien definida presentan la enfermedad y seleccionar los controles como una muestra de la misma población extraída al azar. Esto se refiere a menudo como estudios de base poblacional. En los estudios realizados en un único centro u hospital, con frecuencia los controles se seleccionan entre los sujetos que ingresan en el mismo centro con motivo de otras enfermedades. Cuando el objetivo del estudio está referido a una exposición concreta deben excluirse los pacientes con enfermedades relacionadas con la exposición en estudio; ésto no es aplicable cuando se pretenden estudiar diversas exposiciones no relacionadas

entre sí. Asimismo, suelen excluirse aquellos sujetos con enfermedades que se controlan en áreas de influencia sanitaria distintas de las de la enfermedad en estudio (174) (156).

Otra opción para reducir el potencial de confusión en la selección de casos es el emparejamiento de los controles en vez de su selección al azar; se seleccionan los controles en base a su concordancia con los casos en determinados factores. Este tipo de diseño requiere ajustes específicos durante el análisis, clasificándose las parejas de caso-control en función de la exposición de uno y otro (174) (156).

Respecto a la evaluación de la exposición al factor o factores de interés, el principal problema es el denominado sesgo de información; puesto que los casos se reclutan únicamente una vez presentan la enfermedad, con frecuencia refieren cualquier exposición de forma más cuidadosa y meditada, por la natural tendencia a hallar una explicación a su padecimiento. Otro problema adicional es que el entrevistador no es ciego a la situación de caso o control del paciente entrevistado, por lo que puede contribuir de forma inconsciente a diferencias sistemáticas en la información procedente de casos y controles, por ejemplo mediante una entrevista más intensiva de los casos, y salvo que exista una sistemática claramente definida, puede incluso sesgar los resultados en función de sus propias percepciones sobre lo que considera como una causa posible de la enfermedad en estudio (174) (156).

En los estudios de casos y controles más simples, en los que la exposición es única y dicotómica, la estimación de riesgo se obtiene mediante el cociente de dos probabilidades; la probabilidad de los casos de tener exposición dividida por la probabilidad de los controles de tener la exposición. Esto resulta en el cociente entre el número de casos expuestos por el número de controles no expuestos, y el número de casos no expuestos por el número de controles expuestos. Este estimador se denomina razón de ventajas u *Odds Ratio* (OR) (191) (7) (Figura).

Figura 17. Cálculo de Odds Ratio

	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	

$$\text{OR} = \frac{a*d}{c*b}$$

Dividido por

a	
	d
	b
c	

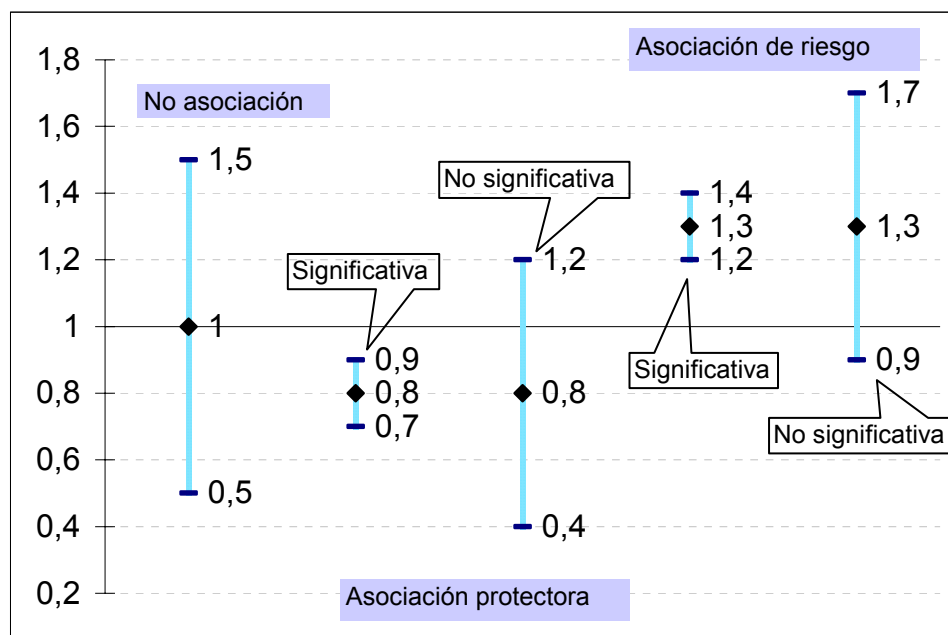
Cuando la probabilidad de la exposición es mayor en los casos, el OR es mayor que 1, e indica que la exposición incrementa el riesgo. Cuando la probabilidad de exposición es mayor entre los controles, el OR es menor que 1, e indica que la exposición reduce el riesgo de la enfermedad (12).

El OR suele referirse asociado a un valor de significación o p , y/o a su intervalo de confianza del 95%. Ambos proporcionan información complementaria sobre la precisión y la significación de la estimación, si bien el intervalo de confianza es más informativo que el p valor, al proporcionar no solo información referente al contraste de hipótesis, sino también a la magnitud del efecto, y por ello es preferible utilizar intervalos de confianza a p valores para informar sobre resultados de tipo exploratorio (12).

La ubicación del intervalo de confianza, abarcando o no el 1, ilustra de forma muy clara la significación de los resultados. Así, un intervalo de confianza que abarca el 1 significa que, considerando el tamaño del estudio, no puede

descartarse que la asociación se deba al azar. Un intervalo de confianza que no abarca el 1 significa que la probabilidad de que la observación se deba al azar es menor al 5%, y por tanto puede asumirse que existe una verdadera asociación sistemática entre la exposición y la enfermedad con una protección frente al error de tipo I del 5% (271).

Figura 18. Representación gráfica de OR y sus intervalos de confianza



La amplitud del intervalo de confianza depende directamente del número de observaciones y su variabilidad. Éstos a su vez dependen directamente del tamaño de la muestra estudiada, por lo que a medida que aumenta el tamaño de la muestra estudiada aumenta, los intervalos son más estrechos. Cuanto más estrechos son los intervalos de confianza, más probable es obtener un resultado estadísticamente significativo cuando existe una diferencia real (271) (270) (43).

En estudios en los que se valoran diversos factores con posible interrelación entre sí o en los que se cree que existen factores de confusión, la estratificación de los análisis en función de la presencia o ausencia de dicha característica, o la utilización de métodos de análisis multivariante, permite la

obtención de OR ajustados, en los que la estimación de riesgo está ponderada por la contribución al mismo de los factores de ajuste (156) (54) (12) (195).

En la estratificación, los sujetos con características similares para un potencial factor de confusión se agrupan, la estimación de riesgo se realiza para cada estrato de forma independiente y se obtiene un estimador de resumen ya ponderado por el factor de estratificación. La estratificación permite controlar el efecto de algunos factores de confusión, pero solo puede aplicarse a un número limitado de factores simultáneamente al reducirse progresivamente el número de sujetos situados en cada estrato con la consecuente pérdida de poder estadístico (156) (64) (195).

Otras técnicas empleadas para el ajuste de factores de confusión dependen de la modelización de la asociación entre las variables, de modo que se separa la contribución al riesgo de la variable de interés de la de otras variables potencialmente de confusión. Para ello se emplean modelos multivariantes, que incluyen la regresión lineal múltiple (para variables cuantitativas) y la regresión logística, para variables binarias. La principal ventaja de los métodos multivariantes es que, siempre que la calidad de los datos lo permita y las asunciones para la aplicación de los modelos estadísticos correspondientes estén presentes, es posible el control de varios factores de confusión de forma simultánea, así como el control por varios niveles de exposición para un mismo factor (156) (64) (195).

Los estudios de casos y controles pueden ser de especial utilidad en el estudio de múltiples causas de una misma enfermedad, porque se pueden investigar a la vez diversos factores de riesgo potenciales en una misma población de casos y controles. Este diseño es también especialmente útil para el estudio de enfermedades raras o poco prevalentes, pues garantiza una cantidad suficiente de casos al tiempo que mantiene un número de sujetos menor que el requerido en los estudios de cohortes (157) (124) (153) (174).

Estudios de cohortes

En los estudios de cohortes, dos o más grupos sin la enfermedad en estudio y que difieren entre sí en la exposición a una posible causa de la misma son observados a lo largo del tiempo para comparar la incidencia de enfermedad en cada grupo. Por lo tanto en los estudios de cohortes, todos los casos potenciales se clasifican en base a su exposición y se siguen prospectivamente hasta que la enfermedad aparece, por contraposición a los estudios de casos y controles donde los casos que ya han presentado la enfermedad se evalúan retrospectivamente para determinar su exposición (12).

Los estudios de cohortes pueden hacerse de forma simultánea o no, mediante la creación de grupos de exposición a partir de registros previos y siguiéndolos desde dicho momento hasta el presente. Las personas se reclutan en base a su exposición y a estar libres de enfermedad, y se estudia el curso de su enfermedad en adelante. Generalmente tanto la cohorte expuesta como la no expuesta proceden de un subgrupo de población similar. No obstante, en algunos estudios se utiliza un grupo de comparación externo, como la población general (12).

En general los estudios de cohortes tienen menos problemas de sesgos de información que los estudios de casos y controles, gracias a la recogida prospectiva de los datos. Son especialmente útiles para estudiar múltiples posibles efectos de una misma exposición. Finalmente, pueden obtenerse directamente tasas de incidencia o prevalencia específicas para cada exposición. La principal limitación de este tipo de estudio es la duración del seguimiento y el tamaño de muestra elevados cuando se estudian enfermedades con un prolongado tiempo de latencia o de incidencia pequeña (124) (12).

Otro problema es la inconstancia de las exposiciones a lo largo del tiempo de seguimiento; a menudo para establecer el cálculo de las personas a riesgo durante un periodo determinado deben realizarse una serie de asunciones que pueden resultar en una simplificación excesiva de la definición de exposición;

de forma similar, el ajuste por factores de confusión puede ser complejo, pues estos también pueden ir variando a lo largo del tiempo. Para gestionar estas dificultades en ocasiones se realizan estudios de casos y controles anidados en la cohorte (*nested case-control*) como segundo paso en el análisis de un estudio de cohorte: todos los sujetos con la enfermedad procedentes de ambas cohortes se toman como casos y se obtiene una muestra de la población cohorte como control. El caso control anidado permite la confirmación de las exposiciones con mayor detalle y el control por diversos factores de confusión. Los resultados del estudio de cohortes inicial y del caso control anidado deben ser idénticos si se han controlado adecuadamente todos los factores de confusión (156) (12).

Figura 19. Cálculo de Riesgos Relativos

	Enfermo	No enfermo	
Expuesto	a	b	a+b
No expuesto	c	d	c+d
	a+c	b+d	

RR =	(a/a+b)	/ (c/c+d)	
	a		a+b
	Dividido por		
	c		c+d

En los estudios de cohortes la estimación de riesgo se obtiene mediante el cociente de dos probabilidades; la probabilidad de los sujetos expuestos de padecer la enfermedad dividida por la probabilidad de los sujetos no expuestos

de padecer la enfermedad. Esto resulta en el cociente entre: (a) el número de sujetos expuestos y con la enfermedad partido por el número de sujetos expuestos, y (b) entre el número de sujetos no expuestos y con la enfermedad partido por el número de sujetos sin exposición. Este estimador se denomina riesgo relativo (RR) (191) (7).

De forma similar a los OR, cuando la probabilidad de la enfermedad es mayor entre los sujetos expuestos, el RR es mayor que 1, y cuando la probabilidad de la enfermedad es mayor entre los sujetos sin exposición, el RR es menor que 1. El RR suele referirse también asociado a un valor de significación o p , y/o a su intervalo de confianza del 95% (271) (270). De hecho, los significados del OR y del RR son similares, y cuando la prevalencia de la enfermedad en la población es baja son prácticamente iguales (12).

Estudios experimentales

Ensayos clínicos

En general, el ensayo clínico controlado y aleatorizado en condiciones de doble ciego se considera la metodología más robusta para estudiar la influencia sobre una enfermedad de factores concretos. En el ensayo clínico, el investigador asigna a los sujetos a dos o más grupos al azar, distribuyendo de forma homogénea entre los dos grupos los posibles factores de confusión y diferencias entre sujetos, tanto más cuanto mayor la muestra. Además el investigador determina la exposición al factor de interés en uno de los dos grupos, de modo que teóricamente los grupos de comparación realmente difieren solo en el factor de interés. Si además el estudio es a doble ciego, es decir, que ni el investigador ni los sujetos en estudio conocen si están expuestos o no al factor estudiado, la probabilidad de sesgos atribuibles a las expectativas del paciente o del investigador desaparece. El seguimiento de los sujetos es prospectivo y generalmente paralelo en el tiempo, por lo que otros factores ambientales con potencial repercusión en la evolución de la

enfermedad afectan por igual a los dos grupos comparados, y la recolección de la información no padece de sesgos de recuerdo o de información. No obstante, en ocasiones la asignación aleatoria no resulta en grupos similares, especialmente si la muestra es pequeña, y en ocasiones pueden surgir diferencias entre los grupos posteriormente a la aleatorización, como por ejemplo diferencias entre grupos en las tasas de abandonos, en las medicaciones recibidas simultáneamente o en el cumplimiento) que pueden resultar finalmente en sesgos en los resultados (9) (12) (191).

No obstante los ensayos clínicos controlados solo permiten la investigación de uno o dos factores simultáneamente, complicándose mucho el diseño al tratar de estudiar más de dos intervenciones o factores de interés. Por otra parte el número de sujetos estudiado es limitado y muy seleccionado en base a una serie de criterios de inclusión y exclusión, con el objeto de reducir la variabilidad de los sujetos estudiados, y a menudo los sujetos están sometidos a una serie de controles, exploraciones y visitas artificialmente frecuentes. Por ello en ocasiones la extrapolación de los resultados de ensayos clínicos a la población general puede ser difícil. Los estudios observacionales, en cambio, permiten seguimientos de grupos más numerosos y más próximos a las características de la población general. Por último, los ensayos clínicos representan la metodología más cara y logísticamente compleja (9) (12) (124).

En general, la secuencia lógica de estudio de una nueva asociación se inicia a partir de las observaciones de casos, se explora mediante estudios de casos y controles y, si la pregunta merece el retraso, mediante estudios de cohortes. Finalmente los ensayos clínicos suelen responder preguntas acerca de la eficacia terapéutica o preventiva de una estrategia determinada. Si bien cada tipo de diseño juega su papel en la contribución al entendimiento de la enfermedad y la salud, deben recordarse las limitaciones de cada diseño. Las asociaciones referidas en un estudio pueden deberse al azar, o incluso una asociación real puede no ser aplicable a toda la población. Los hallazgos deben siempre ser evaluados críticamente y en el contexto del conocimiento existente (124).

Establecimiento de estrategias preventivas

Considerando las distintas fases de la evolución de la enfermedad, pueden considerarse cuatro niveles de prevención, que incluyen la prevención primordial, la primaria, la secundaria y la terciaria. La prevención primordial pretende evitar la aparición y el establecimiento de los hábitos de vida sociales, culturales y económicos que se sabe contribuyen a elevar el riesgo de enfermedad y suele estar dirigida a poblaciones enteras. La prevención primaria se basa en la identificación de factores específicos de riesgo cuya relación causal con la enfermedad se considera directa, para su tratamiento o evitación; su objetivo es también reducir la incidencia de la enfermedad. Puede estar dirigida tanto a poblaciones completas como a un subgrupo específico de población en el que algún factor es especialmente significativo. La prevención secundaria está destinada a detectar sujetos en los que la enfermedad se encuentra en sus fases más precoces, para evitar que se desarrolle plenamente o que pase a estadios más evolucionados; su objetivo es reducir la prevalencia de la enfermedad. Incluye los programas de detección y tratamiento precoces. Por último, la prevención terciaria está destinada a reducir las repercusiones de la enfermedad establecida, va destinada a pacientes e incluye las medidas de rehabilitación y prevención de recurrencias e incapacidades (12).

A partir de diversos estudios epidemiológicos se han podido establecer una serie de asociaciones entre la aparición de CCR y diversas condiciones, hábitos y exposiciones que han permitido establecer aproximaciones preventivas a esta enfermedad. En función de la posibilidad de influir sobre los mismos, estos factores se clasifican en no modificables y potencialmente modificables. Los primeros permiten identificar poblaciones en las que el cribaje preventivo debe intensificarse para permitir un diagnóstico precoz; los segundos permiten diseñar estrategias de intervención para reducir la prevalencia de los factores y reducir así la incidencia de la enfermedad. Por último, la identificación de asociaciones negativas entre determinados factores

protectores y el CCR permite establecer recomendaciones para ampliar la prevalencia de los mismos y reducir así el riesgo de CCR, e incluso diseñar tratamientos preventivos (4)

Tabla 20. Factores más habituales de riesgo del CCR esporádico según la ACS

Factores de riesgo del CCR

No modificables

Enfermedad hereditaria (FAP, Sd de Lynch)

Enfermedad Inflamatoria intestinal

Historia familiar (familiar de 1º grado)

Antecedente personal del CCR o pólipos

Antecedente personal de otras neoplasias

Edad (a partir de 50 años)

Potencialmente modificables

Inactividad física (menos de 3 horas semanales)

Dieta hipercalórica rica en grasas saturadas

Obesidad

Tabaco

Consumo de carne roja

Alcohol (más de 1 bebida al día)

Factores protectores

Consumo de vegetales (5 o más raciones diarias)

Uso de contraceptivos orales (5 o más años)

Tratamiento sustitutivo con estrógenos (5 o más años)

Complejos multivitamínicos con ácido fólico

Adaptado de: American Cancer Society, Cancer facts and figures 2002 (4).

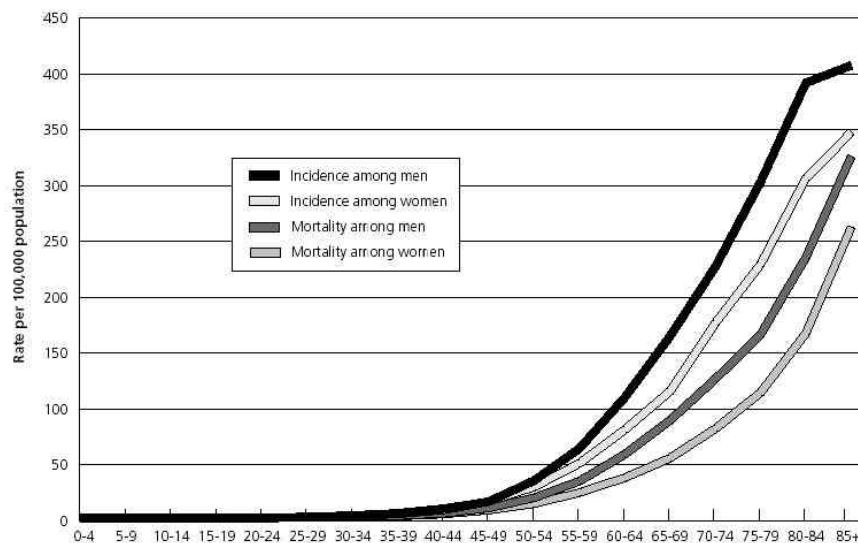
Factores de riesgo no modificables

Edad

En individuos sin otros factores predisponentes, el riesgo de presentar CCR antes de los 40 años es muy bajo, siendo prácticamente todos los casos diagnosticados a esta edad atribuibles a los síndromes hereditarios. A partir de los 50 años el riesgo aumenta progresivamente, duplicándose la incidencia con cada década. Por eso se recomienda centrar el cribaje poblacional en la

población de 50 y más años, con objeto de reducir la incidencia y mortalidad asociadas al CCR. En el caso de antecedentes de enfermedad hereditaria debe aplicarse una vigilancia especial y más frecuente a partir de edades muy tempranas (44) (4).

Figura 21. Incidencias y mortalidad por CCR en USA: 1994-1998



*Incidence and mortality rates are age-adjusted to the 1970 US standard.

Source: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, 2001.

American Cancer Society, Surveillance Research, 2002

Tomada de: American Cancer Society, Cancer facts and figures 2002 (4).

Enfermedades hereditarias

Las familias en las que se producen los síndromes hereditarios asociados al CCR, como la Poliposis Adenomatosa Familiar o el Síndrome de Lynch o CCR hereditario no ligado a la poliposis, presentan una incidencia muy elevada de CCR de inicio en edades precoces, que obliga a un seguimiento estrecho de los descendientes mediante colonoscopias frecuentes. En la FAP se recomienda incluso la actuación preventiva agresiva, con la realización de colectomías radicales preventivas en edades tempranas, ya que la evolución de los sujetos a CCR es prácticamente del 100% a los 40 años de edad. Estas formas hereditarias representan conjuntamente menos del 10% del total de

CCR, pero por su elevado riesgo se recomienda realizar consejo genético a los sujetos afectados (216).

Antecedentes familiares de CCR

Si se excluyen las formas hereditarias autonómicas dominantes, los individuos con antecedentes familiares de CCR presentan globalmente un riesgo relativo de padecer esta enfermedad en torno a un 1,8 respecto al de la población general, riesgo que varía en función del número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad de diagnóstico de la neoplasia. De manera similar, el riesgo de CCR aumenta cuando existen antecedentes familiares de pólipos adenomatosos cólicos, especialmente si el diagnóstico de éstos se realizó antes de los 60 años (57)

Datos procedentes de estudios epidemiológicos específicos muestran que las personas con familiares de primer grado afectados de cáncer de colon tienen 1.72 veces más riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal, las personas con dos o más familiares en primer grado con cáncer colorrectal tienen 2,75 veces más riesgo y las personas menores de 45 años con uno o más familiares afectados tienen un riesgo 5,37 veces mayor. Las probabilidades de desarrollar cáncer de colon en estas poblaciones de alto riesgo disminuyen al ir aumentando la edad, por lo que se recomienda muy especialmente en estas poblaciones los programas de cribaje y detección precoz (99).

Si se consideran en conjunto los antecedentes familiares y los síndromes hereditarios solo representan en torno a un 25-30% de los CCR; la mayoría de los tumores son considerados esporádicos. Limitar el cribaje poblacional a los sujetos con factores de riesgo impediría la detección de la mayoría de los CCR (4).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los individuos afectos de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de localización colónica presentan un riesgo incrementado de cáncer colorrectal. En el caso de la colitis ulcerosa el riesgo de CCR puede llegar a ser hasta 30

veces más elevado que el de la población sin factores de riesgo específicos. El riesgo en la colitis ulcerosa se relaciona con la duración de la actividad de la enfermedad, la extensión de la colitis, el desarrollo de displasia mucosa y la continuidad de los síntomas, ya que estos factores condicionan directamente la vulnerabilidad a los carcinógenos luminales de la mucosa desestructurada. Así, el riesgo de carcinoma aumenta de forma exponencial con la duración de la colitis, de modo que se estima en un 3% en la primera década de la enfermedad, en un 20% en la segunda década y en más del 30% en la tercera década (37) (75) (230) (196) (167).

Antecedente personal de adenoma colónico o de cáncer colorrectal

El diagnóstico previo de CCR conlleva un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en esta localización, ya sea de manera sincrónica (simultánea) o metacrónica (a lo largo del seguimiento). Por otra parte, puesto que el adenoma colónico representa una lesión premaligna, este antecedente personal señala el inicio de un proceso que puede finalizar en la degeneración neoplásica y puede señalar a su vez la presencia de lesiones neoplásicas más evolucionadas en otras porciones del intestino grueso. Por ello el hallazgo de un adenoma mediante sigmoidoscopia flexible aconseja la realización de una colonoscopia en búsqueda de neoplasias sincrónicas en las porciones proximales del colon (286). Puesto que la mayoría de estos adenomas son lesiones polipoides, planas y deprimidas, puede que su prevalencia sea mayor de lo que se creía. Las lesiones grandes y planas tienen más probabilidades de mostrar grados más severos de displasia y aumentan la probabilidad de transformación carcinomatosa (292). Debido a la elevada probabilidad de degeneración neoplásica de estas lesiones precancerosas, las intervenciones preventivas diseñadas con objeto de reducir la incidencia y prevalencia de adenomas colorrectales o destinadas a su detección precoz resultan en una reducción del riesgo de cáncer colorrectal (388) (57).

Antecedente personal de otras neoplasias

Diversas neoplasias (de vías urinarias, hepatobiliares, de páncreas, intestino delgado y, especialmente, endometrio) constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia de localización colorrectal. Estos tipos de cáncer se asocian en ocasiones con mutaciones somáticas que afectan el sistema de reparación de emparejamientos erróneos; la presencia de estas mutaciones en mujeres se asocia a un riesgo de cáncer de endometrio del 40%, y de CCR del 85% (41).

Factores de riesgo potencialmente modificables

Existe una gran cantidad de información que señala cómo diversos factores dietéticos y de hábitos de vida influyen marcadamente el riesgo de CCR, pero los mecanismos por los que esto sucede aún no se han establecido. La inactividad física, el sobrepeso y una obesidad con distribución de la grasa predominantemente central han demostrado ser factores de riesgo consistentes. La ingesta de dietas hipercalóricas parece ser uno de los componentes clave en el exceso de riesgo observado en los países desarrollados. Además de la influencia del balance energético, el papel independiente de los macronutrientes específicos es controvertido. La carne roja, los derivados cárnicos elaborados y tal vez los hidratos de carbono refinados contribuyen al riesgo. Recientemente se ha sugerido que la hiperinsulinemia crónica puede incrementar el riesgo de CCR; puesto que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia consecuente son resultado del exceso de aporte calórico en la dieta y de algunos aspectos de la dieta urbana (grasas saturadas, hidratos de carbono refinados), la insulina podría ser un mecanismo plausible por el que los factores ambientales inducen el incremento de riesgo.

También se ha sugerido que el factor de crecimiento relacionado con la insulina 1 (IGF-1 o Insulin Growth Factor 1) podría ser el mediador del efecto, por su papel estimulador de la síntesis de ADN y ARN, de la proliferación, diferenciación y de la inhibición de la apoptosis celulares y por la observación

de que la hiperinsulinemia incrementa los niveles de IGF-1 libre circulantes (168).

El consumo de alcohol, probablemente asociado a una dieta pobre en algunos micronutrientes como el ácido fólico y la metionina, así como el hábito tabáquico en edades tempranas se han asociado a incrementos de riesgo. La influencia de la ingesta diaria elevada de fibra se ha considerado durante mucho tiempo crítica, pero ensayos clínicos controlados recientes no confirman que tenga un papel beneficioso en sí misma; por el contrario, algunos micronutrientes o derivados fitoquímicos contenidos en los alimentos ricos en fibra podrían ser importantes. El ácido fólico es uno de estos nutrientes que han recibido una atención especial y actualmente se está investigando en ensayos clínicos controlados (118).

Determinados fármacos con propiedades preventivas, como los AINEs y los estrógenos administrados como terapia de sustitución hormonal durante la menopausia, pueden inducir efectos adversos cuyos potenciales perjuicios deben sopesarse frente a sus beneficios antes de realizar recomendaciones generales. La prevención secundaria con cribaje mediante detección de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia y colonoscopia es también crítica para prevenir la mortalidad por CCR (118).

En general existe una evidencia abundante de que la prevención primaria del cáncer colorrectal es posible, y casi un 70% de los casos son potencialmente evitables mediante cambios en la dieta y los hábitos de vida. Además, la mayor parte de los factores dietéticos y de hábitos de vida modificables son factores de riesgo comunes para la enfermedad cardiovascular y algunos otros cánceres, por lo que centrar los esfuerzos en modificar éstos tendrá beneficios más allá de la prevención del CCR (118).

De los factores ambientales relacionados con el riesgo de CCR los más representativos son los factores dietéticos, y dentro de éstos, los más estudiados son la fibra de origen vegetal y las grasas. Ambos factores presentan complejas interacciones, de forma que el mayor riesgo vendría dado

por el máximo aporte de grasas simultáneo a un mínimo contenido de fibra en la dieta. No obstante la implicación de unos y otros es controvertida (31) (234).

Ingesta de carne roja y grasas animales

La incidencia de CCR es elevada en poblaciones con ingesta elevada de grasas y menor en aquellas que consumen menos grasas; de promedio, la grasa representa en torno al 40-45% de la ingesta calórico diaria en los países occidentales con elevada incidencia de CCR, mientras que en las poblaciones con menores incidencias de CCR representa solo un 10% del aporte calórico de la dieta (290).

En animales se ha observado que una dieta con elevado contenido en grasas aumenta la aparición de tumores del colon inducidos por la administración de carcinógenos (236). Por otra parte se ha descrito que una restricción calórica del 25 % en la dieta de los ratones supone una disminución de la proliferación celular epitelial en las criptas colorrectales, así como una reducción significativa de la incidencia y multiplicidad de tumores de colon inducidos por carcinógenos químicos (205) (178). Las ratas alimentadas con una elevada proporción de grasas en la dieta (25 %) y dosis bajas de vitamina A son las que mayor incidencia de CCR presentan. La menor incidencia se da entre las ratas con menor proporción de grasas en su dieta (5 %) y mayor dosis de vitamina A (240). Por otra parte, cuando ratas y ratones son alimentados con una dieta que incluye 4 posibles factores de riesgo occidental de CCR (alto consumo de grasas y fosfatos, bajo consumo de calcio y vitamina D), se provoca una hiperplasia epitelial del colon ascendente y sigmoideo, con gran proliferación celular del epitelio de las criptas (243). Se ha sugerido que la variabilidad de componentes lipídicos dentro de un mismo grupo de grasas puede condicionar riesgos distintos; así, dentro de las grasas poliinsaturadas tenemos los ácidos grasos N-3 poliinsaturados, presentes en el pescado, que parecen desempeñar un papel protector frente al desarrollo del cáncer de colon. En particular, el omega- 3 es un ácido graso que parece obstaculizar el proceso de carcinogénesis del CCR mediante alteraciones en el metabolismo del

carcinógeno en la fase de iniciación del proceso y mediante la modulación de la síntesis de prostaglandinas en la fase posterior al inicio de la carcinogénesis; (69) (288).

Diversos estudios de casos y controles han explorado la asociación entre CCR y el consumo de carne o grasas, de proteínas y el aporte calórico total. A pesar de que en varios de ellos se han descrito asociaciones positivas entre el consumo de carne y grasa, los hallazgos no siempre han sido significativos (273) (279) (17). La asociación entre la ingesta de carne y grasas y el CCR se ha explorado también en diversos estudios de cohortes. En el estudio US Nurses's Health Study, cuyos datos proceden de una cohorte de 121.700 enfermeras de 11 estados de Norteamérica controladas desde 1976, fueron encuestadas sobre sus hábitos dietéticos un total de 88.751 mujeres con edades comprendidas entre 34 y 59 años que no presentaban historia de cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, ni poliposis familiar. En una primera evaluación de la cohorte a los 6 años de seguimiento, el consumo de grasa animal se asoció con un aumento significativo del riesgo de cáncer de colon una vez ajustado el consumo por la ingesta energética total, con un riesgo relativo para el quintil de mayor consumo de grasa de origen animal respecto del quintil que refirió el menor consumo del 1.89 (IC 95% de 1.13 a 3.15). Por el contrario no se vio ninguna asociación evidente para la grasa de origen vegetal. El RR en las mujeres que consumían carne de origen vacuno, porcino u ovino como plato principal cada día fue de 2.49 (IC 95% de 1.24 a 5.03), comparado con las mujeres que refirieron consumo inferior a una vez al mes. Otros derivados cárnicos y el hígado también se asociaron significativamente con un mayor riesgo de cáncer de colon, mientras que el consumo de pescado y de carne de pollo sin piel, se relacionó con una disminución del riesgo. La razón de ingesta carnes rojas/pescados y pollo, presentó una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de colon con una relación de dosis-respuesta clara. Los autores sugirieron que estos datos reforzaban la hipótesis de que una ingesta elevada de grasa animal aumenta el riesgo de cáncer de colon (385).

En cambio, esta asociación no se observó en otros 2 grandes estudios de cohortes, el American Cancer Society's Cancer Prevention Study II (345) y el Iowa Women's Health Study (26). En otro estudio se describió un incremento del riesgo asociado al incremento de consumo de productos derivados de la carne (120). En una población de adventistas del séptimo día, con una elevada proporción de vegetarianos, no se observó una relación clara entre el consumo de carne roja o de ave y el riesgo de CCR (266). En cambio, en un estudio prospectivo de una población de bajo riesgo (miembros caucásicos no hispanicos de una comunidad de adventistas) se observó una asociación de riesgo para CCR con el consumo de carne, tanto roja como de ave, con un riesgo relativo para el consumo una vez o más por semana de 1.85 (IC 95% de 1.19-2.87) respecto al consumo nulo (314).

Se ha propuesto que las aminas heterocíclicas que se forman al cocinar la carne y el pescado a temperaturas elevadas pueden contribuir al incremento de riesgo de CCR asociado al consumo de carne referido en los estudios epidemiológicos (333) (93). No obstante, en un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en Suecia no se detectó ninguna asociación entre el riesgo de CCR y la ingesta total de aminas heterocíclicas, con unos riesgos estimados de 0.6 (IC 95% de 0.4 a 1.0) para el cáncer de colon y del 0.7 (IC 95% de 0.4 a 1.1) para el cáncer rectal (8).

Las explicaciones para estas discrepancias sobre si la grasa de la dieta o la ingesta de carne afectan el riesgo de CCR pueden ser variadas; desde la validez de la metodología empleada en los cuestionarios a diferencias en la edad promedio de las poblaciones estudiadas, pasando por variabilidad en los métodos de preparación de los alimentos entre los países donde se desarrollaron los estudios y variaciones en la ingesta concurrente de vegetales, fibra y otros nutrientes. A este respecto, algunos estudios epidemiológicos han referido incidencias menores de CCR en poblaciones con ingesta elevada tanto de carne como de fibra en comparación con poblaciones con ingesta elevada de carne pero bajas de fibra (289) (120) (193).

Recientemente se ha publicado una actualización del seguimiento a 12 años del US Nurses's Health Study, en la que mediante encuestas dietéticas periódicas (1984, 1986, 1990, y 1994) se valoraron dos patrones dietéticos basados en el componente cárnico y vegetal de la dieta, el patrón "prudente" en con predominio de la ingesta de vegetales, fruta, legumbres, cereales integrales y carne de ave o pescado, y el "occidental", con predominio de la ingesta de carnes rojas y derivados cárnicos elaborados, dulces y postres, patatas fritas y harinas refinadas. En las 76 402 mujeres seguidas durante 12 años se produjeron 445 casos de cáncer de colon y 101 casos de cáncer rectal. Se observaron tendencias hacia un incremento de riesgo con la dieta "occidental" respecto de la dieta "prudente", pero no pudo establecerse una asociación clara para el cáncer rectal (101).

Seis estudios de casos y controles y 2 estudios de cohortes han explorado los factores de riesgo dietéticos implicados en la aparición de adenomas (239) (160). Tres de estos ocho estudios encontraron que la ingesta elevada de grasas se asociaba a un riesgo elevado, y a un riesgo elevado de recurrencia de adenomas tras la polipectomía (238). En un metaanálisis publicado recientemente de los trabajos publicados entre 1973 y 1999 al respecto se confirmó que la ingesta elevada de carne roja, y específicamente de derivados cárnicos elaborados (p Ej.: salchichas) se asocia a un incremento moderado pero significativo del riesgo de CCR, con riesgos relativos promedio de 1.35 (IC 95% de 1.21 a 1.51) para el cuartil superior de consumo de carne roja, y de 1.31 (IC 95% de 1.13 a 1.51) para los derivados manufacturados de carne. Los RR para cada incremento de 120 g diarios de carnes rojas fueron de 1.24 (IC 95% de 1.08 a 1.41) y para cada 30 g diarios de carnes procesadas de 1.36 (IC 95% de 1.15 a 1.61). El consumo total de cualquier tipo de carne no se asoció a ningún riesgo significativo (245).

En cambio, recientemente, se han publicado datos sobre una cohorte de 45,496 mujeres estadounidenses seleccionadas entre 1987 y 1989 que completaron una encuesta dietética del National Cancer Institute y han sido seguidas durante un total de 386,716 personas-año. En esta cohorte se

produjeron un total de 487 casos incidentes de CCR y no se observó un incremento de riesgo para el consumo total de carnes, ni de carne roja o de otro tipo, ni de la cantidad total de grasas ni de sus subtipos (90).

De forma similar, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico, una dieta baja en grasas (total del 20% del aporte calórico de la dieta) y rica en fibra, fruta y vegetales, no redujo el riesgo de recurrencia de los adenomas colorrectales tras su extirpación (304).

En resumen, los datos disponibles actualmente no permiten realizar recomendaciones firmes sobre la reducción del contenido graso de la dieta como medida preventiva para el CCR, en particular si la grasa es de origen vegetal. Respecto a la reducción de la ingesta de carnes rojas, los datos son más controvertidos, aunque parece existir un beneficio consistente, así como de la preferencia por los productos vegetales y las frutas. En general estas recomendaciones se incluyen dentro de las recomendaciones para la reducción del sobrepeso, el incremento de la actividad física y la evitación del exceso de aporte energético de cualquier fuente (185).

Ingesta de vegetales, fruta y fibra

El término *fibra* se emplea para describir una mezcla compleja de compuestos con funciones fisiológicas específicas; se agrupan en componentes insolubles, no degradables (principalmente presentes en la fibra de origen cereal) y solubles, degradables, como la pectina y las gomas (procedentes principalmente de frutas y vegetales).

Los hallazgos en estudios observacionales muestran que las dietas ricas en frutas y vegetales están asociadas con menores riesgos de cáncer de diversas localizaciones, incluyendo el cáncer colorrectal. De hecho la ingesta de fibra en la dieta se propuso como la principal responsable de las diferencias en las tasas de incidencia de CCR entre África y los países desarrollados, basándose en que una mayor ingesta de fibra vegetal podría modificar la carcinogénesis en el colon por una serie de mecanismos que incluyen la unión a los ácidos

biliares, el incremento del agua fecal y la dilución de los carcinógenos, así como reduciendo el tiempo del tránsito intestinal (329) (330). La fibra puede actuar como sustrato de fermentación bacteriana, resultando en un incremento de la masa bacteriana y en la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el ácido butírico. El ácido butírico ha mostrado ser anticarcinogénico *in vitro* y se considera como una fuente de energía importante para el epitelio (150) (151). Un estudio evaluó la actividad mutagénica del contenido fecal en sujetos que recibieron suplementos de 10 gramos diarios de salvado de trigo, celulosa y salvado de avena, y observó una actividad mutagénica reducida en el contenido fecal en los sujetos que recibían los suplementos de salvado de trigo y celulosa, si bien no se observó ninguna reducción medible asociada al salvado de avena. La excreción fecal total y secundaria de ácidos biliares aumentó durante la suplementación con avena (287).

Los estudios epidemiológicos refieren diferencias en el efecto de los constituyentes de la fibra dietaria. Varios estudios han comunicado la falta de efectos protectores para la fibra procedente de los cereales, contrapuesta a un efecto protector para la fibra procedente de vegetales y tal vez la procedente de frutas (31).

En un metaanálisis de 13 estudios de casos y controles realizados en 9 países distintos, publicado en 1992, se concluía una asociación protectora frente al cáncer colorrectal para la ingesta elevada de fibra, con un OR combinado de 0,58 para el quintil de mayor ingesta respecto del quintil con menor ingesta de fibra. El efecto se observó a cualquier edad, tanto en hombres como en mujeres y para cualquier localización del tumor; el análisis no consideró los aportes suplementarios de fibra (141). No obstante, cuando este análisis se restringió a los estudios que emplearon cuestionarios dietéticos validados y que incorporaban datos cualitativos en las estimaciones de ingesta de nutrientes, los riesgos relativos para cáncer colorrectal asociados con el consumo de mayores cantidades de fibra estaban próximos a 1 (94).

En 5 grandes estudios prospectivos no se refirieron asociaciones protectoras entre fibra y CCR, o solo muy modestas (113) (121) (136) (162) (328). Utilizando un cuestionario dietético limitado, en otro estudio se refirió una relación inversa entre CCR y la ingesta frecuente de frutas cítricas, vegetales y cereales con elevado contenido en fibra, aunque no se analizó de forma específica la ingesta diaria de fibra (345).

En un estudio prospectivo de una cohorte de sujetos de bajo riesgo se observó una asociación inversa entre la ingesta de legumbres y el riesgo de CCR, con un RR para el consumo 2 o más veces por semana de 0.53 (IC 95% de 0.33 a 0.86) respecto al consumo 1 vez por semana (314).

En un estudio prospectivo en el que se siguieron 16.448 varones norteamericanos tampoco se observó ninguna asociación significativa entre la ingesta diaria total de fibra, la ingesta de fibra procedente cereales ni la fibra procedente de vegetales y la aparición de adenomas colorrectales, aunque si se observó una discreta reducción del riesgo asociada a un mayor consumo de fibra procedente de frutas (267).

En una cohorte de base poblacional de 61.463 mujeres en Suecia aquellas mujeres que consumían cantidades de fruta y verdura muy bajas (menos de 1,5 raciones al día) mostraron un riesgo relativo de cáncer colorrectal de 1,65 (IC 95% de 1,23 a 2,2) comparado con aquellas que consumían 2,5 o más raciones diarias. En cambio, había poca evidencia de beneficio al comparar las consumidoras de 3,5 raciones o más respecto a las que consumían menos de 3,5 raciones diarias. Este estudio no obstante presentaba como limitación que el consumo de alimentos no se revaloraba a lo largo del tiempo y que la influencia de la actividad física no podía determinarse de forma precisa. Además, la conclusión sobre la ingesta muy baja de fruta y verdura se basa en una subdivisión retrospectiva del cuartil más bajo de consumo y no se ajustó por potenciales factores de confusión (341).

Los resultados del gran estudio prospectivo Nurses' Health Study referentes a 88.764 mujeres no evidenciaron diferencia alguna en el riesgo de CCR entre

las mujeres ubicadas en el quintil de consumo de fibra procedente de la dieta más elevado respecto de las ubicadas en el quintil de menor consumo, tras ajustar por edad, factores de riesgo conocidos y ingesta calórica total (RR = 0.95; IC 95% de 0.73 a 1.25) (98).

Los datos de este estudio se evaluaron conjuntamente con datos sobre la dieta procedentes de cuestionarios sobre la frecuencia de ingesta de distintos alimentos de 47.325 hombres procedentes del Health Professionals Follow-up Study. En total el análisis hizo referencia a 1.743.645 personas-año de seguimiento y un total de 937 casos de cáncer del colon y 244 casos de cáncer rectal. Tras ajustar por diversas covariables, los autores no observaron ninguna asociación ni en hombres ni en mujeres entre la ingesta total de frutas y vegetales y el riesgo de cánceres de colon o rectal. Tampoco se observaron asociaciones al examinar los distintos subgrupos de frutas y verduras, con la excepción de las legumbres para las que se observó un incremento del riesgo de cáncer del colon en mujeres, ni entre las distintas verduras o frutas individualmente, con excepción de las ciruelas en hombres para las que se observó un incremento de riesgo para el cáncer del colon. Los resultados no se modificaron al considerar la ingesta de vitaminas, el consumo de tabaco, la historia familiar de cáncer colorrectal, ni se observaron riesgos incrementados al comparar los sujetos con consumos muy bajos de fruta y verdura frente a los sujetos con los mayores consumos. Al combinar los datos de hombres y mujeres y tras ajustar por diversas covariables, el riesgo de cáncer de colon asociado con 1 ración adicional de fruta y verdura diaria fue de 1,02 (IC 95% de 0,98 a 1,05), y para cáncer de recto fue de 1,02 (IC 95% de 0,95 a 1,09) (225).

Por último, el estudio EPIC (18) estudió de forma prospectiva la asociación entre la ingesta de fibra y la incidencia de CCR en 519.978 individuos de edad entre 25 y 70 años procedentes de 10 países europeos. Entre 1992 y 1998 los sujetos respondieron a una encuesta dietética y posteriormente se siguió la incidencia de CCR entre la cohorte. Tras un seguimiento de 1.939.011 personas-año se identificaron 1.065 casos de CCR. Se observó una relación

inversa entre el contenido en fibra de la dieta y la incidencia de CCR, con un riesgo ajustado de 0.75 [95% CI 0.59-0.95] para el quintil de ingesta superior vs el inferior. Ninguna fuente de fibra fue particularmente protectora, si bien las fuentes de fibra procedentes de fuentes distintas a la dieta se descartaron.

Seis estudios de casos y controles y 3 estudios de cohortes han explorado los la dieta en busca de factores de riesgo para adenomas colorrectales. Cuatro de estos nueve estudios hallaron una asociación negativa entre adenomas y fibra, carbohidratos y/o vegetales. En un estudio los casos con adenomas con displasia moderada o severa tenían una ingesta significativamente menor de vegetales crucíferos que aquellos con displasia leve. En la gran cohorte del estudio US Nurses' Health Study no se observó ningún efecto significativo de la fibra procedente de la dieta sobre el riesgo de adenoma colorrectal (239) (160) (98).

En cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo se ha referido que no se observa reducción en la incidencia o recurrencia de adenomas y pólipos colorrectales en sujetos de alto riesgo que reciben suplementos dietéticos de fibra (67) (220) (218) (3).

Por último, en otro ensayo clínico controlado, una dieta baja en grasas (20% del total de calorías) y con elevado contenido en frutas y verduras (3,5 raciones por cada 1000 kilocalorías) y en fibra (18 gramos de fibra procedente de la dieta por cada 1000 kilocalorías) durante 4 años tampoco se asoció a una reducción de riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales en 2079 pacientes a los que se había extirpado un pólipo en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio (304).

En base a la falta de unicidad en los resultados de los estudios observacionales y a la falta de confirmación del efecto protector de la fibra en ensayos clínicos, actualmente se cree que la hipótesis de que la ingesta de fibra insoluble por sí sola explica las diferencias poblacionales en el riesgo de CCR es excesivamente simplista y probablemente incorrecta. Las asociaciones observadas pueden estar reflejando en realidad una asociación con otras sustancias

anticancerosas contenidas en los vegetales y frutas, siendo en este caso la fibra un mero indicador del consumo de los mismos. Estas sustancias pueden incluir compuestos fenólicos y sulfuros, flavonas y otros, como salicilatos. No obstante, la falta de efecto de la dieta rica en fruta y verdura sobre la recurrencia de los adenomas indica que se requiere información más precisa al respecto (176) (234) (279).

Ingesta calórica total

El exceso de aporte calórico en la dieta suele estar relacionado con una ingesta elevada de grasa, que ha sido el foco de atención durante mucho tiempo en la investigación de los factores dietéticos relacionados con el cáncer. Mientras algunos estudios observacionales y de cohortes sugieren que una dieta rica en grasas (y por tanto en energía) puede ser un factor de riesgo de CCR, otros estudios prospectivos y ensayos clínicos no lo han confirmado (170). Así, en estudios controlados no se ha podido verificar que la reducción de la ingesta de grasas y el incremento de la ingesta de fibra consiga modificar el riesgo de CCR (98) (277).

Actualmente está en entredicho que el papel de la ingesta elevada de grasas, y por contraposición el de ingesta escasa de fibra, tengan una relación directa con los riesgos de CCR, y cada vez más se considera que existe una relación con la ingesta calórica total. Es un hallazgo constante en los estudios epidemiológicos que la historia laboral de trabajo físico continuado reduce los riesgos de cáncer. Los mecanismos por los que se produce este efecto beneficioso del ejercicio físico son aún desconocidos, pero una de las hipótesis apunta a que podría estar mediado por un incremento de la eficiencia de la insulina, con reducción de las concentraciones de insulina circulante; se ha observado asimismo que el ejercicio físico se asocia a una reducción de la expresión de oncogenes (176).

Por otra parte, estudios en animales han observado que la desnutrición obtiene un efecto opuesto al de la sobrenutrición. En ratas y ratones el crecimiento tumoral se ve enlentecido por la restricción calórica en la ingesta, por igual en

tumores espontáneos, injertados o inducidos, e incluso si una proporción importante de las calorías aportadas proceden de grasas. La restricción calórica también aumenta la actividad de los enzimas antioxidantes y favorece la actividad de los enzimas reparadores del ADN (374).

Se ha propuesto que un incremento del gasto de energía que compense el incremento de la ingesta calórica es una forma simple y económica de reducir el riesgo de cáncer (176).

Actividad física e índice de masa corporal

Recientemente se ha publicado un estudio que ha evaluado la relación entre la obesidad y el riesgo de morir por cáncer en la cohorte de 900.000 sujetos del proyecto NHANES, en Estados Unidos. En esta cohorte se produjeron 57.000 fallecimientos por cáncer durante 16 años de seguimiento, desde 1982 a 1998. Tras controlar por factores de riesgo conocidos, se observó un incremento del riesgo de morir por cualquier tipo de cáncer del 52% (varones) y del 62% (mujeres) para aquellos sujetos con índices de masa corporal de 40 o superior. Tanto en hombres como en mujeres se observó una relación directa entre el índice de masa corporal y el riesgo de los cánceres más frecuentes, incluyendo el CCR: Considerando la prevalencia actual de la obesidad en EEUU, se concluía en este trabajo que la proporción de las muertes por cáncer en EEUU atribuible a la obesidad puede ser del 14% en varones y del 20% en mujeres (40).

En otros estudios el índice de masa corporal se ha asociado también con un incremento de riesgo de CCR; de cáncer del colon en el estudio australiano (180) y de cáncer colorrectal en Suecia (106). Por otra parte, en mujeres premenopáusicas la obesidad se asocia al doble de riesgo de padecer CCR que las mujeres no obesas (342). Existen asimismo evidencias recientes que vinculan la obesidad con la aparición de adenomas. Así, el aumento de riesgo asociado al aumento de la ingesta calórica parece no ser únicamente el resultado de la ingesta excesiva, sino de la obesidad resultante; puede estar reflejando diferencias en la eficiencia metabólica entre individuos, y significaría

que los individuos que emplean la energía de forma más eficaz pueden tener un menor riesgo de CCR (31).

Se ha cuestionado hasta que punto la asociación entre actividad física y CCR pueda estar condicionada por otros factores de confusión, como la dieta o la predisposición genética; parece no obstante, que la asociación se mantiene tras ajustar los resultados por factores, como la dieta o el índice de masa corporal (31), e incluso muestra un valor predictivo mayor que otros factores de riesgo. Así, en un análisis reciente basado en datos procedentes de un estudio de casos y controles, que incluyó 1.993 casos y 2.410 controles, se evaluó el efecto de la actividad física como condicionante del valor predictivo de otros factores de riesgo en el CCR. Se observó que el grado de actividad física en sí mismo es un factor intensamente protector y de elevado valor predictivo, y presenta una interacción significativa con otros factores como el índice de masa corporal, el tabaco, la ingesta energética, la fibra dietética, el índice glicémico, la luteína, el folato, la ingesta de verdura y la dieta de alto riesgo, de modo tal que modula su repercusión. Así la importancia relativa de factores como la dieta de alto riesgo fue dependiente del grado de actividad física, de modo que en sujetos con elevada actividad física el estimador de riesgo para la ingesta elevada de verdura y fruta fue de 0,9 (IC 95% de 0,6 a 1,3), mientras que en los sujetos sedentarios fue de 0,6 (IC 95% de 0,5 a 0,9) (320).

Existen fuertes evidencias epidemiológicas de que las personas con un nivel elevado de actividad física laboral o recreacional tienen menos riesgo de padecer CCR que las personas sedentarias. Esta evidencia procede tanto del seguimiento de cohortes de sujetos con actividad física intensa o con trabajos que requieren actividad física intensa, como de estudios de casos y controles en los que se ha evaluado la actividad física mediante cuestionarios o medidas subrogadas, como la frecuencia cardíaca en reposo (379) (322) (95), aunque en algún estudio no se ha confirmado (180). En la mayoría de los estudios se han referido reducciones de riesgo de CCR en torno al 40-50% asociadas a la actividad física intensa. En un estudio publicado recientemente se ha observado también un efecto protector frente a los adenomas; la actividad

física durante 2 o más horas semanales reduce el riesgo de adenomas avanzados, respecto al de adenomas en estadíos iniciales y no degenerados (339). En un estudio de casos y controles de base poblacional en personas de etnia china afincados en los Estados Unidos y en China respectivamente se observó un incremento de riesgo de CCR en las personas con ocupaciones sedentarias en ambos continentes, lo que sugiere una fuerte independencia de los factores dietéticos y hábitos determinados culturalmente. Aún más, en ambas poblaciones la asociación con el consumo de grasas saturadas fue más intensa entre la población sedentaria que entre la población activa (380).

Por otra parte, recientemente se ha enfatizado la importancia de la actividad física como condicionante de la aparición de la obesidad, por encima de la importancia de la dieta. En un ejercicio realizado a partir de los datos de varios seguimientos epidemiológicos americanos (NHANES, USDA Nationwide Food Consumption Survey, Behavioral Risk Factor Survey System y Calorie Control Council Report) se compararon los hábitos alimentarios, el IMC, el ejercicio físico referido y la prevalencia de obesidad. A pesar de que en el periodo de 15 años abarcado por los datos se observó una tendencia global a la reducción de la proporción de las calorías diarias atribuibles a la ingesta de grasa, así como a una reducción de la ingesta calórica total, se observó un aumento de la prevalencia de sobrepeso. Aunque no se constató un cambio en la prevalencia de hábitos sedentarios, se concluía el trabajo diciendo que el incremento paradójico de la prevalencia de obesidad a pesar de la reducción de la ingesta sugería que se había producido una reducción dramática en el consumo energético secundario a la actividad física, relacionada o no con el ejercicio (137).

Tanto la obesidad como el ejercicio físico, factores estrechamente relacionados con la dieta, son factores de gran importancia como condicionantes de riesgo de cáncer en general y de cáncer colorrectal en particular. Los mecanismos fisiológicos de dicho riesgo pueden incluir los efectos metabólicos de la adiposidad corporal y los efectos metabólicos de la actividad física. Estos se revisan en el apartado siguiente.

Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

Tanto la dieta occidental como el sedentarismo son dos factores de riesgo comunes y repetidamente descritos para diversas entidades patológicas de elevada prevalencia en el mundo occidental, entre las que se cuentan la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), el denominado síndrome metabólico (conurrencia de DM-2, obesidad central, dislipidemia e hipertensión) y el CCR. La incidencia de estas patologías incrementa de forma paralela en los países desarrollados, en relación con el incremento de la prevalencia de los hábitos dietéticos de riesgo, la obesidad y la vida sedentaria.

En el síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de la resistencia a la insulina, se agrupan un conjunto de alteraciones fisiológicas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la hiperlipidemia, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Se considera que este conjunto de alteraciones tiene como denominador común la aparición precoz de resistencia a la acción de la insulina. Si bien se cree que existe un fuerte componente genético que determina la aparición de la DM-2 y de la resistencia a insulina, varios factores ambientales contribuyen de forma determinante a su aparición, como la ingesta calórica excesiva, la actividad física reducida y la obesidad de tipo central (abdominal). Todas las alteraciones de este síndrome mejoran al restringir la ingesta calórica y al reducir el sobrepeso.

Se ha descrito que la DM-2 podría por sí misma ser un factor de riesgo del CCR (117). El mecanismo por el cual la DM-2 mediaría el riesgo estaría vinculado con la presencia de hiperinsulinemia (niveles de insulina circulantes sostenidamente elevados), la cual aumentaría el riesgo de CCR mediante una acción directamente promotora de la carcinogénesis y estimulante de los receptores del factor de crecimiento relacionado con la insulina 1 (insulin-like growth factor-I o IGF-I). La diabetes mellitus tipo 2 actuaría en realidad como marcador de esta situación metabólica (217).

La mayoría de los modelos de carcinogénesis se han centrado en la exposición de la mucosa colónica a mutágenos o a promotores del crecimiento tumoral

derivados de la dieta o formados en el colon en cantidades excesivas. La hipótesis tradicional se basa en que una dieta pobre en grasas y rica en fibra puede proteger frente al CCR al reducir la exposición de la mucosa a estos compuestos. Pero esta teoría no permite explicar la relación constatada entre el CCR y la inactividad física, el sobrepeso o el aumento de la grasa abdominal (110) (215). Recientemente se ha propuesto una teoría complementaria según la cual los hábitos de vida y dietéticos occidentales aumentan el riesgo de CCR al alterar el metabolismo de la insulina y la actividad de los factores de crecimiento relacionados con la insulina o *insulin-like growth factors* (IGF) (117) (217).

Tanto la insulina como el IGF-1 regulan el metabolismo energético, estimulan la proliferación celular y los procesos anabólicos en función de la energía disponible, e inhiben la apoptosis celular. La ingesta excesiva, la falta de ejercicio físico y la obesidad causan resistencia a la acción de la insulina, y por tanto tienden a incrementar las concentraciones de insulina circulantes. Por su parte, la insulina puede aumentar el efecto biológico del IGF-1 al inhibir la síntesis de diversas proteínas de unión a IGFs (159),

Por otra parte, tanto los niveles de insulina como los de IGF-1 se reducen al restringir el aporte calórico; la cual protege frente a varias formas de cáncer en animales (374). En modelos animales se ha visto también que la modificación porcentual del contenido dietético en dietas isocalóricas también influye sobre la regulación de la insulina, reduciendo las alteraciones inducidas por la dieta y la inactividad, pero esto no se ha podido comprobar en personas, al menos a corto plazo; lo que si se ha comprobado es que el ejercicio físico continuado mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de enzimas oxidativos, transportadores de glucosa como el GLUT4, y aumentando la irrigación capilar de la musculatura esquelética y reduciendo la deposición de grasa abdominal (50).

La evaluación clínica de la hiperinsulinemia como mediadora del riesgo de CCR asociado a la DM-2 es compleja, puesto que la hiperinsulinemia aparece ya

durante un largo periodo previamente a la aparición clínica de la DM-2. El periodo previo a la enfermedad parece caracterizarse por una situación fisiológica de resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos; en estos tejidos, en condiciones normales, la insulina favorece la permeación de la glucosa y su utilización eficiente, así como la regulación lipídica. La resistencia a la insulina se favorece con el sedentarismo, la obesidad y la sobrecarga dietética de azúcares y grasas, factores que en condiciones normales el organismo interpreta como señales de exceso de aporte.

El ejercicio físico condiciona una demanda de glucosa en los tejidos periféricos, especialmente en el músculo; en sujetos sanos más de dos terceras partes de la captación de insulina circulante se produce en el tejido muscular, mientras que solo un 10% se produce en el tejido adiposo (376). La demanda de glucosa muscular desencadena mecanismos reguladores, a través de los receptores de insulina, destinados a favorecer la entrada y utilización de glucosa en el músculo y otros tejidos.

El sedentarismo tiene el efecto contrario; la situación de reposo favorece la transformación de glúcidos en lípidos y su acumulación en depósitos grasos destinados a reserva energética, así como incrementos en las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos no esterificados circulantes. La mejoría clínica de la diabetes tipo 2 con el ejercicio moderado y su empeoramiento con el sedentarismo son reflejo de estos efectos hormonales.

Por otra parte, la dieta rica en grasas y azúcares refinados (denominada “dieta de cafetería”) ejerce un efecto similar; el aporte elevado de ácidos grasos y triglicéridos disminuyen la oxidación de la glucosa en el músculo, aumentando así la disponibilidad de glucosa intracelular, lo que a su vez condiciona que los receptores musculares de insulina sean menos sensibles a la insulina. La ingesta concomitante de azúcares refinados, por su parte, aumenta la glicemia y estimula una mayor secreción de insulina, para reducir los niveles de glucosa circulante; esta insulina se segrega, y en respuesta a sus elevadas concentraciones circulantes se potencian los sistemas de inactivación de su

efecto. Como resultado se produce una situación de exceso de secreción de insulina ineficiente.

En respuesta a esta ineficiencia de la insulina se produce una hipersecreción de la hormona. Solo en los estadios precoces de la DM-2 coexisten la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, cuando el páncreas es aún capaz de mantener una hipersecreción pero ésta ya no es capaz de mantener la euglicemia. Una vez establecida la diabetes, y a medida que la enfermedad avanza, se produce la depleción por agotamiento de las células beta pancreáticas en respuesta a la cada vez más elevada demanda de secreción de insulina, de modo que se condiciona un estado de hipoinsulinemia, hiperglucemia y dislipidemia. Por tanto es importante considerar tanto la duración de la diabetes como su gravedad al examinar las posibles asociaciones de causalidad con el CCR (142).

Los datos epidemiológicos sobre la asociación entre DM-2 y el riesgo de CCR muestran que al comparar la población diabética con la población general, las tasas de incidencia de CCR estandarizadas por edad parecen ser algo más elevadas (1) (166) (284).

En diversos estudios de casos y controles se han descrito asociaciones de riesgo entre el antecedente de diabetes y el CCR (132) (252) (187) (188) aunque en otros no se ha observado (181).

No obstante, el escaso número de casos entre el subgrupo de diabéticos, el posible sesgo de información, la falta de ajustes por importantes factores de confusión, como la obesidad y la actividad física y la falta información sobre el tipo y duración de la diabetes comprometen la interpretación de estos resultados (132) (252) (181).

En un estudio prospectivo con seguimiento a 13 años (383) se observó una asociación significativa entre diabetes y CCR en varones, con un RR de 1,3 (IC 95% de 1,03 a 1,65), y una tendencia más débil y no significativa en mujeres, con un RR de 1,16 (IC 95% de 0,87 a 1,53). La diabetes, no obstante, no se asoció a un incremento del riesgo de muerte por CCR. Este hallazgo sugiere la

posibilidad de un sesgo de diagnóstico, atribuible a una supervisión más estrecha de los pacientes diabéticos, con la consecuente detección de lesiones más precoces y menos agresivas. En otros estudios se ha referido también que la intensidad de la asociación pudiera ser mayor en varones que en mujeres (132) (252).

Los datos más consistentes sobre la asociación entre CCR y DM-2 provienen de la cohorte del Nurses' Health Study, con datos sobre 118.403 mujeres que en 1976 tenían entre 30 y 55 años y no tenían diagnóstico previo de neoplasia. En ellas se estudió de forma específica la asociación entre DM-2 y CCR al cabo de 18 años de seguimiento (2.001.061 personas-año), considerando especialmente los años desde el diagnóstico de la diabetes, con objeto de poder distinguir las distintas fases evolutivas de la diabetes. Se evaluó el antecedente de diabetes mellitus a la entrada en el estudio y en los subsiguientes cuestionarios bianuales, validando la referencia de diabetes con una encuesta adicional sobre síntomas y tratamiento y con la revisión de las historias clínicas de un subgrupo de las pacientes. Se diagnosticaron un total de 892 nuevos casos de CCR; tras ajustar por edad, índice de masa corporal, actividad física y otras covariables, los riesgos relativos fueron de 1,43 (IC 95% de 1,10 a 1,87) para CCR, de 1,49 (IC 95% de 1,09 a 2,06) para cáncer del colon y de 1,11 (IC 95% de 0,56 a 2,21) para cáncer rectal. Para el cáncer colorrectal avanzado, el RR fue de 1,56 (IC 95% de 1,07 a 2,28) y para la muerte por CCR fue de 2,39 (IC 95% de 1,46 a 3,92). Al estratificar por tiempo desde el diagnóstico, el mayor riesgo se observó para aquellas mujeres con DM-2 diagnosticada entre 11 y 15 años atrás. El estudio concluyó que existe una asociación de riesgo entre DM-2 y CCR en mujeres compatible con la hipótesis mecanística del hiperinsulinismo (142).

Otros estudios se han centrado en explorar asociaciones que permitan establecer una hipótesis mecanística de esta asociación; así en un estudio de cohortes prospectivo se observó un riesgo de CCR aumentado en sujetos cuya glucemia en ayunas era elevada o que presentaban una insulinemia elevada tras una carga estándar de glucosa (305)

En otro estudio de casos y controles anidado, que incluyó 102 pacientes con CCR procedentes de una cohorte de 14.275 mujeres en New York y 200 controles de la misma cohorte, se estudiaron los niveles de péptido C (un marcador de secreción de insulina) IGF-I e IGFbps 1, 2 y 3. Se observó un incremento del riesgo de cáncer de colon con el incremento de los niveles de péptido C con un valor de OR de hasta 3,96 (IC 95% de 1,49 a 10,50) para las mujeres en el quintil superior de niveles respecto a las del quintil inferior. Para las proteínas de unión al IGF (IGFBP) se observó una relación inversa, sugiriendo que la hipersecreción de insulina y sus consecuencias (incremento del IGF libre o biológicamente activo y reducción de IGFBP) pueden tener un papel mediador en la oncogénesis colónica ([159](#)).

En este mismo sentido, existen diversos trabajos experimentales que apoyan la hipótesis de que un estado sostenido de hiperinsulinemia puede tener un papel promotor de la oncogénesis por sus acciones promotoras de la división y el crecimiento celular, o bien un papel promotor del crecimiento de las células cancerosas al mantener de forma sostenida unas circunstancias de nutrición favorables (hiperglucemia). Se ha referido el efecto promotor del crecimiento sobre tumores colónicos y sobre focos de aberraciones en criptas de la administración de insulina exógena, de la hiperinsulinemia inducida mediante la dieta y de la hipertrigliceridemia. Asimismo, *in vitro* se ha observado la acción promotora del crecimiento de la insulina sobre células epiteliales y adenocarcinomas del colon ([302](#)).

Un paso más detallado en el establecimiento de esta hipótesis se basa en varios estudios en los que se ha demostrado la implicación de los receptores PPAR en la patogénesis de la resistencia a la insulina y asimismo en la inhibición de la degeneración cancerosa de los pólipos intestinales pre-malignos en modelos animales de cáncer. Existen trabajos clínicos en curso a este respecto y diversos compuestos agonistas de los receptores PPAR gamma, utilizados inicialmente como antidiabéticos y cuya principal función es la de incrementar la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos

periféricos, han patentado la indicación preventiva del cáncer colorrectal como una de las potenciales utilidades terapéuticas futuras (128).

Calcio

Se ha propuesto que la ingesta de calcio disminuye el riesgo de cáncer de colon al unirse el calcio ingerido con los ácidos biliares y los ácidos grasos, reduciendo la exposición del epitelio a tóxicos intraluminales, así como mediante efectos indirectos sobre el metabolismo biliar y efectos directos sobre las células epiteliales (371). Diversos estudios han estudiado la relación entre la ingesta de calcio y el riesgo de CCR, observando la mayoría de ellos, aunque no todos, un efecto protector (tabla).

Tabla 22. Estudios sobre calcio y riesgo de CCR

Estudios que han observado un efecto protector del calcio frente al CCR

(323). Slattery ML, Sorenson AW, Ford MH. Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 504-514

(184). Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 1987; 9: 21-42.

(395). Yang CY, Chiu HF: Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from rectal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 528-532.

(399). Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al.: A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 221-225.

Estudios que NO han observado un efecto protector del calcio frente al CCR

(160). Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P, et al.: Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 16-29.

(213). Manousos O, Day NE, Trichopoulos D, et al.: Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1983; 32: 1-5.

La interpretación de estos estudios puede ser compleja; por ejemplo, en el estudio de Utah se compararon dos comunidades religiosas, de mormones y de adventistas del séptimo día, respectivamente, con un grupo representativo de la población americana en general. Las dos comunidades religiosas refirieron ingesta de calcio más elevada que la población normal, principalmente de

origen lácteo. Se observó un efecto protector del calcio frente al CCR; no obstante los adventistas tienen un consumo de grasas y carne similar a la población general, mientras que los adventistas del séptimo día son vegetarianos en una proporción relevante (323).

En estudios animales se ha observado un efecto protector del aporte de calcio frente al CCR (370).

En diversos estudios clínicos se ha estudiado el efecto de la administración de citrato cálcico sobre la proliferación del epitelio colónico; algunos estudios han descrito una disminución de la proliferación, mientras que otros no la han evidenciado (201) (36) (372) (24).

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo evaluó el efecto de la suplementación con 3 gramos diarios de carbonato cálcico (correspondientes a 1,2 gramos de calcio elemental) sobre la recurrencia de adenomas en 930 sujetos con antecedente reciente de adenoma colorrectal. La variable principal era la detección de al menos 1 adenoma entre la primera y la segunda endoscopia de seguimiento, al cabo de 1 año y 4 años tras la extirpación, respectivamente. Se observó un modesto descenso del riesgo para recurrencia (riesgo ajustado 0,81; IC 95% de 0,67 a 0,99) y en el número promedio de adenomas desarrollados (riesgo ajustado 0,76; IC 95% de 0,60 a 0,96) en los sujetos tratados con calcio. El efecto fue similar para todos los estratos de edad y sexo, e independiente de la ingesta de calcio, grasa o fibra referida en la inclusión. Puesto que se trató de un estudio de prevención secundaria no proporciona información sobre la potencial utilidad del calcio para prevenir un primer adenoma, y al limitarse el seguimiento a 4 años tampoco proporciona información sobre el efecto preventivo del CCR (10).

En un metanálisis se revisaron de forma sistemática 24 estudios epidemiológicos con referencia a la relación entre la ingesta de calcio y el riesgo de CCR, publicados antes de 1995; el meta análisis concluyó que el calcio no se asociaba a un efecto protector frente al CCR, si bien la heterogeneidad entre estudios era grande (16). Más recientemente se ha publicado una revisión

sistemática de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, realizada por la colaboración Cochrane, en la que se concluye que hay una evidencia de un beneficio moderado del uso preventivo frente al CCR del calcio a dosis de 1200 mg y 2000 mg diarios durante 3 a 4 años, esta evidencia no sustenta el uso rutinario del calcio en la profilaxis rutinaria del CCR (375).

Tabaco

Diversos estudios de casos y controles que han evaluado la relación entre tabaco y adenomas y/o CCR han encontrado una asociación positiva entre el hábito tabáquico y la incidencia y recurrencia de adenomas, tanto en hombres como en mujeres; la relación con el CCR también se ha observado repetidamente, si bien con unos tiempos de latencia muy prolongados (239). En el estudio Nurses' Health Study, el periodo mínimo de inducción del CCR parece ser de 35 años (111). De forma similar, en el Health Professionals Follow-up Study, el antecedente de tabaquismo se asoció con adenomas pequeños y grandes, y a CCR con un periodo de inducción de al menos 35 años (114).

En el Cancer Prevention Study II (CPS II), un gran estudio de cohortes norteamericano, las tasas ajustadas de mortalidad por CCR fueron mayores entre los fumadores, intermedias en los ex-fumadores y menores en los nunca fumadores, con un incremento de riesgo evidente tras 20 o más años de tabaquismo. En base a los datos del CPSII, se estimó que el 12% de las muertes por CCR en 1997 entre la población norteamericana fueron atribuibles al tabaquismo (48).

Otro estudio de una cohorte de gemelos en Suecia describió que el hábito tabáquico intenso de 35 o más años de duración se asociaba con casi 3 veces más riesgo de desarrollar CCR (340).

Otro gran estudio de base poblacional mostró que la utilización actual de tabaco y el uso de tabaco en los 10 años previos se asocia con CCR, con un

incremento de riesgo del 50% para el consumo de más de 1 paquete diario respecto a no haber fumado nunca (319).

No obstante, el seguimiento durante 28 años de una cohorte de 57.000 finlandeses no mostró asociaciones significativas entre CCR y el hábito tabáquico al entrar en la cohorte, aunque se observó un incremento de riesgo entre el 57% y el 71% para los aún fumadores (171). No se halló ninguna relación entre el consumo de tabaco, ni siquiera durante largo tiempo, y la recurrencia de adenomas en una población seguida durante 4 años tras una colonoscopia inicial (11).

Alcohol

Existen evidencias sobre una asociación entre el consumo de alcohol y el CCR. En un metaanálisis, no obstante, el efecto combinado del alcohol mostró una asociación débil al CCR (206). En otra revisión, se observaron incrementos del riesgo significativos en varones, especialmente en relación con el consumo de cerveza y el cáncer del recto. En concreto, en un estudio de cohortes se detectó un aumento de riesgo de CCR asociado al consumo de vino, whisky y otras bebidas alcohólicas, aunque fue la cerveza la única para la que se halló un efecto dosis-respuesta. En este estudio, el calcio, la vitamina C y la fibra estuvieron inversamente relacionados con el riesgo de cáncer de colon de la cohorte y cada uno de estos micronutrientes presentó una correlación negativa con la ingesta alcohólica, por lo que el alcohol pudo actuar desplazando estos tres agentes protectores (331). Se ha propuesto que el alcohol puede actuar estimulando la proliferación de la mucosa, los procarcinógenos intestinales y posiblemente proporcionando una fuente de carbohidratos no absorbidos que pueden alcanzar el intestino grueso (182). Otros estudios de casos y controles han sugerido unos incrementos de riesgo de magnitud variable en relación al consumo de alcohol (241) (224).

En cinco estudios se han referido asociaciones positivas entre la ingesta alcohólica y los adenomas colorrectales (29). En un estudio de casos y controles sobre dieta, factores genéticos y la secuencia adenoma-carcinoma

realizado en Francia se realizó la distinción entre adenomas de menos de 1 cm de diámetro o mayores. En este estudio se observó una asociación positiva entre la ingesta actual de alcohol y los adenomas, que se limitó a los adenomas de mayor tamaño. A raíz de esta observación se sugería que la ingesta alcohólica podría actuar en la fase promotora del crecimiento de la secuencia adenoma-carcinoma (30).

Recientemente, la evidencia de que el incremento de riesgo asociado al consumo de alcohol se ve potenciado tanto más cuanto más baja es la ingesta de fólico y metionina (100) ha sugerido que gran parte del efecto nocivo del alcohol se debe a su intenso efecto antifólico (116).

Ácido fólico y metionina

Se ha referido que la ingesta elevada de alcohol junto con una ingesta pobre de fólico y metionina se asocia a un riesgo incrementado de cáncer del colon, posiblemente relacionada con las vías metabólicas de metilación. El fólico procedente de la dieta influye en la metilación, síntesis y reparación del ADN. Las aberraciones en estos procesos pueden potenciar la carcinogénesis, especialmente en tejidos con una elevada actividad proliferativa como la mucosa colorrectal. Las anomalías en la metilación del ADN pueden afectar la expresión de genes relacionados con el cáncer, y concentraciones de fólico inadecuadas pueden favorecer errores en la síntesis o reparación del ADN (116).

Diversos estudios en animales han demostrado que el déficit de ácido fólico potencia la carcinogénesis intestinal. En estudios de tipo mecanístico se ha observado que las concentraciones bajas de ácido fólico incrementan de forma importante los errores en la replicación del ADN e inducción de inestabilidad genómica secundarias a roturas de la cadena del ADN o a incorporación errónea de bases uracilo en lugar de timidina. El folato tiene un papel fundamental en la metilación biológica y en la síntesis de nucleótidos y las concentraciones celulares bajas de folato se siguen de la depleción de los donantes esenciales de grupos metilo en la célula. La observación

epidemiológica de que un polimorfismo en la metilentetrahidrofolato reductasa (el MTHFR; EC 1.5.1.20) afecta el riesgo de CCR asociado a la depleción de fólico confiere solidez a esta hipótesis. La metilentetrahidrofolato reductasa cataliza la reacción por la que el fólico se deriva hacia la metilación biológica o hacia la síntesis de nucleótidos; el mantenimiento de un equilibrio entre la metilación biológica y la síntesis de nucleótidos sería responsable de la carcinogénesis. Otro mecanismo candidato para la acción anticarcinogénica del fólico sería el control de la proliferación celular, que también está relacionado con la metilación del ADN; estudios en cultivos celulares han mostrado que la suplementación de fólico en el medio suprime la proliferación celular excesiva (51).

Un número creciente de estudios epidemiológicos indican que la ingesta elevada de folatos, ya sea procedente de la dieta o en forma de suplementos vitamínicos, reduce el riesgo de CCR y de adenomas colorrectales. También se ha referido, aunque los datos son más escasos, que la metionina procedente de la dieta tendría un papel protector similar; la metionina también ejerce una influencia en los procesos de metilación (116).

En el Nurses' Health Study se observó inicialmente que la mayor ingesta de folato (ajustada por la energía total de la dieta) en forma de complejos vitamínicos se asoció a un menor riesgo de cáncer del colon, con un riesgo relativo de 0,69 (IC 95% de 0,52 a 0,93) para la ingesta de 400 microgramos diarios respecto de la ingesta de 200 o menos microgramos diarios. La asociación se mantuvo tras ajustar por diversos factores, como edad, antecedentes familiares de CCR, utilización de aspirina, tabaco, índice de masa corporal, actividad física y la ingesta de carnes, alcohol, metionina y fibra (115). Datos sobre un seguimiento más prolongado de la misma cohorte de 88.758 mujeres a 16 años, con 535 tumores incidentes, mostró que la asociación protectora con ácido fólico fue mayor en las mujeres que refirieron un antecedente de CCR en un pariente de primer grado; respecto a las mujeres con consumos de 200 microgramos o menos, las mujeres con consumos de más de 400 microgramos diarios y sin antecedente familiar tuvieron un riesgo

de cáncer de colon del 0,81 (IC 95% de 0,62 a 1,07), mientras que las que tuvieron el antecedente familiar mostraron un riesgo de 0,48 (IC 95% de 0,28 a 0,83); la influencia del antecedente familiar se redujo marcadamente con la utilización de complejos multivitamínicos con ácido fólico. El contenido elevado de metionina en la dieta también redujo el efecto del antecedente familiar, mientras que el consumo moderado a elevado de alcohol incrementó el riesgo conferido por el antecedente familiar. Otros factores no modificaron significativamente la influencia del antecedente familiar. Estos resultados sugieren que la ingesta rica en fólico y metionina, la utilización regular de complejos vitamínicos con fólico y la evitación del consumo moderado a elevado de alcohol puede compensar en parte el riesgo derivado de un antecedente familiar de CCR (100).

Actualmente hay al menos 2 grandes ensayos clínicos en curso aleatorizados y controlados con placebo que valoran el efecto de la adición de suplementos de ácido fólico sobre el riesgo de CCR (356).

Otras vitaminas

En una cohorte prospectiva de 35.215 mujeres de Iowa se refirió una asociación inversa entre el riesgo de CCR y la ingesta de vitamina E, siendo el riesgo relativo para el cuartil superior respecto del cuartil inferior de consumo de 0,3 (IC 95% de 0,19 a 0,54) (26).

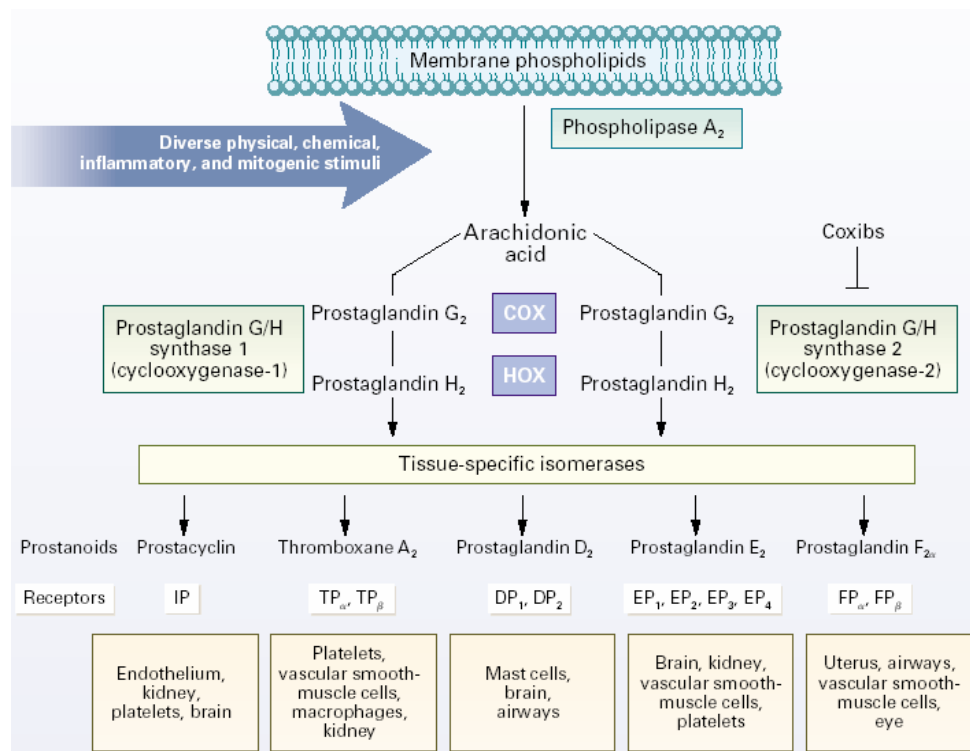
En un estudio de casos y controles de base poblacional, se observó una relación inversa entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de CCR (283).

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos empleados en analgesia y en el tratamiento de enfermedades inflamatorias que actúan inhibiendo la formación de prostaglandinas, mediante inhibición de la acción ciclooxigenasa (COX) de la enzima prostaglandina G/H sintasa (362).

Los AINEs bloquean la formación de la prostaglandina H₂, el primer paso limitante en la transformación del ácido araquidónico hacia diversos mediadores lipídicos, como prostaglandinas y tromboxanos. De este modo interrumpen el proceso inflamatorio al inhibir la formación de los mediadores que desencadenan las señales celulares pro-inflamatorias. Un efecto colateral indeseable es que determinadas prostaglandinas con efectos beneficiosos, como la PGE₂ responsable de la citoprotección gástrica, también se ven inhibidas (88).

Figura 23. Esquema del proceso de síntesis de prostaglandinas



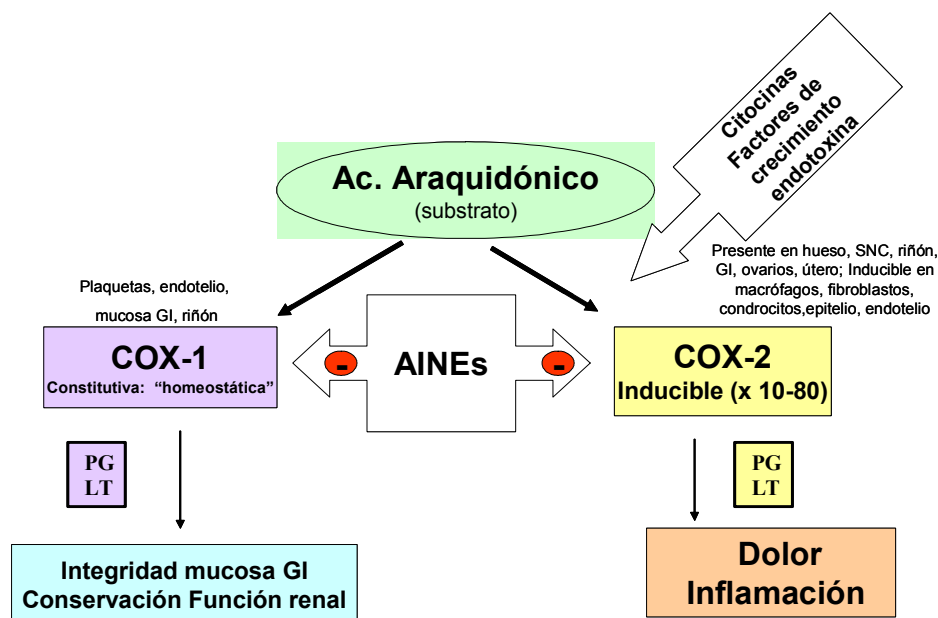
Tomada de Fitzgerald y Patrono (88).

Se conocen dos isoformas de la enzima prostaglandina G/H sintasa, denominadas COX-1 o constitutiva y COX-2 o inducible, respectivamente. La primera se expresa de forma extensa en diversos tejidos del organismo y se le atribuyen entre otras las funciones de regular la citoprotección gástrica y la agregación plaquetar. La COX-2 se expresa de forma constitutiva en el riñón y en el cerebro, y se considera que su expresión se induce en diversos tejidos en

respuesta a estímulos pro-inflamatorios y pro-neoplásicos, como citocinas, factores de crecimiento y promotores tumorales (88).

La última generación de AINEs son fármacos con una gran potencia inhibidora de la isoenzima COX-2 y escasa actividad sobre la COX-1. Este perfil de acción pretende evitar los fenómenos inflamatorios dependientes de la acción de la COX-2 sin afectar los procesos gastroprotectores dependientes de la acción de la COX-1, mejorando así el perfil de seguridad de este grupo terapéutico (88).

Figura 24. Principales funciones de las isoenzimas COX



Los AINEs pueden clasificarse en función de la afinidad que demuestran por uno u otro enzima. En general, los AINEs de aparición más reciente poseen una afinidad proporcionalmente mayor por la COX-2 que por la COX-1, si bien todos los AINEs tienen un mayor o menor potencial de inhibición de ambas isoformas (88).

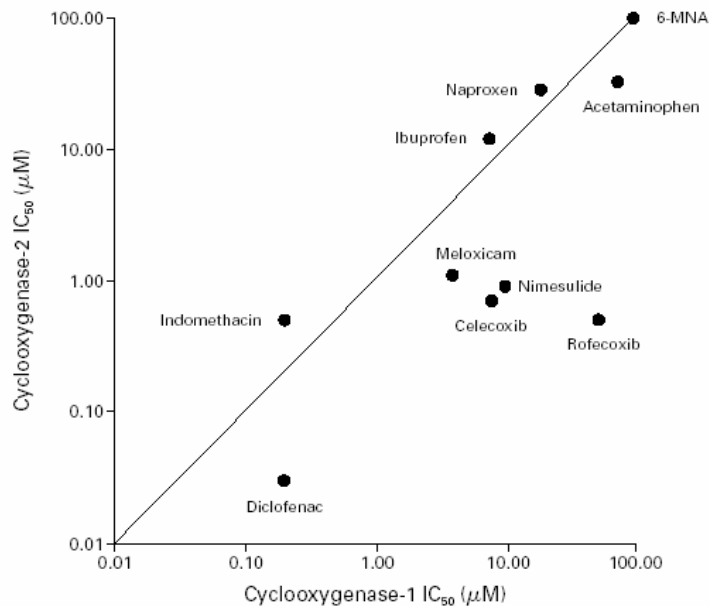
Figura 25. Afinidad relativa de los AINEs por las isoenzimas COX

Figure 2. Concentrations of Various Drugs Required to Inhibit the Activity of Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 by 50 Percent (IC₅₀) in Assays of Whole Blood.

Each point is the mean of three or four values.²⁹⁻³⁵ Drugs plotted below the diagonal line indicating equivalence are more potent inhibitors of cyclooxygenase-2 than drugs plotted on or above the line. 6-MNA denotes 6-methoxy-2-naphthylacetic acid.

Tomada de Fitzgerald y Patrono (88).

Mecanismo propuesto

La hipótesis de que los AINEs pueden reducir la incidencia o el crecimiento del cáncer colorrectal surgió a mitad de los años 70, a partir de diversas de la descripción en dos trabajos de que en el tejido tumoral colorrectal humano la concentración de prostaglandina E₂ era mayor que en la mucosa colorrectal sana circundante (13) (152), en el entorno de la investigación del mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos En 1983 se confirmó dicha hipótesis por primera vez al describirse por primera vez la regresión de pólipos adenomatosos con sulindac en una familia afectada de FAP(368); posteriormente diversos estudios epidemiológicos, series de casos y ensayos clínicos han proporcionado validez clínica a estas primeras observaciones.

Las primeras observaciones sobre la implicación de las prostaglandinas en el proceso tumoral motivaron diversos trabajos y publicaciones de tipo mecanístico durante los años 80 y 90, en los que se demostró que diversos AINEs (aspirina, sulindac, indometacina, piroxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona) son capaces de inhibir la inducción experimental de cáncer colorrectal o la formación de criptas aberrantes mediante tóxicos químicos en roedores, administrados de forma previa y/o concurrente a la exposición a los carcinógenos (298).

Los mecanismos últimos por los que los AINEs ejercen estos efectos aún no se conocen bien; por una parte se ha propuesto que los AINEs restablecen el proceso apoptótico en células con deficiencias del gen APC (*Adenomatous Poliposis Coli*), y por otra parte se ha descrito su capacidad para inhibir la angiogénesis tumoral. Ambos efectos se han atribuido especialmente a la inhibición COX-2. En diversos estudios *in vitro* y en animales se ha observado que la inducción de la COX-2 promueve el crecimiento celular, inhibe la apoptosis y promueve la movilidad y adhesión celular. Por otra parte, la utilización del ácido araquidónico por parte de la COX-2 también modifica la disponibilidad celular de ácido araquidónico libre, lo que puede afectar a su vez las funciones celulares (42) (280) (347) (144).

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada necesario para mantener la homeostasis de tejidos en replicación continua, como la mucosa intestinal. La supresión parcial de la apoptosis por inactivación de los dos alelos del gen APC ocurre precozmente en el proceso tumoral en el 85% de los cánceres colorrectales (229). Unas experiencias realizadas en ratones “knock-out” para el enzima COX-2 (carentes del mismo) que se cruzaron con ratones con la mutación APC mostraron que el hecho de carecer de la isoforma COX-2 prevenía la aparición de los pólipos adenomatosos condicionados por la mutación APC. Este efecto podía reproducirse en ratones con la mutación APC y la enzima COX-2 íntegra al tratarlos con fármacos inhibidores de la COX-2 (255).

Estos resultados se suman a la observación de que existe una sobreexpresión de la COX-2 en tejido tumoral de cáncer de colon humano respecto al tejido colónico normal, en el que la COX-2 suele estar ausente. La COX-1 se expresa en niveles bajos tanto en el tejido colónico normal como en el tumoral. En animales se ha referido que la sobreexpresión de COX-2 parece tener una preferencia por las porciones distales del colon (74) (302) (186) (298).

Recientemente se ha referido que los AINEs suprimen la carcinogénesis del colon en el estadio pre-canceroso de adenoma, en los que la COX-2 se expresa en el tejido intersticial, pero no en las células tumorales. Por lo tanto se ha propuesto que los AINEs pueden prevenir la formación del cáncer mediante la inhibición tisular de la formación de prostanoïdes, y no mediante modulación directa de las funciones de las células tumorales. Los mecanismos por los que los prostanoïdes promueven el cáncer de colon no se conocen aún, pero si se conoce que algunos actúan tanto mediante receptores de membrana celular como mediante receptores nucleares como los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas (*Peroxisome-Proliferator-Activated Receptors* o PPAR). Uno de los objetivos actuales es investigar el papel de estos receptores en la carcinogénesis del colon, así como su implicación en la inducción de factores del crecimiento relacionados con el proceso tumoral en respuesta a diversos estímulos fisiológicos que incluyen el balance energético y el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos.

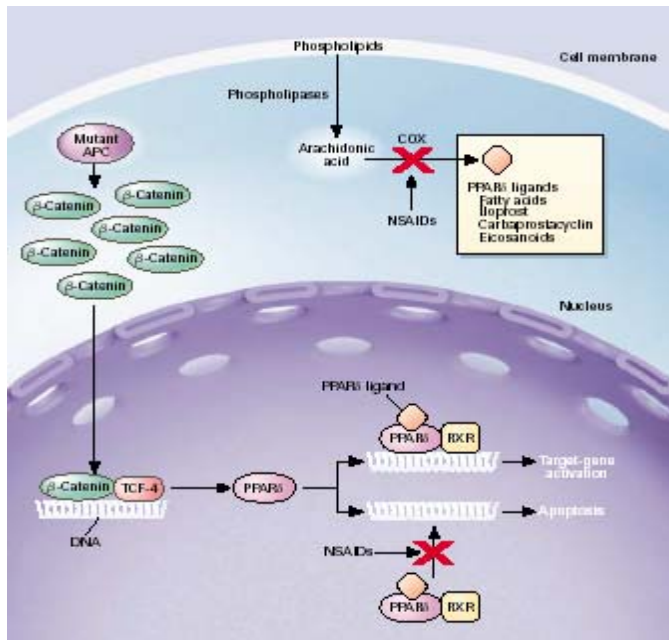
De forma similar a lo descrito para la sobreexpresión de la COX-2, se ha descrito la sobreexpresión de los diversos tipos de los receptores PPAR (alfa, gamma y delta) en tejido tumoral colónico (256) (71) (393). Asimismo, se ha propuesto un mecanismo molecular por el que tendría lugar el efecto antioncogénico y que vincularía el efecto de la inhibición de la COX-2 y la función del receptor PPAR, y ambas con la señalización regulada por el gen supresor de tumores APC.

Ya se ha descrito la implicación de las mutaciones del gen APC en el origen del CCR; la consecuencia directa de estas mutaciones es un incremento de los niveles de beta catenina; la cual regula los procesos de contacto y adhesión celular (Ver introducción, sección “[Mutaciones de los genes supresores de tumores](#)”). Debido a la mutación, parte del exceso de beta-catenina es traslocada hacia el núcleo, donde forma un complejo con el factor 4 de las células T (*T-cell factor 4* o TCF-4). Este complejo proteico se une al ADN y activa los genes que regulan el crecimiento celular y la proliferación, e induce la expresión del receptor PPAR. Tras unirse a un ligando, el receptor PPAR forma un complejo con otro factor nuclear, el receptor retinoide X (*retinoid X receptor* o RXR). Este complejo, a su vez, se une al ADN y activa determinados genes diana que no han sido aún identificados, pero que evitarían la proliferación y la muerte programada de células neoplásicas ([393](#)).

Los ligandos del receptor PPAR incluyen determinados eicosanoides, que son producto del metabolismo de los lípidos de la membrana por fosfolipasas y ciclooxigenasas. Se ha propuesto que el ligando activador del receptor PPAR y permite su unión al RXR podría ser la PGI_2 . Puesto que los AINEs reducen la producción de eicosanoides mediante inhibición de la actividad de ciclooxigenasas, como la COX-2; también inhiben la función del receptor PPAR evitando la unión de este complejo al ADN e incrementando la ocurrencia de apoptosis de las células cancerosas. De hecho se ha descrito específicamente la actividad inhibidora de los inhibidores COX-2 sobre determinados subtipos del receptor PPAR ([393](#)) ([129](#)).

Se han descrito al menos 3 subtipos de receptores PPAR (alfa, gamma y delta) con expresión preferente en diversos tejidos y para los que se ha descrito implicación en diversas funciones fisiológicas y patológicas. Si bien los tres tipos de receptores se han estudiado principalmente por su implicación en la regulación del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, también ha sido objeto de estudio su implicación en la regulación de la expresión de varios genes, incluyendo la regulación de factores de crecimiento.

Figura 26. Mecanismo molecular propuesto para la acción protectora de los AINEs



Tomado de: Wu GD; *A nuclear receptor to prevent colon cancer* (393).

Respecto a la inhibición de la angiogénesis, los tumores sólidos requieren formar nuevos vasos para poder crecer más allá de los 2 mm de diámetro. En las células epiteliales neovasculares hay una sobreexpresión marcada de la COX-2, y se ha visto que los inhibidores de la COX-2 a concentraciones terapéuticas son capaces de inhibir la liberación de factores de crecimiento vasculares por parte de las células tumorales, así como de bloquear la migración y la formación de microtúbulos por parte de las células endoteliales *in vitro* (354) (158).

Para algunos AINEs se han referido también efectos pro-apoptóticos y antiangiogénicos no mediados por cicloxigenasas, sino alternativamente o complementariamente por una acción inhibidora del factor nuclear NFκB e interferencia con la unión del ADN a los receptores activados por el factor proliferador de los peroxisomas o PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*).

Durante los 90 se estudió la eficacia en diversos modelos animales de distintos AINEs en los modelos animales de cáncer colorrectal, estudiándolos según su selectividad sobre las isoenzimas COX-1 y COX-2. El efecto típico de las dosis máximas toleradas de AINEs no selectivos en estos modelos en roedores es la reducción del número y el tamaño de los tumores entre un 40 y un 60%, con supresión (pero sin eliminación) del crecimiento de pólipos adenomatosos y tumores, especialmente al ser administrados antes y durante la exposición al carcinógeno. Por otra parte se ha descrito que los AINEs COX-2 selectivos pueden inhibir hasta el 90% de los tumores en estos modelos, y pueden ser efectivos incluso si se administran de forma diferida tras la exposición. En cualquier caso de estas experiencias se deriva que para mantener el papel supresor del crecimiento tumoral el tratamiento debe hacerse de forma sostenida, sea cual sea el tipo de AINE empleado (347).

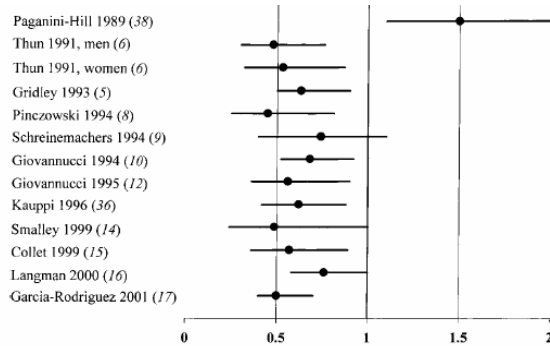
Evidencias epidemiológicas

Además de los datos animales ya comentados, existen abundantes datos clínicos procedentes tanto de diversos tipos de estudios observacionales como de ensayos clínicos controlados referentes a la asociación entre AINEs y cáncer colorrectal. En una revisión reciente (347) se proporciona una perspectiva de la evidencia acumulada hasta la fecha.

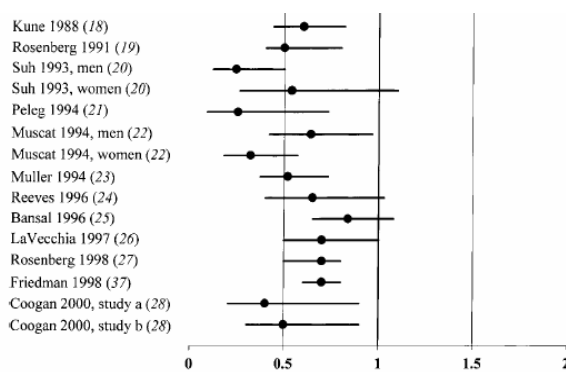
En diversos estudios epidemiológicos no aleatorizados se ha observado que las personas que utilizan aspirina de una forma regular y otros AINEs tienen una incidencia menor de pólipos adenomatosos, cáncer colorrectal y una mortalidad menor como consecuencia de cáncer colorrectal que las personas que no tienen este hábito. La consistencia de estos hallazgos es firme, a pesar de que los estudios han sido realizados en poblaciones y periodos distintos y por investigadores distintos. La utilización continuada de AINEs se asocia a una reducción de pólipos, cáncer incidente y muerte por cáncer colorrectal entre el 30 y el 50% respecto a los no utilizadores en todos los estudios menos en un estudio de cohortes (257).

Figura 27. Resumen metaanalítico de los estudios sobre AINEs y CCR

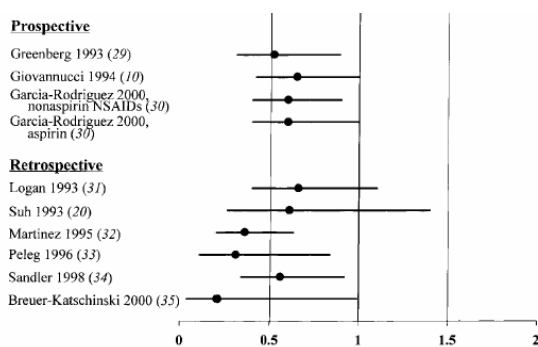
A) Estudios de cohortes



B) Estudios de casos y controles en cáncer colorrectal



C) Estudios de AINEs y pólipos adenomatosos.



Resumen de los estudios epidemiológicos más importantes que han estudiado la asociación entre utilización de AINEs y cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos. Los círculos indican el estimador de riesgo relativo de incidencia de cáncer o de muerte por cáncer colorrectal entre utilizadores habituales de AINEs comparado con no utilizadores de AINEs. Tomado de: Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252–266.

Los resultados de estos estudios sugieren firmemente que los AINEs reducen la ocurrencia y/o la progresión del CCR en la población general, y no sólo en

los pacientes con APF. Estos estudios sugieren que la duración y la continuidad de la exposición puede ser más crítica que la dosis diaria consumida, siendo mayor la protección en las exposiciones más prolongadas (112) (59) (346). Se han observado reducciones del riesgo de adenomas colorrectales y especialmente del CCR linealmente proporcionales al tiempo de utilización continuada de AINEs, a dosis similares a las de profilaxis cardiovascular en el caso de la aspirina o a dosis similares a las de tratamiento del dolor músculoesquelético en el caso de los otros AINEs, reducciones que no serían fácilmente detectables en estudios prospectivos de quimioprevención durante los 2 primeros años, pero sí a partir de este periodo (261).

Resulta paradójico comprobar que las dosis de aspirina que se demuestran protectoras en estos estudios son insuficientes para conseguir una inhibición de la acción COX-2 en las células nucleadas (349) (112). Se ha propuesto la posibilidad de que las plaquetas activadas contribuyan a la activación de la COX-2, de modo que la eficaz acción antiagregante de aspirina podría explicar la contradicción que suponen los efectos beneficiosos observados en los estudios epidemiológicos y la nula actividad inhibidora de la COX-2 que poseen dichas dosis en los modelos *in vitro* (259) (347), pero también se ha sugerido que las dosis utilizadas en prevención cardiovascular son claramente insuficientes para prevenir la aparición de adenomas colorrectales (46), o se han referido efectos de magnitud similar al efecto global de los AINEs para la utilización de aspirina como prevención cardiovascular (231). En cualquier caso, el tema de la dosis mínima eficaz en esta indicación es motivo de controversia (301).

Por otra parte, de forma similar a lo indicado por los estudios en roedores, los estudios epidemiológicos sugieren que al acabar el tratamiento con AINEs los tumores vuelven a retomar su crecimiento, por lo que el tratamiento debería ser indefinido para mantener su efecto preventivo (104) (296).

La coherencia de los hallazgos hace improbable que la asociación observada tanto para aspirina como para otros AINEs se deba solo a una detección

precoz de los tumores por sangrado relacionado con AINEs o a factores de confusión en las medidas de los estudios. No obstante, los estudios epidemiológicos no pueden proveer el mismo grado de evidencia que los ensayos clínicos aleatorizados, respecto a la protección que proporcionan los AINEs frente al desarrollo de pólipos adenomatosos o cáncer, ni contribuyen a definir cuál es el fármaco, la dosis, la frecuencia óptimas, o la edad a la que hay que iniciar el tratamiento para obtener el máximo beneficio, ni permiten establecer un balance de beneficios y riesgos en distintas poblaciones de sujetos.

Finalmente, otros estudios epidemiológicos han descrito efectos protectores de la aspirina y otros AINES frente a otros tipos de cáncer, como el esófago y el estómago, la vejiga urinaria, el pulmón, la próstata, el linfoma de Hodgkin, la mama y el ovario (348) (246) (96) (76) (134) (310) (169) (62) (294) (338) (47). No obstante la cantidad de estudios es menor, así como la consistencia de sus resultados.

Por último, mencionar que para la utilización crónica de paracetamol no se ha descrito ningún efecto consistentemente protector, de modo que en repetidos estudios se han referido OR de CCR en torno a 1 para el paracetamol (231) (202) (222). En otras ocasiones se han descrito reducciones de riesgo de cáncer de ovario (226) pero también incrementos de riesgo de cáncer (97), y en algún caso se ha llegado a describir un incremento global de la mortalidad por cualquier tipo de cáncer asociada al uso de paracetamol (202). A menudo se han atribuido los hallazgos asociados a paracetamol a factores de confusión por indicación o de selección de los sujetos estudiados (312).

Ensayos clínicos

En ensayos clínicos controlados se ha demostrado la eficacia de sulindac y celecoxib suprimiendo la evolución de pólipos adenomatosos y produciendo la regresión de los pólipos ya existentes en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (189) (109) (247) (326).

Recientemente se ha evaluado un nuevo producto, un metabolito de sulindac (sulindac sulfona) aparentemente sin efecto apreciable como inhibidor de prostaglandinas, del que solo hay resultados preliminares en fase I en pacientes con PAF (361).

No obstante, se han descrito casos de pacientes que han desarrollado cánceres a pesar de estar en tratamiento con sulindac, y también se ha descrito que al detener el tratamiento con AINEs el crecimiento y el desarrollo de los pólipos se restablece. Actualmente se indican estos fármacos como complemento a la extirpación del colon en estos pacientes o como tratamiento preventivo en espera de la colectomía, con la intención de retrasarla, pero en ningún caso ofrecen una alternativa a la cirugía para estos pacientes (216) (79).

Los escasos ensayos clínicos aleatorizados en otras indicaciones distintas de la PAF son en su mayoría preliminares; solamente se ha realizado hasta la fecha un estudio de fase III en pólipos esporádicos; en éste se estudió sulindac comparado con placebo en pacientes con pólipos adenomatosos previos durante 4 meses, y no se observó una reducción en el número ni el tamaño de los pólipos tras este periodo de tratamiento (190).

Tabla 28. Ensayos clínicos de AINEs en la prevención de pólipos o CCR

Ensayos clínicos	
(307). Seow-Choen F, et al. Prospective randomized study of sulindac versus calcium and calciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1996; 83: 1763-1766	18 pacientes con PAF colectomizados y con pólipos en tracto GI superior Doble ciego, cruzado, Comparativo entre sulindac y con calcio / vitamina D Las aberraciones en criptas se redujeron con sulindac
(164). Keller JJ, et al. Rectal epithelial apoptosis in familial adenomatous polyposis patients treated with sulindac. Gut 1999 ; 45: 822-828	21 pacientes con PAF, 12 sin colectomía Doble ciego, comparativo entre sulindac y placebo Número de pólipos se redujo con sulindac y aumentó el índice apoptótico en mucosa rectal

Ensayos clínicos	
(247). Nugent KP, et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1993; 80: 1618-1619	24 pacientes con PAF y colectomía previa, con poliposis duodenal avanzada. Aleatorizado, evaluación ciega Regresión de los pólipos duodenales y en la anastomosis post colectomía
(109). Giardiello FM, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993 ; 328: 1313-1316	22 pacientes con PAF, 18 sin colectomía Aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo Número y diámetro de pólipos se redujo al cabo de 1 año con sulindac, pero sin resolución y con incremento de nuevo al cesar el tratamiento
(361). van Stolk R, et al. Phase I trial of exisulind (sulindac sulfone, FGN-1) as a chemopreventive agent in patients with familial adenomatous polyposis. Clin Cancer Res 2000 Jan;6(1):78-89	18 pacientes con PAF Abierto, fase I/ búsqueda de dosis, tres niveles de dosis Sulindac sulfone (Exisulind) durante 6 meses Reducción de tamaño en los pólipos en 16/18 sujetos; hepatotoxicidad a la dosis alta.
(389). Winde G, et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. Dis Colon Rectum 1995; 38: 813-830	15 pacientes con PAF y colectomía Estudio no aleatorizado de fase II, sulindac a dosis bajas por vía rectal Reversión completa de los adenomas rectales en 87% de la dosis alta
(265). Phillips RK, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Gut 2002 ; 50: 857-860	86 pacientes con PAF Aleatorizado, doble ciego, celecoxib (2 niveles de dosis) comparado con placebo Reducción de la poliposis duodenal en la dosis alta.
(326). Steinbach G, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000; 342: 1946-1952	77 pacientes con PAF Aleatorizado, doble ciego, celecoxib (2 niveles de dosis) comparado con placebo Reducción del número de pólipos colorrectales a los 6 meses

En resumen, existen evidencias de tipo epidemiológico que sugieren un papel preventivo de los AINEs frente al cáncer colorrectal, evidencias que son consistentes con una gran cantidad de trabajos en modelos animales e in vitro en los que se ha demostrado un papel inhibitorio de la aparición y/o del crecimiento de los tumores colorrectales de los AINEs, especialmente de la aspirina, por una parte, y de los inhibidores selectivos de la isoenzima COX-2

por otra parte. Determinados estudios mecanísticos sugieren un papel de determinados receptores nucleares como los PPAR o NF-kB en la acción de los antiinflamatorios, hipótesis que podrían proporcionar un nexo entre la acción de los antiinflamatorios y otros factores de riesgo como la dieta; estas hipótesis deben ser profundizadas. Finalmente, en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo para CCR, como los pertenecientes a familias afectadas de Poliposis Adenomatosa Familiar, se ha verificado el efecto preventivo de varios antiinflamatorios como sulindac o inhibidores selectivos de la COX-2, pero de momento no existen evidencias clínicas sobre su potencial efecto beneficioso en la prevención del cáncer colorrectal esporádico.

Tratamiento hormonal sustitutivo

La menopausia consiste en el cese de la actividad ovárica de la mujer. Este cese comporta la drástica reducción de la secreción de estrógenos por el ovario, hecho que puede tener consecuencias sobre la salud de la mujer. Se diagnostica la menopausia cuando se constata la ausencia de la menstruación durante un año; también puede diagnosticarse cuando la amenorrea se prolonga durante más de 6 meses en mujeres de más de 40 años, existe sintomatología climatérica y la FSH se encuentra por encima de 40 UI/L.

La edad media de la menopausia según diversos estudios se puede establecer entre los 48 y los 52 años. En un estudio llevado a cabo en nuestro país, se ha observado que la edad media de la menopausia natural es de 50 años (214). Según dicho estudio, aproximadamente un 10% de las mujeres sufrían una menopausia yatrógena, a una edad media de 43 años.

Según el Instituto Nacional de Estadística (146), en 1997 existían en España más de 5,6 millones de mujeres cuya edad superaba los 50 años, lo que supone que un 30% de las mujeres se encuentran en la postmenopausia. Por otro lado, dado que la esperanza de vida de las mujeres es de 81 años, éstas pasan aproximadamente un 40% de su existencia en esta etapa.

La hipótesis que vinculaba las hormonas sexuales exógenas con una reducción del riesgo de CCR se formuló a partir de diversas observaciones realizadas durante los años 70 (221). Estas observaciones incluían una incidencia de tumores colorrectales más elevada de lo esperable en monjas (quienes también presentaban una mayor incidencia de cáncer de mama), los datos epidemiológicos en los que se observaba una incidencia de CCR similar entre hombres y mujeres hasta los 50 años y la posterior disminución de la incidencia en mujeres, las variaciones internacionales en fertilidad, y determinados datos animales. A partir de estos datos se generaron las hipótesis de que, en mujeres, una mayor paridad, la mayor juventud en el primer parto y el uso de contraceptivos hormonales se podrían asociar con un riesgo reducido de CCR, reducción que podría deberse en parte a los cambios en los lípidos y los ácidos biliares asociados al entorno hormonal de estas circunstancias (276).

Considerando tanto la prevalencia de utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS), con sus beneficios y riesgos potenciales, y la mortalidad y la morbilidad asociadas con el cáncer colorrectal, la asociación entre TSH y el riesgo de CCR tiene una gran relevancia sanitaria. La utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en las mujeres posmenopáusicas está muy extendida entre en los países occidentales. Al tratarse de un tratamiento crónico destinado a una población amplia y sana, los efectos a largo plazo de la THS sobre la incidencia de otras patologías muy prevalentes, como el riesgo de cáncer o el riesgo cardiovascular, se han debatido desde el inicio de su utilización (390).

Mecanismo propuesto

No se conocen cuales son los efectos biológicos de los estrógenos sobre la mucosa colónica que les confieren su propiedad protectora, ni se conoce tampoco a qué nivel de la carcinogénesis colónica podrían ejercer esta acción. La demostración de que los receptores de estrógenos y los productos de otros genes relacionados con los estrógenos se expresan en el tracto gastrointestinal

sugiere que los estrógenos pueden jugar un papel directo en la inhibición del crecimiento canceroso (91) (254) (138) (316).

Una hipótesis vigente sobre el mecanismo que mediaría la implicación de las hormonas sexuales en el CCR procede de la evidencia de que la mayoría de cánceres de colon proceden de estirpes celulares en las que el gen del receptor estrogénico ha sido silenciado por metilación. De forma similar a lo que ocurre con otros genes, la hipermetilación del gen del receptor estrogénico es un fenómeno relacionado con la edad (147). No se sabe si este es un paso crucial y precoz en la degeneración tumoral y no se han establecido los motivos por los que la metilación del receptor estrogénico es tan crítica para las células epiteliales colónicas, pero estos hechos sugieren que tal vez el declive de los niveles de estrógenos puede ser importante en el desarrollo del CCR. Así, la relación inversa observada entre la utilización de THS y la ocurrencia de CCR y pólipos colónicos puede ser la consecuencia de reemplazar la disminución de los estrógenos endógenos mediante el suplemento exógeno, y reducir así la probabilidad de que el gen del receptor estrogénico sea silenciado por metilación al avanzar la edad (278) (276).

También se ha propuesto la reducción de la producción secundaria de ácidos biliares, de tal modo que se alteraría la microflora luminal y podrían de este modo proteger frente a la exposición carcinogénica (221). Asimismo la observación de que la adición de estrógenos a cultivos celulares de células cancerosas inhibe el crecimiento y la proliferación celulares (204) y que en roedores los estrógenos suprimen la inducción de tumores mediante tóxicos químicos (324) se ha propuesto que los estrógenos podrían ejercer una acción directa inhibidora del crecimiento de las células cancerosas en la mucosa, a través de su papel en la modulación de la respuesta a la vitamina D y la absorción del calcio (315) (306).

Evidencias epidemiológicas

Un metaanálisis sobre la ocurrencia de CCR mostró una reducción global del 20% en la reducción del riesgo del cáncer de colon y del 19% en el riesgo del

cáncer rectal para mujeres expuestas alguna vez a THS respecto a las que no referían exposición alguna. Muchos de los estudios incluidos en el metaanálisis mostraban resultados muy similares; en concreto, la mayor reducción de riesgo observada estaba restringida a usuarias actuales de THS, las cuales mostraban una reducción del 34%, y en general la mayores protecciones se observaron en las mujeres que utilizaban actualmente THS, más que en las que referían haberla utilizado previamente en alguna ocasión. En la mayoría de estudios incluidos en el metaanálisis también mostraron que el efecto protector se atenuaba varios años después de cesar la exposición, y que la utilización durante periodos prolongados no confería mayor protección que el uso actual o reciente (126). En 2 estudios no se observaron diferencias de riesgo entre la utilización de estrógeno solo respecto al uso de terapia combinada de estrógeno y progestágeno (353) (242).

Los resultados de estos 20 estudios no son completamente consistentes; entre ellos varios estudios mostraron una reducción de riesgo de CCR significativa asociada al uso de THS u otras variables de uso hormonal menos definidas; 3 estudios mostraron riesgos menores sin significación estadística, en 2 estudios más no se observó ninguna asociación, y en 1 estudio se observó un incremento de riesgo entre las mujeres expuestas (276) (126).

Tabla 29. Estudios epidemiológicos de hormonas sexuales y CCR

Estudios que muestran una reducción de riesgo significativa

(392). Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 1987;55:687–94.

(102). Furner SE, Davis FG, Nelson RL, Haenszel W. A case-control study of large bowel cancer and hormone exposure in women. *Cancer Res* 1989; 49:4936–40.

(65). Davis FG, Furner SE, Persky V, Koch M. The influence of parity and exogenous female hormones on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1989;43:587–90.

(2). Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44: 833–9.

(52). Chute CG, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Baron JA, Rosner B, et al. A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes Control* 1991;2:117–24.

Estudios que muestran una reducción de riesgo significativa

- (107). Gerhardsson de Verdier M, London S. Reproductive factors, exogenous female hormones, and colorectal cancer by subsite. *Cancer Causes Control* 1992;3:355–60.
- (148). Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer (Seattle, Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1995;5:359–66.
- (39). Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:517–23.
- (242). Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1067–71
- (161). Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146–58.
- (85). Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, Talamini R, Negri E, Parazzini F, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:329–33.
- (125). Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705–12.
- (282). Prihartono N, Palmer JR, Louik C, Shapiro S, Rosenberg L. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:443–7.
- (353). Troisi R, Schairer C, Chow WH, Schatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:130–8.

Estudios que muestran una tendencia a la reducción de riesgo no significativa

- (274). Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:703–9.
- (25). Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38–52.

Estudios que no evidencian ninguna asociación

- (263). Peters RK, Pike MC, Chang WW, Mack TM. Reproductive factors and colon cancers. *Br J Cancer* 1990;61:741–8.
- (293). Risch HA, Howe GR. Menopausal hormone use and colorectal cancer in Saskatchewan: a record linkage cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:21–8.
- (377). Weiss NS, Daling JR, Chow WH. Incidence of cancer of the large bowel in relation to reproductive and hormonal factors. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 57–60

Estudios que muestran un incremento de riesgo significativo

- (394). Wu-Williams AH, Lee M, Whittemore AS, Gallagher RP, Jiao DA, Zheng S, et al. Reproductive factors and colorectal cancer risk among Chinese females. *Cancer Res* 1991;51:2307–11.

Elaborada a partir de: Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations (276).

Ensayos clínicos

Se han diseñado diversos ensayos clínicos aleatorizados con la intención de contrastar de forma prospectiva y aleatorizada las hipótesis sugeridas por los estudios epidemiológicos sobre el potencial efecto de la TSH sobre la incidencia de otras patologías. Dos de estos estudios finalizaron de forma prematura (Women's Health Initiative o WHI; y el Estrogen Therapy in Venous Embolism Trial o ETVET), con motivo de hallazgos en análisis intermedios que desaconsejaban la continuación del estudio desde el punto de vista ético. Uno de ellos evaluó un tratamiento solo con estrógenos (estudio WEST) y los otros 3 evaluaron terapias combinadas de estrógenos y progestágenos.

Tabla 30. Ensayos clínicos controlados de THS

Ensayos clínicos controlados de THS

(391). Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

(313). Simon JA, Hsia J, Cauley JA, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–642.

(143). Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58–66.

(140). Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (ETVET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–967.

(366). Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–1249 (WEST)

(365). Vickers MR, Collins N. Progress on the WISDOM trial—Women's International Study of long duration oestrogen after the menopause. *Climacteric* 2002; 5 (suppl 1): 133–134.

(343). The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61–109.

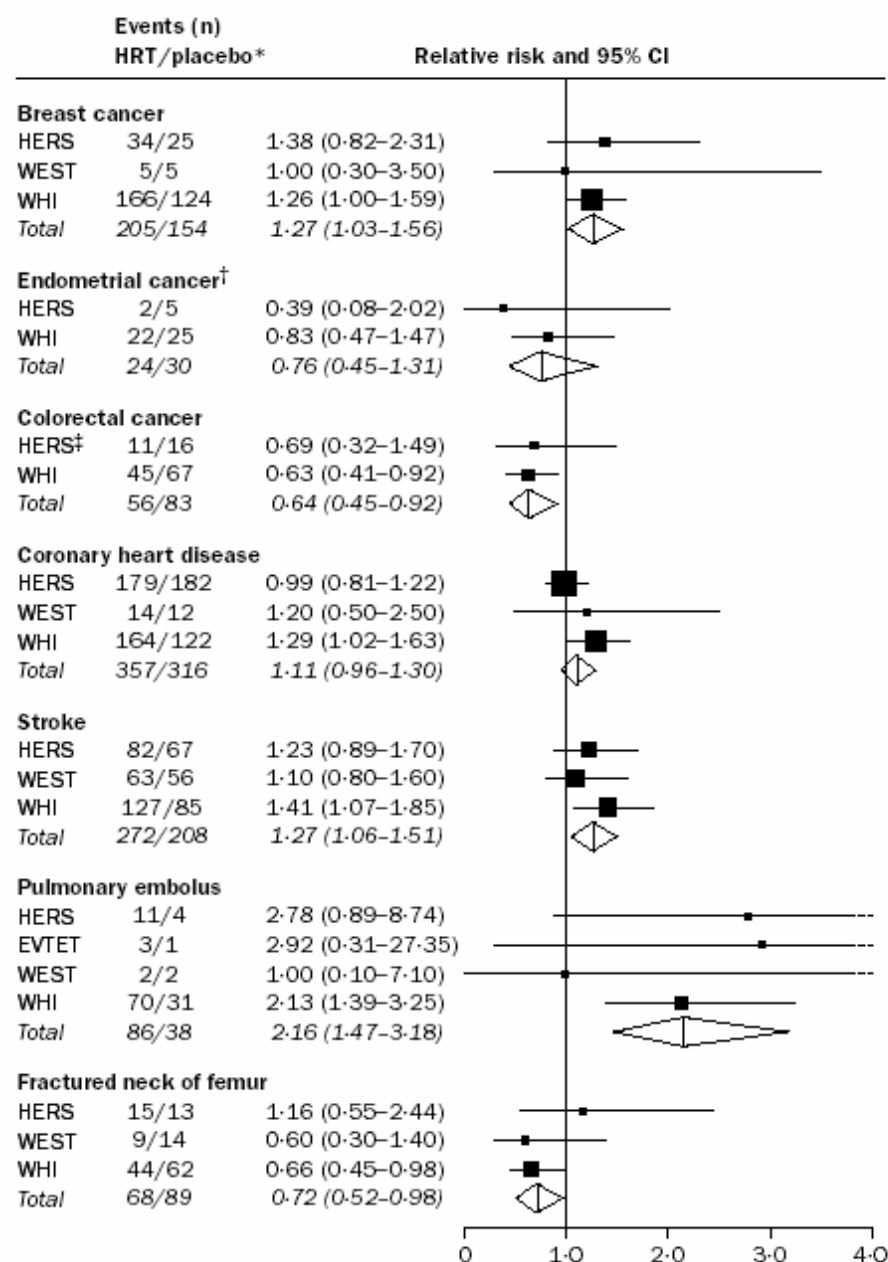
Un reciente metaanálisis ha evaluado los efectos del tratamiento a largo plazo de la THS en cuatro de estos estudios. Los cuatro estudios, que incluían un total de 20.000 mujeres controladas durante 4,9 años de promedio, mostró que las mujeres bajo tratamiento hormonal presentan un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama, embolismo pulmonar e ictus respecto de las que reciben placebo. Como contrapartida, se ha comprobado que la THS tiene un efecto protector frente al cáncer de colon y la fractura de cadera. No existen diferencias significativas en cuanto al riesgo de cáncer endometrial o enfermedad coronaria y no se dispone de los datos necesarios para valorar la relación entre la THS y la aparición de enfermedades como el cáncer de ovario (15).

Tabla 31. Resultados del metaanálisis de 4 ensayos clínicos con THS

End-point	Riesgo relativo (IC 95%)
Cancer de mama	1,27 (1,03 a 1,56)
Ictus	1,27 (1,06 a 1,51),
Embolismo pulmonar	2,16 (1,47 a 3,18);
Cáncer colorrectal	0,64 (0,45 a 0,92)
Fractura de fémur	0,72 (0,52 a 0,98);
Cáncer de endometrio	0,76 (0,45 a 1,31)
Enfermedad coronaria	1,11 (0,96 a 1,30)

Extraída de: Beral V et al (15).

Figura 32. Metaanálisis de 4 ensayos clínicos con THS

**Summary of results for seven major conditions in trials of HRT**

Tests for heterogeneity: breast cancer ($\chi^2=0.24$, $p=0.9$), endometrial cancer ($\chi^2=0.75$, $p=0.4$), colorectal cancer ($\chi^2=0.04$, $p=0.8$), coronary heart disease ($\chi^2=2.81$, $p=0.2$), stroke ($\chi^2=1.26$, $p=0.5$), pulmonary embolus ($\chi^2=0.74$, $p=0.8$), fractured neck of femur ($\chi^2=1.98$, $p=0.4$). *Equal numbers randomised to HRT and placebo in each trial; †results for WEST (2/0) not included, as oestrogen alone has different effect from oestrogen/progestogen on endometrial cancer; ‡colon cancer only.

Tomado de: Beral V et al (15).

En resumen, tanto numerosos estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos como ensayos clínicos controlados en poblaciones extensas de mujeres seguidas durante periodos prolongados sugieren un efecto claramente protector de la THS, que no obstante debe ser sopesado frente a los otros efectos colaterales de la THS que pueden no compensar a nivel poblacional la protección frente al CCR.

Constipación y uso de laxantes

La asociación entre constipación, uso de laxantes y cáncer colorrectal se ha descrito en repetidos estudios epidemiológicos desde hace décadas; en un metaanálisis de 14 estudios de casos y controles publicado en 1993 se describía un OR combinado para el uso de laxantes de 1,5 para CCR (325).

Si bien la asociación es consistente y clara, la causalidad de la misma es controvertida, y se ha atribuido tanto a la constipación en si misma, que condicionaría un contacto prolongado entre carcinógenos presentes en la luz intestinal y la mucosa colorrectal (175) (194) (108) (149), como a la coincidencia de factores de riesgo comunes a ambas patologías, como la dieta pobre en fibras y vegetales (73).

La utilización de laxantes, vinculada a la constipación, se ha implicado como una posible causa del cáncer de colon por si misma. Los laxantes antranoides, uno de los tipos de laxantes más utilizados (p ejemplo los laxantes senósidos, aquellos que contienen cáscara y las preparaciones de herboristería con aloe, frángula o rheum), han mostrado tener propiedades mutagénicas y carcinogénicas en estudios *in vitro* (350) (378) e *in vivo* (228).

En relación con el potencial carcinogénico de los laxantes antranoides está la lesión conocida como *melanosis coli*, que consiste en una pigmentación oscura de la mucosa cólica y se ha considerado desde hace décadas como una lesión pre-neoplásica vinculada tanto a la utilización crónica de laxantes antranoides como al CCR (21).

Se ha propuesto que los laxantes antranoides, químicamente relacionados con las antraciclinas, interfieren con mecanismos protectores de las células colónicas al interferir la acción de la enzima topoisomerasasa II, intercalándose en el ADN y actuando como sustratos de la glicoproteína P y la proteína asociada con la resistencia múltiple a fármacos, las cuales en condiciones normales protegen a las células colónicas frente a los agentes xenobióticos (360).

La aparición de la *melanosis coli* se ha atribuido a la apoptosis de las células epiteliales cólicas y su subsiguiente fagocitosis por parte de los macrófagos de la lámina propia con acumulación de pigmento lipofucínico, bien secundaria al uso de laxantes antranoides, bien por otras causas (369) (38). De hecho, la *melanosis coli* se ha descrito también en pacientes que no utilizaban laxantes e incluso que no padecían constipación, y actualmente la relación entre utilización de laxantes antranoides, *melanosis coli* y cáncer colorrectal es controvertida (311) (183) (251) (249) (250).

Por una parte se considera que los laxantes que contienen antranoides (el aloe, la cáscara, la frángula y el ruibarbo) pueden estar implicados en la aparición de CCR, y que este riesgo es especialmente importante en el entorno de la automedicación crónica para el estreñimiento. Existen datos que demuestran el potencial genotóxico de los antranoides y existen evidencias de su potencial inductor de tumores en roedores, si bien los datos son controvertidos.

Por ejemplo, en un estudio se valoró el efecto de la administración durante 13 semanas de bisacodilo o cáscara, en un modelo de inducción de focos de criptas aberrantes y tumores de colon con azoximetano en ratas. Se observó que la cáscara no incrementó la formación de criptas ni de tumores, ni al administrarla sola ni tampoco al asociarla con azoximetano. En cambio el bisacodilo a dosis altas y al asociarlo al azoximetano indujo un incremento de focos aberrantes y de tumores, sugiriendo que tiene un potencial carcinogénico (23).

En un estudio de los posibles mecanismos carcinogénicos de los senósidos realizado en 67 pacientes se exploró si la administración de lavados colónicos con senósidos pueden alterar la longitud de las criptas colónicas, aumentar la actividad proliferativa y la expresión de diversos genes implicados en el proceso carcinogénico 18 horas tras su administración. Se obtuvieron biopsias colorrectales de 15 sujetos tratados con senósidos 6 horas antes de la sigmoidoscopia, 15 controles no tratados y 27 sujetos con *melanosis coli* (11 moderada y 16 severa) para determinar el grado de apoptosis, la expresión de p53, p21/WAF y bcl-2 , así como la actividad proliferativa. Tanto la apoptosis, el p53 y la expresión p21/WAF estaban significativamente aumentados en los sujetos con exposición a senósidos y en aquellos con *melanosis coli* intensa. Las criptas fueron más cortas en el grupo con senósidos, que mostró mayor proliferación celular y expresión de bcl-2 asociadas a la apoptosis. En el grupo con *melanosis coli* intensa se observaron criptas más largas que en los no expuestos a senósidos, y menor respuesta proliferativa. El estudio concluyó que los senósidos pueden inducir de forma aguda la apoptosis de las células colónicas, posiblemente por un mecanismo mediado por p53 y p21/WAF, con resultado de criptas menos profundas. En la *melanosis coli* intensa la apoptosis parece estar retrasada, causando que las criptas sean más profundas y sin incremento de la actividad proliferativa ni de la expresión de la bcl-2 en respuesta a los tóxicos senósidos. Este escape de un mecanismo aparentemente protector puede potenciar el riesgo de carcinogénesis durante la utilización crónica de senósidos, y podría explicar la condición pre-neoplásica de la *melanosis coli* (359).

En algunos estudios clínicos se ha observado incrementos de riesgo de CCR en pacientes que han abusado de laxantes antranoides durante periodos prolongados, y se ha propuesto que en realidad la *pseudomelanosis coli* es un marcador fiable de abuso de laxantes a partir de 9 a 12 meses de utilización continuada, y que es específica de los laxantes antraciclínicos (311).

Así, en un estudio prospectivo de 1095 pacientes evaluados mediante colonoscopia, las incidencias de *pseudomelanosis coli* fueron de 6.9% en

sujetos normales, del 9.8% ($p = 0.068$) en pacientes con adenomas y del 18.6% en pacientes con CCR, con un riesgo relativo de 3.04 (1.18, 4.90) para CCR asociado al abuso de laxantes antranoides (311).

En cambio otros estudios mecanísticos desmienten la vinculación entre la constipación, los antranoides, la *melanosis coli* y el CCR. Los focos de criptas aberrantes en la mucosa colónica son lesiones microscópicas pre-neoplásicas; se ha propuesto que su aparición puede ser marcadora de factores de riesgo y que pueden emplearse para evaluar la relación causa-efecto de un potencial factor de riesgo y el CCR. En un estudio orientado en esta línea se valoró la relación entre cáncer del colon sigmoideo, constipación, uso de laxantes antranoides y *melanosis coli*, mediante el análisis de los focos de criptas aberrantes en las piezas quirúrgicas de 55 pacientes con cáncer y de 41 con diverticulitis. La información se completó con entrevistas a estos pacientes y a 96 controles sin enfermedad intestinal. El antecedente de constipación y de uso de laxantes antranoides fue similar entre los pacientes con cáncer y con diverticulosis, y más frecuente que en los controles sanos. Respecto a la melanosis, ésta se observó por igual en un tercio de los pacientes con cáncer y con diverticulitis. Los focos de criptas aberrantes fueron más frecuentes en los pacientes con cáncer que en los de diverticulitis, y no varió en función de los antecedentes de constipación, de uso de laxantes ni de la presencia de melanosis. Mientras los resultados sostienen la fiabilidad de los focos de criptas aberrantes como marcador de degeneración neoplásica, no sostienen la hipótesis de una relación causal entre constipación, uso de laxantes antranoides o *melanosis coli* con el CCR (233).

En la misma línea se sitúa un estudio retrospectivo en el que se identificaron 2277 pacientes consecutivos a los que se había realizado una colonoscopia no se observaron incrementos de riesgo de CCR asociados al uso de laxantes ni a la presencia de *melanosis coli*, aunque si se observó una asociación entre la presencia de poliposis y el uso de laxantes, con un riesgo relativo de 1,72 para el uso de laxantes en general, y de 1,47 para el uso de laxantes en ausencia de *melanosis coli*. La *melanosis coli* se asoció a un riesgo relativo del 2,19 de

desarrollar adenomas, De estos pacientes se obtuvo biopsia en 2229 casos, y se observó que los adenomas fueron sustancialmente menores que los observados en pacientes sin melanosis, de tipo histológico tubular o túbulovelloso y con un grado de displasia similar a los de los pacientes sin melanosis. Los autores consideraban que el diagnóstico de los pólipos es más fácil en contraste con la mucosa oscurecida de la *melanosis coli* que sobre mucosa normal, ya que los adenomas no están pigmentados, y que el incremento del riesgo asociado a la melanosis es en realidad debido a un sesgo diagnóstico (251) (250).

En un estudio de casos y controles realizado en la Universidad de Erlangen se investigó el riesgo de CCR y adenomas colorrectales asociado a la utilización de laxantes antranoides. Se evaluó el uso de antranoides, mediante entrevista y mediante detección de *melanosis coli* por colonoscopia, en un total de 202 casos con CCR incidente, 114 con pólipos adenomatosos y 238 controles sin pólipos ni CCR que se habían referido para colonoscopia por otras causas. En este estudio no se observó ninguna asociación significativa entre el desarrollo de adenomas o CCR y el uso de laxantes antranoides, ni siquiera tras ajustar por múltiples factores ni al considerar la duración de la exposición. Tampoco se observó asociación alguna entre *melanosis coli* y riesgo de adenoma o carcinoma (249).

Respecto a la relación entre constipación y utilización de laxantes con el aumento de riesgo neoplasia colorrectal, en un estudio de casos y controles realizado entre la población francófona de Montreal, en el que se incluyeron 402 casos y 668 controles entre 1989 y 1993, se evaluaron los antecedentes de constipación y de uso de laxantes entre otros factores de riesgo observando resultados distintos. Se observó una asociación directa y significativa de ambos factores con el cáncer de colon, con un OR de 2.01 para el antecedente de constipación y de 1.41 para el de uso previo de laxantes (108).

Tal vez el estudio que ha concluido con mayor contundencia que existe una relación entre constipación y CCR es un estudio de casos y controles que

encontró una asociación entre el antecedente de constipación frecuente que requería el uso de laxantes en los 10 años previos, con un incremento significativo y sustancial del riesgo de CCR, con un OR de 2 (IC 95% de 1.2 a 3.6) para aquellos que referían constipación de 12 a 51 veces al año, y de 4.4 (IC 95% 2.1 a 8.9) para los que referían constipación 52 o más veces al año. El uso acumulado a lo largo de la vida de laxantes también se relacionó en este estudio con un incremento del riesgo de cáncer del colon, si bien esta asociación desapareció al ajustar por el antecedente de constipación; éste último, mantuvo una clara asociación de incremento de riesgo a pesar de los ajustes (149).

En otros estudios esta asociación no se ha constatado, o se ha atribuido a factores de confusión, principalmente dietéticos. Así, como parte del estudio de cohortes Nurses' Health Study, que incluyó 84577 mujeres entre 36 y 61 años que respondieron una encuesta epidemiológica en 1982, se seleccionaron las 17400 sin diagnóstico previo de CCR o pólipos que posteriormente, entre 1984 y 1996, se sometieron a una colonoscopia. Entre estas mujeres se diagnosticaron un total de 906 casos con pólipos adenomatosos (496 menores de 1 cm, 358 iguales o mayores de 1 cm y 52 no clasificados). Los riesgos relativos para adenoma se ajustaron por otros factores de riesgo, y no mostraron incremento alguno del riesgo asociado al ritmo deposicional cada tres o más días, ni a la utilización diaria o semanal de laxantes (72).

Otro subestudio de esta misma cohorte valoró la asociación entre hábito deposicional y uso de laxantes en las 611 mujeres que durante el seguimiento de la cohorte presentaron casos incidentes de CCR. Tras ajustar por múltiples factores (edad, IMC, ingesta de fibra, menopausia, uso de hormonas sexuales, actividad física y uso de laxantes), los riesgos relativos asociados a frecuencia deposicional inferior a 2 veces por semana, comparado con aquellos con frecuencia diaria, fueron de 0.94 (IC 95% de 0.69 a 1.28) para CCR, de 0.88 (IC95% de 0.62 a 1.26) para cáncer del colon y de 1.18 (IC 95% de 0.63 a 2.20) para cáncer del recto. Al comparar con las mujeres que no referían uso previo de laxantes, los riesgos relativos ajustados para el uso diario o semanal

de laxantes fueron de 1.00 (IC 95% de 0.7 a 1.40) para CCR, de 1.09 (IC 95% de 0.76 a 1.57) para cáncer del colon y de 0.68 (IC 95% de 0.29 a 1.57) para el cáncer rectal. Ninguno de estos estimadores de riesgo sustenta la hipótesis de que la constipación o el uso de laxantes condicionen un mayor riesgo de CCR (73).

De forma similar, el estudio "Melbourne Colorectal Cancer Study", describió como el uso de laxantes fue similar entre 685 pacientes con CCR y 723 controles comunitarios de edad y sexo similares, tras ajustar por otros factores de confusión entre los que la dieta fue el más importante. La ausencia de asociaciones se mantuvo incluso al estudiar los distintos subgrupos de laxantes (antraquinonas, fenolftaleína, sales minerales y otros) (183) (179).

Tampoco se refirieron la constipación o el uso de laxantes como factores de riesgo de CCR en otro estudio retrospectivo, en el que se seleccionaron 100 casos de CCR, 100 controles hospitalarios de similar edad, sexo y raza y 51 controles cónyuges de los casos (232).

En 1993 se agruparon los datos sobre 14 estudios de casos y controles para realizar un metaanálisis que valorara el riesgo asociado a la constipación y el uso de laxantes de CCR. Los OR combinados obtenidos por dicho metaanálisis indicaron un riesgo significativo tanto para la constipación (OR de 1.48, IC 95% de 1.32 a 1.66) como para el uso de laxantes (OR de 1.46, IC 95% de 1.33 a 1.61). Este riesgo se observó por igual en ambos sexos, y era mayor para el cáncer del colon que para el cáncer del recto. No obstante, en base al hecho de que la magnitud de los riesgos asociados tanto al estreñimiento como a los laxantes fuera menor que la de varios componentes dietéticos, el metaanálisis concluía sugiriendo que la asociación observada era probablemente un efecto de confusión que reflejaba la influencia de los hábitos dietéticos en el riesgo (325).

De hecho, el estreñimiento crónico y la ingesta escasa de fibra se asocian con frecuencia a los hábitos dietéticos occidentales y el sedentarismo, factores de riesgo comunes a otras patologías cuya epidemiología es coincidente con el

cancer colorectal, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y el síndrome metabólico (194).

Respecto a los distintos tipos de laxantes, en general se han atribuido los riesgos exclusivamente a los laxantes antranoides, aunque en ocasiones se han explorado las posibles asociaciones a otros fármacos. Así, en un análisis conjunto de tres estudios realizados en Estados Unidos se buscó específicamente la posible asociación entre el uso crónico de fenolftaleína y la aparición de pólipos adenomatosos. Se reunieron datos de un total de 866 casos y 1066 controles, con una prevalencia conjunta de uso de fenolftaleína al menos una vez por semana inferior al 5%. Los OR para CCR estuvieron en torno al 1 tanto para la fenolftaleína como para el uso de otros tipos de laxantes, sugiriendo que ni unos ni otros incrementan el riesgo (207).

En resumen, desde hace años se ha propuesto que existe un incremento del riesgo de CCR asociado a la constipación y al uso de laxantes, específicamente de tipo antranoide, mediadas por una lesión pre-neoplásica llamada *melanosis coli*. No obstante, esta asociación ha sido cuestionada por múltiples estudios epidemiológicos y fisiopatológicos en los que no se ha evidenciado el potencial carcinogénico de estos factores; las asociaciones descritas previamente se atribuyen actualmente a un potencial factor de confusión debido a hábitos dietéticos y a un sesgo de diagnóstico debido a la mayor facilidad para detectar pólipos y neoformaciones en las mucosas oscuras de la *melanosis coli*.

Aporte de hierro

Se ha descrito que la biodisponibilidad aumentada del hierro en las células y tejidos parece incrementar el riesgo de cáncer, aparentemente por un efecto catalizador de la formación de radicales libres en la célula en el que el hierro jugaría un papel fundamental.; los complejos ferrosos son una de las principales fuentes de radicales libres en la luz del intestino grueso el hierro, junto con algunos ácidos biliares como el litocólico y el desoxicólico, y la vitamina K. Las células intestinales apicales tienen un sistema de incorporación

activa de hierro que está implicado en la regulación de la absorción del hierro. Mediante este sistema las células intestinales se van cargando de hierro con el tiempo, siendo el hierro intracelular reactivo una fuente de radicales libres. Los radicales libres actuarían a su vez como mediadores de los efectos genotóxicos (208).

En estudios *in vitro* se ha comprobado que en un entorno enriquecido con hierro unas células CaCo (procedentes de líneas celulares de cáncer colorrectal) incorporan hierro de forma progresiva a pesar de mantener la funcionalidad de los sistemas de regulación de la absorción activa de hierro, con acumulación intracelular de radicales libres, daño oxidativo de las proteínas celulares y oxidación marcada del ADN por oxidación de bases (248).

También se han realizado estudios sobre la participación del hierro en la carcinogénesis del colon en modelos animales, en los que se ha observado un incremento de la transformación neoplásica asociada a aportes elevados de hierro. En un estudio en ratones con colitis ulcerosa inducida experimentalmente y a los que se suministraban suplementos orales de hierro similares a los que se utilizan en pacientes con colitis ulcerosa se describió este incremento de riesgo de cáncer (308). En ratas con intestino íntegro y a las que se suministró aportes elevados de hierro en una forma similar a la del hierro procedente habitualmente de la dieta también se observó un efecto carcinogénico del grupo hemo procedente de la dieta (309).

También existen evidencias clínicas al respecto; en varios estudios de casos y controles se han descrito incrementos del riesgo de CCR asociado al aporte elevado de suplementos orales de hierro.

En uno de ellos, realizado en Suiza, se analizaron las asociaciones entre diversos micronutrientes procedentes de la dieta y el riesgo de CCR. Se estudiaron 223 casos y 491 controles hospitalarios a los que se administraron encuestas dietéticas; tras ajustar por edad, sexo, tabaco, alcohol, índice de masa corporal, actividad física e ingesta calórica y de fibra, se observó un incremento de riesgo de CCR directamente relacionado con la ingesta dietética

de hierro, con un OR significativo de 2,43 para el tercil de ingesta superior, y una relación inversa con la ingesta de vitamina C (OR significativo de 0,45) (197).

En otro estudio de casos y controles anidado en el estudio de cohortes Women's Health Study de la Universidad de Nueva York se analizó la relación entre los parámetros analíticos del metabolismo del hierro y el riesgo de CCR. Determinaron los niveles basales de hierro sérico, ferritina, la capacidad total de unión a hierro y la saturación de transferrina, como indicadores de las reservas corporales de hierro, y se evaluó la ingesta dietética y de suplementos de hierro en 105 casos incidentes de CCR y 523 controles emparejados de forma individual. Tras un seguimiento promedio de 4,7 años se observó una asociación protectora significativa con los niveles séricos de ferritina, y una tendencia significativa hacia el incremento del riesgo de cáncer del colon derecho con el incremento del aporte de hierro. Asimismo se observó un incremento del riesgo de CCR asociado a la mayor ingesta de hierro entre los sujetos con ingesta elevada de grasas, con un OR significativo del 2,5. Los autores sugerían que es más probable que el riesgo de CCR se incremente debido a una exposición a un exceso de hierro intraluminal, especialmente si se asocia a una dieta rica en grasas, que a la presencia de reservas elevadas de hierro en el organismo. Estas observaciones serían consistentes con la observación de la relación entre la elevada ingesta dietética de carne y el riesgo de CCR (163).

En un tercer estudio de casos y controles realizado en Montevideo, Uruguay, se examinó la relación entre la ingesta dietética de hierro y el riesgo de cáncer rectal. Seleccionaron 216 casos incidentes de cáncer rectal confirmados por anatomía patológica y 433 controles hospitalarios seleccionados en base a una edad, sexo, y lugar de residencia similares a los casos. Tras ajustar por la ingesta de carne como principal potencial fuente de confusión se observó un incremento del riesgo de cáncer directamente relacionado a la ingesta dietética de hierro, con un OR significativo de 3,2 para el tercil superior de ingesta, y un efecto multiplicativo de la ingesta elevada de grasas. La ingesta dietética de

vitamina C mostró una interacción con la ingesta de hierro, de modo que el hierro mostró un mayor riesgo cuanto menor la ingesta dietética de vitamina C, con OR significativo de 4,9 para la menor ingesta de vitamina C y mayor de hierro. Estas observaciones son consistentes de nuevo con la relación de dietas ricas en carne y pobres en vegetales y frutas con el CCR (68).

Otros estudios clínicos han mostrado también estas asociaciones; en una revisión reciente que ha sistematizado datos procedentes de 33 estudios que valoraban la relación entre hierro (ingesta, suplementos o niveles de hierro y proteínas relacionadas) y CCR; aproximadamente un 75% de los estudios mostraron asociaciones de riesgo entre el hierro y el CCR (237).

En resumen, existen diversas evidencias de que un aporte elevado de hierro procedente de la dieta puede ejercer un efecto tóxico sobre el epitelio colónico, mediado por la producción de radicales libres que son a su vez genotóxicos. La ingesta de aportes de hierro elevados, especialmente acompañados de ingesta elevada de grasas y pobre en vitamina C ha mostrado repetidamente en estudios epidemiológicos un incremento del riesgo de CCR.

Interacción entre distintos factores asociados al CCR

Interacciones entre factores genéticos y ambientales

El papel que juegan los diversos factores ambientales en la vía molecular del cáncer está o bien establecido (por ejemplo, la implicación de los inhibidores COX-2 por los AINES) o bien propuesto (por ejemplo, la carne y el tabaco como fuentes de carcinógenos específicos, las verduras como fuente de folatos, antioxidantes e inductores de enzimas detoxificantes). El papel de otros factores, como la actividad física, sigue sin estar muy claro, si bien la epidemiología es muy consistente y las recientes publicaciones sobre la implicación de los receptores PPAR y las prostaglandinas pueden proporcionar nuevas hipótesis de trabajo. Existen también indicios de que algunas vías moleculares del cáncer pueden verse modificadas por polimorfismos en determinados genes, como por ejemplo aquellas que implican los folatos y las

aminas heterocíclicas y los genes de la MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) y las NAT1 y 2 (N-acetiltransferasa 1 y 2) (276). Asimismo, se ha observado que determinados factores de riesgo asociados a un hábito dietético con elevada ingesta de carnes rojas y azúcares se asocian con mayor frecuencia a la vía molecular de CCR vinculada a las mutaciones p53 (317).

Así, varias observaciones sugieren que el estatus metabólico del individuo puede proporcionar un entorno que propicie o reduzca la probabilidad de progresión del cáncer. El entendimiento de las funciones de las exposiciones ambientales y de las susceptibilidades individuales en las vías metabólicas y moleculares tiene importantes repercusiones para el establecimiento de estrategias de cribaje, vigilancia y prevención (276).

Resumen y justificación del estudio

El cáncer colorrectal es una enfermedad de gran importancia y trascendencia. El estudio de sus mecanismos patológicos, de sus causas y de los factores que lo previenen es una prioridad absoluta que ha derivado en la identificación de múltiples factores de riesgo y potenciales estrategias preventivas.

Los avances recientes en biología molecular han proporcionado nuevas posibilidades de desarrollo en la investigación de estrategias preventivas para el cáncer colorrectal, al permitir avanzar en el conocimiento de sus causas y los mecanismos por los que ocurre la transformación neoplásica. Por otra parte, los avances en el conocimiento epidemiológico del CCR han permitido detectar en los años precedentes diversas situaciones y exposiciones a fármacos que pueden modular el riesgo de aparición de la enfermedad. Algunas de éstas han derivado en nuevas estrategias preventivas que han supuesto un avance claro, como la administración de antiinflamatorios para demorar o prevenir la transformación neoplásica de los adenomas en los casos familiares de CCR.

Las variaciones en la epidemiología del CCR entre las distintas poblaciones y áreas geográficas son muy marcadas, por lo que es de elevado interés el estudio de las distintas características de los tumores y sus factores asociados

en distintos entornos con hábitos físicos y culturales distintos. Algunas de estas diferencias han permitido identificar hábitos de vida que pueden aumentar el riesgo de cáncer, y estrategias o cambios saludables en los hábitos de alimentación y actividad que pueden redundar en reducciones de la incidencia de enfermedad en la población general. No obstante, la mayor parte de la información epidemiológica disponible sobre CCR procede de población anglosajona o del norte de Europa, siendo menor la información referida a entornos como el nuestro. La información relativa a las posibles interacciones entre los factores asociados positiva o negativamente al CCR y las estrategias preventivas conocidas o en investigación es muy escasa, y potencialmente muy relevante para optimizar las intervenciones terapéuticas.

Hipótesis

Determinados fármacos pueden interferir el proceso carcinogénico a diversos niveles, de forma colateral a su acción principal, modulando la acción de diversos agentes ambientales vehiculados por la dieta o condicionados por situaciones fisiológicas. Asimismo pueden modular las respuestas moleculares y la expresión de las alteraciones genéticas subyacentes en el tumor. Por lo tanto potencialmente algunos fármacos pueden modificar la probabilidad del desarrollo del cáncer.

El presente estudio puede aportar nuevos datos referidos a nuestro entorno que permitan confirmar el efecto de determinados fármacos sobre el riesgo de CCR observado en poblaciones geográfica y culturalmente distintas a la nuestra, y que pueden ayudar a describir algunas de las diferencias geográficas o culturales en la epidemiología del cáncer colorrectal.

La exploración retrospectiva de la exposición crónica a un amplio espectro de fármacos en una población afectada de cáncer colorectal bien caracterizada en sus características epidemiológicas, clínicas y genéticas puede permitir la identificación de asociaciones no descritas previamente, así como la profundización en las características asociadas efectos ya descritos previamente, ya sea en la población general o en algún subgrupo de pacientes o tipo de tumor.

La oportunidad de averiguar si existen diferencias en las asociaciones entre fármacos y CCR en función de la localización y características del tumor, y en función de las alteraciones genéticas tumorales, puede ayudar a investigar sobre los mecanismos por los que los distintos fármacos ejercen su acción, ya sea preventiva o de incremento del riesgo, y puede contribuir en parte a explorar alguna de las interacciones fisiopatológicas entre factores ambientales, genéticos y farmacológicos; en última instancia pueden ayudar a seleccionar los tipos de intervención con mayor potencial en función del tipo o estadio del tumor o las características y modo de vida del paciente.

En resumen, una amplia caracterización de los sujetos, incluyendo los descriptores epidemiológicos más habituales en estudios similares, una detallada y amplia anamnesis farmacológica y la caracterización de determinadas alteraciones genéticas en los tumores, permitirá una exploración amplia y cuantificar el efecto en nuestro entorno de factores de riesgo de cáncer colorrectal ya conocidos, comprobar la reproducibilidad de observaciones sobre fármacos asociados a reducciones de riesgo en entornos distintos al nuestro, así como generar nuevas hipótesis fisiopatológicas que pueden contribuir al mejor conocimiento del cáncer colorrectal y su prevención.

Hipótesis primarias

- En nuestro entorno serán reproducibles la observaciones de las asociaciones más frecuentemente descritas entre diversos factores epidemiológicos y el riesgo de CCR.
- En nuestro entorno será reproducible la observación de un efecto protector frente al CCR asociado a las siguientes exposiciones medicamentosas:
 - Los antiinflamatorios no esteroides, que han demostrado repetidamente un efecto protector frente al CCR de manera consistente en diversos estudios realizados en diversos entornos y con varias metodologías.
 - Los tratamientos sustitutivos hormonales con estrógenos, que han demostrado efectos consistentemente protectores frente al CCR en diversos estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos controlados.

Hipótesis secundarias

- Las asociaciones observadas a nivel epidemiológico entre la utilización de fármacos, factores epidemiológicos y el cáncer colorectal se deben a la interacción a nivel molecular entre los fármacos, las consecuencias

moleculares de los hábitos fisiológicos (componentes de la dieta, actividad física, hábito deposicional y otros) y los mecanismos genéticos de control de la replicación celular.

- La detallada caracterización clínica y genética de las asociaciones entre fármacos y otros factores clínicos o genéticos del cáncer colorrectal permitirá establecer posibles interacciones entre factores ambientales, genéticos y farmacológicos que permitirán establecer nuevas hipótesis de trabajo y proponer mecanismos fisiopatológicos para las mismas.
- La exploración sistemática de las exposiciones crónicas a medicamentos referidas por los casos y los controles en la anamnesis farmacológica permitirá identificar asociaciones protectoras o de incremento de riesgo poco conocidas o no descritas.
- El conocimiento del papel de las distintas exposiciones a fármacos y sus características, y su relación con las características fisiológicas y patológicas de los sujetos así como con los marcadores genéticos de los tumores, permitirá establecer recomendaciones para el estudio prospectivo de acciones preventivas referidas a la utilización de fármacos en situaciones en las que es probable que su beneficio sea mayor, así como a la identificación de situaciones de mayor riesgo en relación con determinadas exposiciones que pueden requerir una supervisión clínica más estrecha para la detección precoz de tumores.
- La integración de datos sobre diversas exposiciones farmacológicas puede generar hipótesis sobre mecanismos de acción comunes o confluyentes para exposiciones a fármacos aparentemente no relacionados.

Objetivos

Objetivos primarios

- Estudiar la relación entre la exposición crónica a fármacos antiinflamatorios no esteroides y el riesgo de cáncer colorectal en nuestro medio y comparar los hallazgos con los referidos para estudios realizados en otros entornos.
- Estudiar la relación de la exposición crónica a fármacos antiinflamatorios no esteroides con las características epidemiológicas de los sujetos y las características de los tumores, incluyendo las características de los tumores, los aspectos clínicos de los sujetos y la presencia de polimorfismos de genes implicados en la síntesis de prostaglandinas, y proponer posibles mecanismos por los que ésta actúa sobre el proceso carcinogénico.
- Estudiar la relación entre la exposición crónica a hormonas sexuales como tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas y el riesgo de cáncer colorectal en nuestro medio y comparar los hallazgos con los referidos para estudios realizados en otros entornos.
- Estudiar la relación de la exposición crónica a hormonas sexuales como tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas con sus características epidemiológicas y las características de los tumores, incluyendo los aspectos clínicos de las mujeres y las características de los tumores, y proponer posibles mecanismos por los que el tratamiento hormonal sustitutivo actúa sobre el proceso carcinogénico.

Objetivos secundarios

- Identificar factores de riesgo farmacológicos ambientales asociados a la aparición de carcinomas colorectales en nuestro medio y comparar los hallazgos con los referidos para estudios realizados en otros entornos.
- Estudiar la relación de los factores de riesgo farmacológicos con las características epidemiológicas de los sujetos y las características de los tumores, incluyendo los aspectos clínicos de los sujetos y las características de los tumores, y proponer posibles mecanismos por los que los diferentes factores de riesgo identificados actúan sobre el proceso carcinogénico.

En concreto se pretende investigar la relación entre las siguientes características:

- Factores de riesgo ambientales:
 - Consumo de fármacos
 - Dieta, con especial interés en lípidos, calcio, fibra y vitaminas
 - Alcohol, tabaco y café
- Variables hormonales, reproductivas y metabólicas
- Actividad física
- Características del tumor:
 - Localización
 - Estadío
 - Alteraciones genéticas:
 - mutaciones específicas en el oncogén k-ras
 - mutaciones del gen supresor de tumores p53
 - inestabilidad en microsatélites

Las asociaciones que se establezcan permitirán generar hipótesis sobre el papel protector o de riesgo de la exposición a fármacos, sobre su mecanismo de acción y su potencial interacción con otros factores de riesgo en la carcinogénesis colorectal y características tumorales.

Material y método

Diseño

Se ha realizado un estudio prospectivo de casos y controles de base hospitalaria para estimar el riesgo de padecer cáncer colorectal en función de diversos factores ambientales, entre los que se ha realizado un énfasis especial en la exposición a medicamentos, y explorar la posible interacción de los factores ambientales entre sí y con determinadas alteraciones genéticas.

Los casos fueron seleccionados a partir de los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer colorrectal y los controles se seleccionaron entre los pacientes ingresados en el mismo hospital y durante el mismo periodo. Tanto los casos como los controles fueron entrevistados para obtener información epidemiológica, clínica, dietética y farmacológica. Se obtuvieron muestras de tumor y de mucosa sana de los casos, y se obtuvo una muestra sanguínea para la determinación de polimorfismos genéticos tanto de los casos como de los controles.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica correspondiente al Institut Català d'Oncologia.

Para la realización de la entrevista epidemiológica se solicitó permiso al médico responsable y al paciente, a quien se le informó inicialmente sobre el tipo de preguntas que se deseaba formular y se le solicitaba permiso por escrito para poder extraer y guardar las muestras biológicas y realizar en ellas análisis, incluyendo el ADN.

Las muestras biológicas destinadas al Banco de Tumores fueron elegidas por el anatomopatólogo responsable a partir del material que se obtuvo en la rutina de diagnóstico (biopsias) y tratamiento (piezas de resección quirúrgica). En ningún caso se reservó material que pudiera comprometer el diagnóstico del paciente. En los casos no operables se obtuvieron biopsias por vía

endoscópica siempre que esta fue solicitada por el médico responsable para establecer el diagnóstico, y con el consentimiento del paciente.

A lo largo de todo el proceso relacionado con el estudio se preservó el anonimato de los pacientes incluidos. Todo el proceso de recolección, gestión y análisis de datos se realizó de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica.

Sujetos del estudio: definición de caso

Criterios de inclusión.

Se incluyó en el estudio aquellos pacientes diagnosticados en el hospital de un carcinoma del colon o recto durante el periodo de estudio. No se establecieron límites en función de la edad ni del estadio clínico.

La detección de casos se realizó a partir de los servicios de digestivo, cirugía y anatomía patológica. De los casos diagnosticados se rellenó una hoja de entrada en Registro de Tumores del Hospital con datos de identificación y caracterización del tumor.

Como era previsible, no todos los casos diagnosticados pudieron ser entrevistados; por motivos de avanzada edad o deterioro cognitivo, algunas entrevistas fueron de calidad pobre y debieron ser desechadas y algunos casos de pacientes con enfermedad avanzada fueron remitidos a cirugía sin que se pudieran obtener especímenes biológicos adecuados para ser analizados. Se procuró en todo caso la identificación y entrevista de estos pacientes para obtener el máximo de información, para la posterior evaluación de posibles sesgos de selección en la población de estudio final.

Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes sobre la base de los siguientes motivos, si bien recabando el máximo de información posible sobre los mismos:

- Imposibilidad de realizar la entrevista epidemiológica:

- Se excluyeron aquellos pacientes analfabetos o que en el momento de la entrevista presentaron deterioro cognitivo.
 - Se excluyeron los pacientes que presentaron problemas en más de un 20% de los controles de consistencia interna que incluía la entrevista para valorar la calidad de la información recogida.
- Imposibilidad de recoger las muestras biológicas.

Flujo de los enfermos

El diagnóstico principal de carcinoma del colon o el recto podía realizarse en diferentes servicios, que remitieron al paciente al servicio de digestivo, el cual centraliza las colonoscopias realizadas en el hospital. La mayoría de pacientes fueron posteriormente remitidos al servicio de cirugía para su estadiaje reglado y tratamiento. En función de la localización tumoral y el estadio clínico algunos pacientes fueron remitidos a los servicios de oncología médica y oncología radioterápica para recibir tratamiento adyuvante.

Caracterización clínico-quirúrgica del tumor

Todos los pacientes incluidos tuvieron una confirmación anatomopatológica de su diagnóstico con la correspondiente tipificación histológica de la lesión tumoral. Dos anatomopatólogos investigadores se encargaron de realizar estos diagnósticos con criterios uniformes estandarizados para minimizar la variabilidad interobservador.

En todo caso, los pacientes siguieron los circuitos y tratamientos estandarizados establecidos en el *protocolo de tratamiento del cáncer colorectal* (PTCC) de la Comisión de Tumores de la Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge (1993) según un protocolo estandarizado en función de la localización y el estadio tumoral.

Los cirujanos y oncólogos encargados del diagnóstico y tratamiento del paciente y el anatomopatólogo responsable proporcionaron información sobre las características necesarias del paciente y de su tumor. Esta información fue

recogida en una base de datos centralizada a partir de unos cuadernillos diseñados especialmente para el estudio.

Sujetos del estudio: grupo de control

Se realizó la entrevista epidemiológica y dietética a un grupo de controles hospitalarios sin enfermedad neoplásica de colon conocida. La selección de estos controles se realizó conforme a los siguientes requisitos:

- La población de reclutamiento debía ser la misma que la de los casos
- Las exposiciones referidas debían ser independientes del motivo de admisión.

Criterios de inclusión

Para cumplir ambos requisitos la selección de controles se realizó entre los pacientes ingresados en el mismo hospital con motivo de nuevos diagnósticos, aceptándose un margen de tolerancia de 3 meses entre el diagnóstico de la enfermedad motivo de ingreso y el presente ingreso. En cualquier caso las entrevistas fueron dirigidas a recoger la información previa al diagnóstico actual.

Se trató de evitar la acumulación de pacientes con un mismo diagnóstico concreto, para lo que se seleccionaron los servicios por un método aleatorio que asignaba una probabilidad a un servicio en función del número de camas de que disponía. Dentro del servicio, se seleccionó el primer paciente por orden numérico de cama que cumpliera los siguientes criterios:

- Sexo y edad (+/- 5 años) similar a la de un caso
- Diagnóstico reciente de su enfermedad actual
- Estancia previa en el hospital superior a 3 días
- No tener criterios de exclusión.

Se consultó la historia clínica para comprobar estas condiciones y se solicitó la aceptación del paciente a participar. Si ésta era denegada se anotó el motivo y las siguientes variables:

Fecha

Edad y sexo

Servicio y diagnóstico de ingreso

Se reemplazó con el siguiente paciente, por orden numérico, que cumpliera las condiciones de selección. En la práctica determinados servicios clínicos, como cardiología, no proporcionaron controles al estudio al estar la mayoría de sus pacientes participando en ensayos clínicos incompatibles con su participación simultánea en más de un estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de cáncer colorectal o adenomas
- Pacientes procedentes de los servicios que, por ser de referencia, acogían pacientes de un ámbito territorial más amplio que el de los pacientes con cáncer colorectal, como la unidad de transplantes.
- Pacientes que, por sus características, pudieran dificultar la realización de la entrevista o condicionarán una mala calidad en la información recogida:
 - Pacientes ingresados en unidades de medicina intensiva
 - Pacientes ingresados en unidades de curas paliativas
 - Pacientes con alteraciones psiquiátricas graves
 - Pacientes con retraso mental o deterioro cognitivo
 - Enfermedades neurológicas degenerativas
 - Enfermedad cerebrovascular aguda
 - Tumores avanzados o con metástasis cerebrales
 - Traumatismos craneales

Para permitir la realización de la entrevista durante la estancia del paciente, se requirió que éstos fuesen hospitalizados al menos durante 3 días, por lo que se excluyeron pacientes procedentes de consultas externas o del servicio de urgencias.

Caracterización de los controles

Para la caracterización de los controles se recogió y sistematizó información sobre el servicio de procedencia y sobre su diagnóstico de ingreso.

Entrevista epidemiológica

Las entrevistas fueron realizadas por una persona entrenada. Tanto los casos como los controles estaban en condiciones físicas y mentales adecuadas para escuchar y contestar correctamente la entrevista, y consintieron expresamente a participar en el estudio antes de iniciarla. Se intentó que los casos fueran entrevistados a ser posible antes de ser sometidos a la intervención quirúrgica, o bien en un momento en que el paciente tuviera un estado físico y psíquico aceptable. Se realizó una entrevista estandarizada mediante un cuestionario informatizado con apartados especializados:

Aspectos demográficos y socioeconómicos

Se recogieron la edad y el sexo de los sujetos, su actividad profesional, procedencia geográfica y nivel cultural y social

Datos antropométricos

Además de la entrevista epidemiológica se recogieron datos antropométricos del paciente (peso, talla) y se interrogó sobre cambios de peso corporal en los últimos años.

Antecedentes personales y familiares

Se recogieron antecedentes familiares de tumores y otras patologías

Se recogieron datos personales sobre descendencia, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), grado de actividad física, hábitos alimentarios y deposicionales, así como sobre antecedentes patológicos tumorales, digestivos (colecistectomía, ulcus y pólipos intestinales), antecedentes cardiovasculares (hipertensión arterial) y metabólicos (dislipemia, diabetes y obesidad). En el caso de las mujeres, se recogieron datos sobre utilización de contraceptivos, embarazos, menopausia y utilización de terapia sustitutiva hormonal.

Historia dietética y métodos de elaboración de los alimentos

La historia dietética consistió en un ejercicio de memoria para recoger los alimentos que el paciente consumía de manera habitual antes de desarrollar la enfermedad. Para facilitar el recuerdo se centró la entrevista en el año anterior al inicio de los posibles síntomas y se elaboró un menú típico. La entrevista se orientó por comidas, y dentro de éstas, se intentó determinar en cada plato los alimentos habitualmente consumidos (con la ayuda de listas). De cada alimento se preguntó por la frecuencia (diaria, semanal o mensual), la estacionalidad (épocas del año en que se consumía) y el tamaño de la porción (con la ayuda de un álbum de fotos). En el caso de las recetas (ensaladas, paella, cocidos...), se intentó definir la composición habitual de las mismas. También se preguntó por patrones irregulares en el consumo (comidas fuera de casa...).

Para esta historia dietética se empleó el mismo cuestionario utilizado en el estudio multicéntrico europeo EPIC. Este cuestionario ya está validado y con él se han entrevistado unas 50.000 personas en España (78) (77). Consiste en un interrogatorio de la frecuencia alimentaria y se dispone de una lista de unos 650 alimentos posibles. Para evaluar la ingesta de alcohol y alimentos de interés especial como los aceites o la sal se realizan una serie de preguntas específicas. Al final del cuestionario se realizan una serie de controles de consistencia (estimación de la ingesta energética diaria, falta de alimentos habituales como el pan en algunos platos...) para valorar la calidad de la información recogida. Las respuestas a la entrevista se introdujeron en el mismo momento en un ordenador portátil por el entrevistador. Un programa

desarrollado específicamente permitió facilitar la recogida de datos sin la necesidad de la posterior manipulación. Los resultados in extenso de estas evaluaciones han sido objeto de un estudio más detallado por parte de otros investigadores; en el presente estudio solo se refieren los resultados principales, expresados en forma de la proporción de calorías de la dieta proporcionadas por cada uno de los componentes principales en forma de terciles inferior, medio y alto.

Estudio de las exposiciones farmacológicas

Consumo de fármacos

Como parte de la entrevista se realizó la anamnesis farmacológica mediante preguntas abiertas sobre el uso actual o previo, en cualquier momento de la vida, de medicaciones crónicas. También se realizó un interrogatorio dirigido mediante preguntas sobre una lista de 20 síntomas y enfermedades comunes. No se utilizó ninguna lista con nombres de fármacos o medicamentos. Se solicitó a los pacientes que refirieran solamente aquellas exposiciones de 6 o más meses de duración, consideradas de cara al estudio como exposiciones crónicas. Para cuantificar la exposición se solicitó al paciente su edad al inicio del tratamiento y al final del mismo, y posteriormente se calculó la duración de la exposición a partir de estas edades. Se preguntó también sobre la dosis y la regularidad de uso de cada una de las medicaciones referidas.

Codificación

La información referida por los pacientes fue codificada de acuerdo con la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Classification), según la modificación de la misma empleada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas correspondiente al año 1998, año de cierre de la recogida de datos experimentales.

De forma análoga a la clasificación ATC, la clasificación empleada considera 5 niveles de detalle, que en general son los siguientes:

- 1: grupo anatómico,
- 2: grupo terapéutico principal,
- 3: subgrupo terapéutico,
- 4: grupo químico/terapéutico,
- 5: subgrupo químico

El código se refleja en una clave alfanumérica de 6 caracteres; una letra, dos cifras, una letra, una cifra y otra letra. La primera letra del código se corresponde con el sistema u órgano sobre el cual el fármaco actúa. Los dos dígitos siguientes se refieren al grupo terapéutico principal, la letra siguiente al subgrupo, el siguiente número al grupo químico/terapéutico y por último, una última letra que se corresponde al subgrupo químico. No obstante, se pueden dar ciertos grados de variación en el grado de detalle empleado en algunos grupos anatómicos.

La ventaja de emplear esta clasificación radica en su carácter oficial, de modo que a cada especialidad terapéutica comercializada en España durante el periodo estudiado se le corresponde un código en esta clasificación, hecho que minimiza las dificultades de identificación y clasificación de las especialidades referidas por los pacientes. En caso de que determinadas especialidades no estuvieran reflejadas en el mencionado catálogo por su antigüedad, se consultaron ediciones previas del mismo catálogo.

Obtención de muestras biológicas

Muestras de sangre para determinación de polimorfismos genéticos

Previo consentimiento del paciente, se obtuvo una muestra de sangre tanto de los casos como de los controles para la determinación de polimorfismos genéticos.

Tejido tumoral y mucosa sana

Las muestras se obtuvieron fundamentalmente en el quirófano, a partir de las piezas quirúrgicas resecadas. El material fue procesado en el servicio de anatomía patológica, donde el patólogo encargado seleccionó siempre que fuera factible las porciones a incluir en el *Banco de Tumores de Colon*, de manera que contuvieran tejido tumoral, adenomas y tejido metastásico (de existir) así como tejido sano tomado a distancia. Para ello se siguió un protocolo estandarizado de evaluación de las piezas. Otro protocolo del Banco de Tumores detalló las características de la manipulación y conservación necesarias para ser aptas para su almacenamiento en el banco.

Determinación de alteraciones genéticas

Todos los procedimientos de determinación de alteraciones genéticas en los tumores fueron llevados a cabo en el Laboratori de Recerca Traslacional del Institut Català d'Oncologia y han sido motivo de un estudio específico. Algunos resultados de dicho estudio se han incorporado al presente trabajo con la finalidad de explorar las posibles interacciones entre las exposiciones medicamentosas y las alteraciones genéticas tumorales.

Se obtuvieron tejido tumoral fresco y muestras de mucosa colónica normal a partir de piezas quirúrgicas. Se detectaron y caracterizaron mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) y SSPC (Single Strand Conformation Polymorphism) mutaciones en los codones 12 y 13 del gen K-ras. Las mutaciones del ácido aspártico en los codones 12 y 13 se confirmaron mediante la introducción artificial de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ([352](#)).

De forma similar, se analizaron mediante PCR y SSCP los exones 4-9 de p53 , confirmándolos mediante secuenciación en caso necesario. La expresión de la proteína p53 se determinó mediante inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos comercializados (ab-6 Pantropic, Oncogene). La inestabilidad en microsatélites se determinó por análisis de 5 secuencias de microsatélites ([122](#)).

Interpretación de los resultados y sus interacciones con otros factores

Considerando los dos posibles tipos de procesos de carcinogénesis descritos por Redston en base a los mecanismos moleculares que condicionan el desarrollo del tumor (291), se distinguen dos grandes grupos de tumores:

- Aquellos con activación de oncogenes, como *k-ras* o el APC, e inactivación de genes supresores de tumores, como el activador de la transcripción de la proteína p53 o el DCC, favorecidas ambas por la presencia de polimorfismos en otros genes, y de presentación clínica preferentemente distal (colon izquierdo y recto) y más agresiva. Este tipo sería el más frecuente.
- Aquellos con inestabilidad en microsatélites (RER +), que tendrían alteración de los genes reparadores de errores en el emparejamiento de bases del ADN (MMR), de presentación clínica con predominio en el colon derecho, mayor tamaño y más rápida evolución, propios de los cánceres hereditarios no polipósicos y también de formas esporádicas en las que los genes MMR estarían silenciados probablemente por metilación de la región promotora de estos genes.

La posible fisiopatología de las asociaciones de incremento o disminución del riesgo para los distintos factores estudiados se discuten en base a la presencia en los tumores de uno u otro patrón de alteraciones genéticas.

Determinación de polimorfismos del isoenzima COX-2

Las determinaciones de los polimorfismos se llevaron a cabo por el Genome Analysis Group de la International Agency for Research on Cancer en Lyon, como parte de un estudio específico que ha sido motivo de publicación (61). A partir de las muestras de sangre periférica, se extrajo el DNA mediante un método estandarizado extracción con fenol/cloroformo. Las muestras de sangre procedentes de los casos y de los controles fueron aleatorizadas y analizadas conjuntamente, de modo que se analizaran simultáneamente un número igual de casos y de controles, para más de 10 polimorfismos de la enzima COX2.

Los resultados de dicho estudio se han incorporado al presente trabajo con la finalidad de explorar las posibles interacciones entre las exposiciones a antiinflamatorios no esteroides y los polimorfismos de la COX2.

Informatización de los diferentes protocolos

La información recogida en las entrevistas, así como los datos del tumor procedentes de determinaciones de laboratorio, se centralizaron en una base de datos relacionada con el Registro de Tumores del Hospital. Cada caso, identificado por una clave única, reunió diversos registros que especificaron los siguientes tipos de datos:

- Clínicos:
 - Filiación
 - Antecedentes clínicos y fisiológicos
 - Características tumorales
 - Tratamientos
- Epidemiológicos:
 - Cuestionario dietético
 - Factores de riesgo
- Farmacológicos:
 - Especialidades utilizadas
 - Indicación
 - Edad al inicio y al final de la exposición
 - Dosis (si disponible).
 - Regularidad de uso
- Laboratorio:
 - Alteraciones genéticas de los tumores
 - Polimorfismos de la COX-2

La informatización de los datos siguió dos procedimientos estandarizados. Los datos clínicos y de laboratorio se registraron en unos formularios en papel diseñados para tal fin, que se transcribieron a la base de datos mediante doble entrada con control de errores, siguiendo normas de buenas prácticas clínicas

y de laboratorio. Se guardaron archivados los originales de las hojas de recogida de datos y los cuestionarios para cualquier consulta posterior. Como control de calidad adicional, se contrastó por un observador independiente la información recogida en los formularios con la historia clínica y los cuadernos de laboratorio en un 10% de los casos. En caso de detectar anomalías en los datos con una frecuencia inusual se previó ampliar esta revisión a un mayor número de casos.

Para la entrevista epidemiológica se empleó un programa de ordenador que permitió introducir los datos directamente según el protocolo. La introducción directa de las entrevistas en un soporte electrónico evita los errores de transcripción al grabar los datos a partir de papel. Por otra parte, este programa realizó controles de calidad de los datos introducidos para evitar la introducción de datos incoherentes o valores inconsistentes, reduciendo así la probabilidad de errores. Las bases de datos generadas se almacenaron en varias copias de seguridad. Cualquier modificación posterior a la base de datos considerada como definitiva fue documentada conforme a las normas de buenas prácticas clínicas.

Análisis de los datos

Para el análisis de las características generales de la población se empleó el programa SPSS versión 9.5.1. Para el análisis de los riesgos ajustados datos se empleó el programa estadístico SPlus.

Caracterización de la población estudiada

Se describieron las principales características demográficas de la población en estudio. Se describieron asimismo las características de la enfermedad que cualificó a los casos y la procedencia y diagnósticos de ingreso de los controles.

Se analizó la similitud de los casos y los controles en cuanto a sus características demográficas, antecedentes personales, familiares y patológicos, hábitos tóxicos, dietéticos y de actividad física.

Utilización de medicamentos

La descripción inicial de la utilización de fármacos se realizó jerárquicamente, empleando los diversos niveles de los códigos de la clasificación ATC modificada, y generando tablas de contingencia de 2 x 2 (caso-control x exposición-no exposición) con su estimación de riesgos ajustada por edad y sexo.

Debido a la naturaleza exploratoria del estudio, no se incluyeron p valores para los estimadores de OR, limitándose la descripción a la inclusión de la proporciones y la razón de ventajas junto con su intervalo de confianza al 95% (297)

A partir de los resultados de esta exploración, se identificaron aquellos códigos cuyos intervalos de confianza del 95% no incluían la unidad, así como aquellos códigos con estimador de OR inferior a 1 y con intervalos de confianza cuyo límite superior fuese menor de 1,2, así como aquellos con estimadores superiores a 1 cuyo límite inferior para el intervalo de confianza del 95% fuese mayor de 0,8, para su estudio detallado.

Selección de grupos terapéuticos

Se planificó inicialmente el estudio de dos grupos terapéuticos específicos, los analgésicos no narcóticos y antiinflamatorios, y las hormonas sexuales, puesto que diversos estudios habían descrito con anterioridad asociaciones entre el consumo crónico de estos tipos de fármacos y el riesgo de cáncer colorrectal (ver introducción, sección “Antiinflamatorios no esteroides” y “Tratamiento hormonal sustitutivo”).

Adicionalmente a estos dos grupos terapéuticos, se previó la selección de otros grupos terapéuticos para su estudio en detalle, a definir en función del interés de los resultados observados en la exploración inicial de riesgos asociados a la medicación. Se valoró la plausibilidad e intensidad de las asociaciones observadas, así como la prevalencia de uso de los fármacos en la muestra estudiada.

Tras la exploración inicial de los datos se identificaron cinco tipos de fármacos de especial interés para el análisis: los laxantes, los antidiabéticos, los preparados de hierro, los fármacos cardiovasculares, los fármacos genitourinarios y los hipouricemiantes.

Para su tratamiento estadístico se definieron una serie de categorías basadas en la clasificación anteriormente comentada:

Laxantes

Se estudiaron aquellos fármacos incluidos en el código A06, desglosados en los subgrupos correspondientes:

Tabla 33. Códigos estudiados en el grupo laxantes

A06	Laxantes
A06A1A	Laxantes emolientes y lubricantes
A06A2A	Laxantes estimulantes
A06A3A	Laxantes incrementadores del bolo intestinal
A06A4A	Laxantes por vía rectal
A06A5A	Laxantes salinos
A06A6A	Otros laxantes solos por vía oral
A06A6B	Combinaciones de laxantes

Se previó asimismo la realización de un análisis para evaluar la relación entre el uso de laxantes y la referencia de hábitos deposicionales irregulares y el consumo de fibra, con objeto de evaluar la posible interrelación entre estos factores.

Antidiabéticos

Se incluyeron todos los fármacos comprendidos en el código ATC de nivel 3 "A10" (antidiabéticos). Se distinguieron la insulina (A10A) de los hipoglucemiantes orales (A10B1A (sulfonilureas), A10B1B (biguanidas) y A10B1C (inhibidores de la absorción oral de glúcidos), y se evaluó diferencialmente la exposición única a insulina de la exposición a hipoglucemiantes orales, solos o asociados a insulina.

Tabla 34. Códigos estudiados en el grupo antidiabéticos

A10	Antidiabéticos
A10A	Hipoglucemiantes hormonales: insulinas
A10B	Antidiabéticos orales
A10B1A	Antidiabéticos orales: sulfonilureas
A10B1B	Antidiabéticos orales: biguanidas
A10B1C	Antidiabéticos orales: inhibidores absorción oral de glúcidos

Se previó asimismo la realización de un análisis de sensibilidad de los riesgos, restringiendo las comparaciones al subgrupo de pacientes que refirió el diagnóstico de diabetes mellitus en la entrevista epidemiológica, con objeto de evaluar la posible influencia de un sesgo de selección en los resultados observados.

Preparados de hierro

Se incluyeron todos los fármacos comprendidos en el código ATC de nivel 4 “B03A” (preparados de hierro). Se intentó distinguir la sal de hierro empleada, si bien en una buena parte de las exposiciones se refirió de forma genérica la utilización de “hierro”, sin proporcionar un nombre de especialidad.

Tabla 35. Códigos estudiados en el grupo preparados de hierro

B03A	Preparados de hierro
B03A1A	Preparados de hierro

Se hizo especial énfasis en la duración de la exposición para evitar sesgos de selección debidos al tratamiento sintomático de pérdidas digestivas crónicas de sangre secundarias al propio tumor. Se previó asimismo un análisis de la relación entre la ingesta dietética de hierro y los suplementos de hierro, para valorar la posible interrelación entre ambos factores.

Fármacos cardiovasculares

Se estudiaron aquellos fármacos incluidos en el código C. Para simplificar su estudio se realizó una clasificación adicional en la que se creó una categoría de antihipertensivos que agrupó los pacientes tratados con fármacos incluidos en

los códigos su estudio, priorizando el análisis para los subgrupos de mayor incidencia en la población estudiada:

Tabla 36. Códigos estudiados en el grupo de fármacos cardiovasculares

C	Aparato cardiovascular
C01	Cardioterapia
C01A	Cardiotónicos
C01B	Antiarrítmicos
C01C	Analépticos respiratorios
C01D	Antianginosos
C01D1A	Vasodilatadores coronarios
C01D2A	Antagonistas del calcio
C01D3	Nitratos, solos o asociados
C01E	Otros productos para cardioterapia
C02	Antihipertensivos
C02B4	Inhibidores del sistema renina-angiotensina
C02B4A	Inhibidores de la angiotensina-convertasa
C02B4B	Bloqueantes de receptores de angiotensina
C02B5A	Alfabloqueantes
C02C	Asociaciones de hipotensores
C02D	Asociaciones de antihipertensivos salvo con diuréticos
C03	diuréticos
C04	Vasodilatadores cerebrales y periféricos
C05	Antihemorroidales y antivaricosos
C06	Otros productos cardiovasculares
C07	Betabloqueantes

Para simplificar el estudio de esta categoría se realizó una clasificación adicional en la que se creó una nueva categoría de antihipertensivos que agrupó los pacientes tratados con fármacos incluidos en los códigos C01D2A, C02, C03 y C07.

Tabla 37. Códigos estudiados en el grupo de antihipertensivos

	Categoría de antihipertensivos
C01D2A	Antagonistas del calcio
C03	diuréticos
C07	Betabloqueantes
C02B5A	Alfabloqueantes
C02B4, C02B4A y C02B4B	Inhibidores del sistema renina-angiotensina
C02, C02C y C02D	Otros antihipertensivos

Terapia genitourinaria:

Se identificaron todas aquellas medicaciones comprendidas en el código de nivel 1 G. Dentro de esta categoría se focalizó el estudio en los fármacos incluidos en el grupo G03 (terapia hormonal) para su estudio exclusivamente en la población femenina del estudio, ya prevista *a priori*, y los fármacos incluidos en el código G04B (medicamentos urológicos incluyendo antiespasmódicos) para su estudio exclusivamente en varones, como uno de los 5 grupos adicionales seleccionados para su estudio.

Tabla 38. Códigos estudiados en el grupo de terapia genitourinaria

	Población estudiada	
G		Terapia genitourinaria
G03	Mujeres	Hormonas sexuales
G04B	Varones	Medicamentos urológicos incluyendo antiespasmódicos

Analgésicos y antiinflamatorios:

Se identificaron todas aquellas medicaciones comprendidas en los siguientes grupos terapéuticos que incluían al menos un producto analgésico y/ o antiinflamatorio en su composición, agrupándose a su vez en aquellas con ácido acetilsalicílico, paracetamol, pirazonas u otros antiinflamatorios no esteroídicos en su composición, tal como se indica en la tabla 2:

Tabla 39. Códigos estudiados en el grupo de analgésicos/antiinflamatorios

Cualquier analgésico/ antiinflamatorio	B01 Agentes antitrombóticos	N02 Analgésicos no narcóticos	M Aparato locomotor	R05 Antigripales y antitusígenos
Aspirina: Aquellas medicaciones que contienen ácido acetilsalicílico en los grupos:	B01B1A Inhibidores de la agregación plaquetar	N02B1A Salicilatos N02B2A Asociación de salicilatos con paracetamol N02B2B Combinaciones con codeína	M03B2A Asociación de miorrelajantes con otras sustancias	R05A1A Asociaciones antigripales con analgésicos
Paracetamol: Medicaciones que contienen paracetamol en los grupos:		N02B1B Paracetamol N02B2A asociación de salicilatos con paracetamol N02B2B Asociaciones con codeína N02B2C Otras asociaciones de analgésicos N02C1A Tratamientos para la fase aguda de la migraña	M03B2A Asociación de miorrelajantes con otras sustancias	R05A1A Asociaciones antigripales con analgésicos
Pirazonas: Medicaciones que contienen propifenazona, fenazona o metamizol en los grupos:		N02B1C Pirazonas N02B2B Asociaciones con codeína N02B2C Otras asociaciones de analgésicos N02C1A Tratamientos para la fase aguda de la migraña	M03B2A Asociación de miorrelajantes con otras sustancias	
Otros AINEs*			M01A1A Antiinflamatorios no esteroídicos, solos	

Hipouricemiantes

En este caso la medicación considerada correspondió a todos los medicamentos incluidos en el código M04A2A (correctores de la hiperuricemia), correspondientes exclusivamente a alopurinol.

Se realizó un estudio adicional para evaluar los datos de consumo de hipouricemiantes en 5 áreas básicas de salud comprendidas en el área de influencia del Hospital de Bellvitge, con objeto de valorar si existía un sesgo de selección entre los controles que hubiese condicionado una infrarepresentación de los pacientes con hiperuricemia que motivase las asociaciones observadas.

Análisis de los grupos terapéuticos seleccionados

Para cada uno de los grupos de fármacos seleccionados se estudiaron:

La exposición al grupo y a los subgrupos aplicables dentro de la categoría, y sus riesgos asociados.

Las características de la exposición: número de medicamentos de la categoría por sujeto expuesto, edad de los individuos e indicación de los medicamentos estudiados.

La regularidad de la exposición al grupo terapéutico concernido

Se estudió el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años) así como su cronología respecto al momento del diagnóstico (exposición durante los 5 años previos o más remota y efecto de la exposición continuada hasta la actualidad o discontinuada).

Cuando el número de controles expuestos a un principio activo fue superior a 5, se realizaron también análisis por principio activo.

Se estudió la influencia de la localización del tumor (recto, colon izquierdo o derecho) sobre la asociación de riesgo con el grupo farmacológico.

Se estudió la influencia del estadio del tumor en el momento del diagnóstico (inicial (Dukes "A" y "B"), intermedio (Dukes "C") o avanzado (Dukes "D") sobre la asociación de riesgo con el grupo farmacológico.

La influencia del genotipo del tumor (p53, *k-ras* y RER salvajes o mutados) sobre la asociación de riesgo con el grupo farmacológico.

Pruebas estadísticas utilizadas

Para estos análisis se emplearon métodos multivariantes basados en modelos de regresión logística, en los que las variables dependientes a estudiar fueron de tipo binario (tener o no una exposición farmacológica determinada). Se analizaron las interacciones entre los diferentes factores incluidos en los modelos.

Las medidas cuantitativas de exposición, como los años de exposición a la medicación, se categorizaron, calculándose los Odds Ratios (OR) y sus intervalos de confianza del 95% para cada grupo. Se hicieron pruebas de linealidad para los OR utilizando la variable categorizada como cuantitativa. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para los OR.

De forma similar, para evaluar la hipótesis de asociación entre factores de riesgo y polimorfismos genéticos de la COX-2 se utilizaron métodos multivariantes basados en análisis de regresión logística. Cuando los casos se subdividieron en grupos se aplicó regresión logística politómica, comparando cada grupo de casos con el grupo entero de controles. Se prestó especial atención a explorar las interacciones entre exposiciones y genotipo. Esto se contrastó añadiendo un término resultante del producto de las dos variables (exposición y genotipo) al modelo que mostraba los mayores efectos. Para aumentar el poder estadístico en variantes poco frecuentes, los homocigotos raros se combinaron con heterocigotos, ya que sus estimadores de riesgo fueron similares aunque menos precisos que la combinación de ambos.

Todos los análisis fueron ajustados por edad y sexo.

Puesto que la mayoría de los análisis han sido de naturaleza exploratoria, en búsqueda de asociaciones desconocidas, no se hicieron ajustes por multiplicidad ([297](#)).

Consideraciones de tamaño de la muestra y poder estadístico

Cada año se diagnostican alrededor de 250 nuevos casos de cáncer colorectal en la CSUB según los datos del Registro Hospitalario de Tumores. El 80% de

estos pacientes son tratados por el Servicio de Cirugía, por lo que podrían cumplir todos los criterios para ser incluidos en este estudio. En la práctica era de esperar una proporción importante de pérdidas, pues además del 20% de pacientes no operables, un 20-30% adicional ingresa por el servicio de urgencias y es intervenido inmediatamente, escapando de los circuitos habituales de cirugía programada y con pocas posibilidades de obtener material biológico útil para el banco de tumores. Por tanto, se calculó que cada año podrían incluirse en el banco de tumores unos 130 casos y podrían realizarse entrevistas epidemiológicas a 200 pacientes. Durante los tres años de proyecto se acumularían unos 600 casos, 400 de ellos con material biológico.

Se calculó que este tamaño de muestra permitiría detectar riesgos relativos superiores a 2 con un poder estadístico del 90% incluso para aquellos con anomalías que aparezcan con una frecuencia del orden del 20% si se analizasen todos los casos. Sin embargo, puesto que la magnitud de las asociaciones esperadas era *a priori* mucho mayor (riesgos relativos superiores a 4) y la mayoría de las alteraciones que se pretendía estudiar aparecen en los tumores colorrectales con una frecuencia superior al 20%, como es el caso del k-ras, que aparece en un 40% o p53 con un 70%, se consideró que no sería necesario analizar todos los especímenes para detectar asociaciones importantes.

Límites del estudio

Todos los estudios epidemiológicos están limitados en cuanto al establecimiento definitivo de las relaciones de causalidad. El diseño de casos y controles está sujeto a posibles sesgos de selección y de información que pueden invalidar las conclusiones. Las asociaciones observadas aportan información que siempre debe corroborarse con otros estudios y es la observación repetida de resultados consistentes lo que sustenta la evidencia. En este proyecto se ha procurado ser riguroso en la aplicación de los estándares de investigación epidemiológica para evitar estos sesgos.

Resultados

Población estudiada

La recogida de los datos del estudio se realizó entre enero de 1996 y diciembre de 1998. Durante este periodo se incluyeron un total de 436 casos y un total de 416 controles. Se estudiaron un total de 852 sujetos.

Tabla 40. Población estudiada

	Controles N = 416		Casos N = 436		Diferencia (IC95%)
	N	%	N	%	
Sexo (varones)	215	51,7	261	59,9	8,2% (1,5% a 14,8%)
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	64,97	12,50	66,21	11,71	1,3 (-0,33 a 2,93)

Características de los casos

Durante el periodo del estudio se identificaron 523 casos con un primer diagnóstico de CCR, de los cuales se confirmaron por anatomía patológica y se entrevistaron 436 casos. De los casos identificados, 11 rehusaron participar (2.1%) y 76 (14,5%) no se entrevistaron porque tenían alteradas las capacidades mentales, tenían un mal estado general, fueron dados de alta y no fue posible contactar con ellos o bien fallecieron antes de la entrevista. De los 436 casos entrevistados, 261 fueron varones y 175 mujeres, con una media de edad (DE) de 66,40 (10,82) y 65,94 (12,94) años, respectivamente, similar para ambos sexos.

La localización del cáncer más frecuente fue la rectal, seguida de la afectación de colon izquierdo y finalmente de colon derecho. La mayoría de los casos se presentaron en estadíos avanzados o intermedios de la enfermedad. En la tabla se resumen las principales características de los tumores diagnosticados.

Tabla 41. Características clínicas de los tumores.

	N	%
Localización del tumor		
Recto	162	37,16
Colon izquierdo	154	35,32
Colon derecho	120	27,52
Total	436	100,00
Estadío clínico (Dukes)		
A	28	6,54
B1	36	8,41
B2	129	30,14
C1	11	2,57
C2	139	32,48
D	85	19,86
Total	428*	100,00

*Datos sobre el estadiaje ausentes para 8 casos

De los 436 casos se dispuso de una muestra de tumor para la detección de alteraciones genéticas en 419 casos. Los resultados se resumen en la tabla

Tabla 42. Genotipaje de los tumores

Muestra disponible	Sí		No		Total			
	N	%	N	%	N	%		
	419	96,10	17	3,90	436	100		
Genotipo tumoral	Realizado		Salvaje		Mutado		No realizado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
k-ras	393	93,79	241	61,32	152	38,68	43	10,26
p53 (IHC)	215	51,31	50	23,26	165	76,74	221	52,74
	Realizado		Negativo		Positivo		No realizado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
RER	388	92,60	360	92,78	28	7,22	48	11,46

Se realizaron determinaciones para detectar la mutación *k-ras* y la inestabilidad de microsatélites en aproximadamente un 90% de las muestras; la sobreexpresión de la proteína p53 se realizó en aproximadamente la mitad de los casos estudiados. El 77% de las determinaciones para p53 y el 39% de las determinaciones para *k-ras* mostraron el genotipo mutado. En un 7% de los casos estudiados fue evidente la inestabilidad de microsatélites (RER).

Controles

Durante el periodo del estudio se seleccionaron 470 controles entre los pacientes que ingresaron en el hospital durante el mismo periodo que los casos, y cuyo motivo de ingreso fue un primer diagnóstico conforme a los criterios de selección del estudio. Rehusaron participar 32 individuos (6,8%), y otros 22 individuos (4.7%) no se entrevistó por tener alteradas las capacidades mentales o porque su estado general era malo. Finalmente se incluyeron en el estudio y se entrevistaron 416 controles, 201 mujeres y 215 varones, con una media de edad de 65,38 (13,05) y 64,59 (12,00) años, respectivamente, similar para ambos sexos. Las procedencias de los controles fueron principalmente los servicios de Traumatología y Cirugía General.

Tabla 43. Procedencia de los controles.

Especialidad	Pacientes quirúrgicos		Pacientes médicos		Total acumulado	
	N	%	N	%	N	%
Traumatología	77	18,51			77	18,51
Cirugía abdominal	76	18,27			153	36,78
Urología	63	15,14			216	51,92
Digestivo			43	10,34	259	62,26
Medicina interna			32	7,69	291	69,95
Neumología			32	7,69	323	77,64
Cirugía biliar	30	7,21			353	84,85
Ginecología	17	4,09			370	88,94
Cirugía vascular	16	3,85			386	92,79
Otras cirugías	8	1,92			394	94,71
Cirugía plástica	7	1,68			401	96,39
Infecciosas			7	1,68	408	98,07
Cardiología			6	1,44	414	99,51
Neurología			2	0,48	416	99,99
Total	294	70,67	122	29,33		

Los diagnósticos de ingreso, por orden de frecuencia, se muestran en la tabla:

Tabla 44. Diagnóstico de ingreso de los controles (frecuencia $\geq 1\%$).

Dx agrupado	N	%	% acumulado
Fractura ósea	41	9,86	9,86
Colecistitis	28	6,73	16,59
Herniorrafia	28	6,73	23,32
Pancreatitis	25	6,01	29,33
Infección urinaria	17	4,09	33,41
Hemorragia digestiva	11	2,64	36,06
Cirugía rectal	10	2,40	38,46
Litiasis renal	10	2,40	40,87
Artrosis	9	2,16	43,03
Ingreso para diagnóstico	9	2,16	45,19
Miomas	9	2,16	47,36
Neumonía	9	2,16	49,52
Abdomen agudo	8	1,92	51,44
Artritis	8	1,92	53,37
Cirugía gastroduodenal	8	1,92	55,29
Ulceración cutánea	8	1,92	57,21
Apendicitis	7	1,68	58,89
Cirugía rodilla	7	1,68	60,58
Cirugía vesical	7	1,68	62,26
Derrame pleural	7	1,68	63,94
Hipertrofia prostática	7	1,68	65,63
Nefrectomía	7	1,68	67,31
Cirugía colon	6	1,44	68,75
Peritonitis	6	1,44	70,19
Cirugía cutánea	5	1,20	71,39
Hematuria	5	1,20	72,60
Hemoptisis	5	1,20	73,80
Lesión vertebral	5	1,20	75,00
Obstrucción ureteral	5	1,20	76,20
Sd febril	5	1,20	77,40
Tromboembolismo pulmonar	5	1,20	78,61
Anemia	4	0,96	79,57
Cirugía cadera	4	0,96	80,53
Neoplasia abdominal	4	0,96	81,49
Neoplasia ginecológica	4	0,96	82,45

El resto de diagnósticos de ingreso tuvieron menor frecuencia (10 diagnósticos con frecuencia de 0,7% de los casos (3 pacientes): ascitis, accidente vascular cerebral, cirugía genital masculina, cirugía no especificada, gastroenteritis, hepatopatía, insuficiencia cardiaca, prolapso uterino, trombosis venosa y ulcus péptico; 12 diagnósticos con frecuencia de 2 casos (0,5%): arritmia, complicación de neumopatía crónica, celulitis cutánea, colitis ulcerosa, fascitis, fístula urinaria, infección posquirúrgica, isquemia de extremidades inferiores, neoplasia vertebral, sarcoma, septicemia y tumor máxilofacial; y 19 diagnósticos con un único caso cada diagnóstico (0,2%): absceso axilar, absceso renal, artritis séptica, cardiopatía, cirugía hombro, cirugía pie, hepatectomía, hepatitis, linfoma, miastenia, neoplasia biliar, neoplasia de mama, prótesis de extremidad inferior, ovario poliquístico, psoriasis, púrpura trombopénica, tuberculosis, tumor axilar y varices).

Características generales de la población en estudio

Hubo un predominio del sexo masculino entre los casos, a pesar del diseño apareado en frecuencia. La edad fue algo mayor entre los casos que entre los controles, especialmente para el percentil 75 de edad comprendido entre 67 y 74 años. La mayoría de sujetos estudiados (68,5%) eran emigrantes nacidos en otras comunidades autónomas, especialmente Andalucía y Extremadura, que llevaban más de 30 años residiendo en Catalunya. No hubo diferencias en estas categorías demográficas, ni tampoco en el grado de escolarización referido por los sujetos.

Tabla 45. Características de la población (1. Datos Demográficos)

	Controles (N = 416)		Casos (N = 436)		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varón	215	51,68	261	59,86	1,00	-
Mujer	201	48,32	175	40,14	0,72	0,55 a 0,95
Edad						
[23,0,58,0]	112	26,92	98	22,48	1,00	-
[58,0,67,0]	111	26,68	104	23,85	1,07	0,73 a 1,56
[67,0,74,2]	73	17,55	106	24,31	1,64	1,10 a 2,46
[74,2,92,0]	120	28,85	128	29,36	1,23	0,85 a 1,78
Comunidad de nacimiento						
Catalunya	134	32,21	134	30,73	1,00	-
Andalucía/ Extremadura	146	35,10	167	38,3	1,20	0,86 a 1,68
Otras	136	32,69	135	30,96	1,03	0,74 a 1,46
Años viviendo en Catalunya						
<=30	82	19,71	93	21,33	1,00	-
30-40	119	28,61	132	30,28	0,97	0,66 a 1,44
40-60	114	27,40	99	22,71	0,72	0,48 a 1,09
>60	101	24,28	112	25,69	0,84	0,55 a 1,28
Años de estudios						
0	144	34,62	140	32,11	1,00	-
1 - 7	125	30,05	146	33,49	1,14	0,81 a 1,60
>7	147	35,34	150	34,4	1,10	0,78 a 1,55

El índice de masa corporal fue algo mayor en los controles, y en general en las mujeres, tanto en los casos como en los controles (media (DE) 26,3 (4,5) y 27,7 (5,3) para varones y mujeres en los controles; 25,6 (3,8) y 26,6 (4,7) en los casos, respectivamente); la proporción de controles con un índice de masa corporal superior a 30 fue mayor que la de los casos. Los índices de masa corporal calculados en base a tallas y pesos hace 10 y 20 años referidos por los pacientes no mostraron esta tendencia a un mayor peso de los controles, sino una tendencia a mayor IMC entre los casos, sugiriendo un efecto de la enfermedad actual en las diferencias observadas.

Entre las mujeres del grupo de control se observó una mayor paridad que entre los casos; no hubo diferencias en la proporción de mujeres menopáusicas ni en la edad de inicio de la menopausia.

Tabla 46. Características de la población (2.Hábitos fisiológicos)

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
IMC actual						
1er cuartil (16 a <23,7)	92	22,1	122	28,0	1,00	-
2º cuartil (23,7 a <25,9)	107	25,7	108	24,8	0,72	0,49 a 1,06
3er cuartil (25,9 a 29)	101	23,4	110	25,2	0,81	0,55 a 1,19
4º cuartil (29 a 52,2)	116	27,9	96	22,0	0,62	0,42 a 0,92
IMC hace 10 años						
1er cuartil (13,8 a <24,1)	109	26,2	105	24,1	1,00	-
2º cuartil (24,1 a <26,3)	107	25,7	105	24,1	0,96	0,65 a 1,40
3er cuartil (26,3 a 29,3)	101	24,3	112	25,7	1,11	0,76 a 1,63
4º cuartil (29,3 a 62,4)	99	23,8	114	26,1	1,14	0,78 a 1,69
IMC hace 20 años						
1er cuartil (14,7 a <20,9)	117	28,1	97	22,3	1,00	-
2º cuartil (20,9 a <22,7)	100	24,0	112	25,7	1,27	0,86 a 1,87
3er cuartil (22,7 a 24,6)	105	25,2	110	25,2	1,15	0,78 a 1,71
4º cuartil (24,6 a 37,5)	94	22,6	117	26,8	1,36	0,92 a 2,01
Paridad (mujeres)						
0	11	5,47	24	13,71	1,00	-
1	24	11,94	31	17,71	0,58	0,24 a 1,41
2-3	114	56,72	76	43,43	0,31	0,14 a 0,67
>=4	52	25,87	44	25,14	0,38	0,17 a 0,87
Edad de la menopausia						
No menopausia	27	13,43	24	13,71	1,00	-
<=47	52	25,87	56	32,00	1,14	0,49 a 2,66
48-51	78	38,81	56	32,00	0,76	0,34 a 1,71
>=52	44	21,89	39	22,29	0,96	0,40 a 2,31
Ritmo intestinal						
Regular	318	76,4	319	73,2	1,00	-
Irregular	98	23,6	117	26,8	1,29	0,94 a 1,78

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Nº deposiciones diarias						
1	278	66,8	257	58,9	1,00	-
< 1	77	18,5	73	16,7	1,07	0,74 a 1,55
> 1	61	14,7	106	24,3	1,85	1,29 a 2,66

La ingesta calórica se categorizó en tercil bajo, medio y alto, correspondientes a menos de 1688 Kcal diarias, entre 1688 y 2246 Kcal diarias y más de 2246. La densidad en la dieta de los distintos nutrientes (gramos de nutriente por Kilocaloría ingerida) también se categorizó en terciles, que se expresaron para cada nutriente como ingesta baja, media y alta, respectivamente.

Se observó un incremento del riesgo con la mayor ingesta calórica, pero no se observó una tendencia clara para las distintas densidades de hidratos de carbono y lípidos. El tercil superior de ingesta de proteínas mostró un riesgo reducido frente a la ingesta más baja. La ingesta elevada de fibra se asoció con una reducción del riesgo.

La ingesta de hierro procedente de la dieta se categorizó de forma similar, y se calculó el riesgo asociado ajustado por edad, sexo, ingesta calórica e índice de masa corporal.

Tabla 47. Características de la población (3.Hábitos dietéticos)

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Ingesta calórica diaria						
Baja (de 530 a <1688 Kcal)	152	37,90	124	29,25	1,00	-
Media (de 1688 a <2246 Kcal)	128	31,92	146	34,43	1,36	0,96 a 1,94
Alta (de 2246 a 5357 Kcal)	121	30,17	154	36,32	1,52	1,03 a 2,22
Densidad hidratos de carbono*						
Baja (de 0,0578 a < 0,121)	140	34,9	134	31,6	1,00	-
Media (de 0,1211 a < 0,138)	123	30,7	154	36,3	1,30	0,92 a 1,82
Alta (de 0,1384 a 0,183)	138	34,4	136	32,1	1,02	0,72 a 1,43

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Densidad grasas*						
Baja (de 0,0141 a <0,0294)	128	31,9	148	34,9	1,00	-
Media (de 0,0294 a <0,0357)	134	33,4	140	33,0	0,92	0,66 a 1,29
Alta (de 0,0357 a ,0560)	139	34,7	136	32,1	0,91	0,65 a 1,28
Densidad proteínas*						
Baja (de 0,0238 a <0,0418)	122	30,4	153	36,1	1,00	-
Media (de 0,0418 a <0,0484)	126	31,4	149	35,1	0,98	0,70 a 1,38
Alta (de 0,0484 a 0,0867)	153	38,1	122	28,8	0,68	0,48 a 0,96
Densidad de fibra*						
Baja (de 0,00424 a <0,0105)	114	28,4	160	37,7	1,00	-
Media (de 0,01054 a <0,0132)	141	35,2	136	32,1	0,68	0,49 a 0,96
Alta (de 0,01319 a 0,0292)	146	36,4	128	30,2	0,62	0,44 a 0,87
Densidad de hierro*						
Baja (0,002 a <0,006)	115	28,7	161	38,0	1,00	-
Media (0,006 a <0,007)	144	35,9	130	30,7	0,66	0,46 a 0,93
Alta (0,007 a 0,02)	142	35,4	133	31,4	0,75	0,53 a 1,06

*Cantidad nutriente partido por la ingesta calórica

Conjuntamente, la fibra procedente de frutas, verduras y legumbres supuso la mayor parte del consumo de fibra referido, siendo en promedio la proporción del consumo referido del 23,3% para la fruta, del 16,9% para la verdura y del 8,3% para las legumbres, respecto a un 41,7% para los cereales y un 5,8% para la patata.

En cuanto a la actividad física, se observó entre los casos una mayor proporción del tiempo encamado y una distancia diaria caminada mayor. La actividad física relacionada con la actividad profesional se clasificó en tres categorías, de actividades sedentarias, trabajos no sedentarios pero que no implicaban esfuerzo físico intenso y trabajos físicos que implicaban esfuerzo físico intenso.

No se observó un efecto claro de la actividad física relacionada con el trabajo al analizar el tipo de trabajo de máxima intensidad referido, ni tampoco al valorar

los años durante los que se realizó el tipo de trabajo de máxima intensidad de actividad física.

Tabla 48. Características de la población (4. Actividad física)

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Horas sentado						
<=5	145	34,86	138	31,65	1,00	-
5-8	142	34,13	160	36,70	1,17	0,84 a 1,63
>8	129	31,01	138	31,65	1,06	0,75 a 1,50
Horas de pie						
<=5	154	37,02	159	36,47	1,00	-
5-8,5	126	30,29	138	31,65	1,14	0,81 a 1,60
>8,5	136	32,69	139	31,88	1,11	0,79 a 1,55
Horas encamado						
<=8	167	40,14	133	30,50	1,00	-
8-10	165	39,66	190	43,58	1,42	1,03 a 1,97
>10	84	20,19	113	25,92	1,6	1,08 a 2,39
Km caminados diarios						
0	76	19,39	63	15,07	1,00	-
1-2	151	38,52	136	32,54	1,10	0,73 a 1,67
2-5	114	29,08	116	27,75	1,14	0,74 a 1,76
>=6	51	13,01	103	24,64	2,28	1,41 a 3,70
Actividad física laboral						
Máxima actividad desarrollada						
Sedentaria	66	15,9	74	17,0	1,00	-
No sedentaria, no intensa	140	33,6	137	31,5	1,17	0,84 a 1,63
Trabajo físico intenso	210	50,5	224	51,5	1,06	0,75 a 1,50
Años de la máxima actividad						
<=45	130	31,3	114	26,2	1,00	-
45-55	123	29,6	122	28,1	1,00	0,59 a 1,71
55-65	99	23,8	130	29,9	1,23	0,65 a 2,33

Entre los hábitos tóxicos sólo se observó una asociación con el riesgo de CCR para el consumo de alcohol prolongado (durante más de 40 años) y superior a 60 g diarios. No se observaron diferencias entre los grupos para el consumo de tabaco.

Tabla 49. Características de la población (5. Hábitos tóxicos)

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Hábito tabáquico						
No fumador	234	56,25	223	51,15	1,00	-
Ex fumador	119	28,61	137	31,42	0,86	0,56 a 1,33
Fumador	63	15,14	76	17,43	1,05	0,65 a 1,68
Hábito tabáquico (años)						
Nunca	234	56,25	223	51,15	1,00	-
1-40	105	25,24	98	22,48	0,79	0,51 a 1,22
>40	77	18,51	115	26,38	1,15	0,73 a 1,83
Ingesta diaria de alcohol (g)						
Ninguna	180	43,27	151	34,63	1,00	-
1-60	196	47,12	202	46,33	1,20	0,85 a 1,69
>60	40	9,62	83	19,04	2,55	1,52 a 4,27
Ingesta alcohol (años)						
Nunca	180	43,27	151	34,63	1,00	-
1-40	117	28,12	113	25,92	1,13	0,76 a 1,66
>40	119	28,61	172	39,45	1,52	1,03 a 2,25

En cuanto a los antecedentes personales, los antecedentes familiares de CCR mostraron una clara asociación al CCR. Los antecedentes personales de diabetes fueron más frecuentes entre los controles. No hubo diferencias en la frecuencia de los antecedentes de HTA, hiperlipidemia, ulcus péptico, colecistectomía o cánceres no colorrectales. El antecedente de pólipos intestinales fue más frecuente entre los casos.

Tabla 50. Características de la población (6. Antecedentes patológicos)

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Antecedentes familiares						
Ningún cancer	233	56,01	208	47,71	1,00	-
Cáncer de colon	22	5,29	66	15,14	3,55	2,10 a 5,99
Otros cánceres	161	38,70	162	37,16	1,21	0,90 a 1,62
Antecedentes personales						
Hipertensión	143	34,38	133	30,50	0,81	0,60 a 1,09
Diagnóstico hace <5 años	41	10,1	34	7,96	0,72	0,44 a 1,17
Diagnóstico hace 5 o más años	94	23,0	90	21,08	0,83	0,59 a 1,17
Hiperlipidemia	61	14,66	67	15,37	1,04	0,71 a 1,52
Diagnóstico hace <5 años	24	5,85	19	4,41	0,78	0,42 a 1,45
Diagnóstico hace 5 o más años	31	7,56	43	9,98	1,29	0,79 a 2,11
Diabetes mellitus	60	14,42	43	9,86	0,59	0,38 a 0,90
Diagnóstico hace <5 años	15	3,65	19	4,36	0,98	0,49 a 1,98
Diagnóstico hace 5 o más años	40	9,73	24	5,50	0,51	0,30 a 0,86
Úlcus péptico	68	16,35	69	15,83	0,88	0,61 a 1,29
Diagnóstico hace <5 años	10	2,42	9	2,06	0,80	0,32 a 2,02
Diagnóstico hace 5 o más años	55	13,32	60	13,76	0,95	0,63 a 1,42
Colecistectomía	52	12,50	44	10,09	0,78	0,51 a 1,20
Diagnóstico hace <5 años	14	3,44	14	3,26	0,87	0,41 a 1,87
Diagnóstico hace 5 o más años	29	7,13	24	5,58	0,78	0,44 a 1,38
Pólipos colónicos	9	2,16	23	5,28	2,70	1,24 a 5,88
Diagnóstico hace <5 años	3	0,72	5	1,18	1,91	0,45 a 8,10
Diagnóstico hace 5 o más años	6	1,44	6	1,42	1,04	0,33 a 3,29
Otras neoplasias	19	4,57	24	5,50	1,18	0,63 a 2,19
Diagnóstico hace <5 años	4	0,97	9	2,07	2,28	0,70 a 7,43
Diagnóstico hace 5 o más años	13	3,14	13	3,00	0,89	0,40 a 1,95

Utilización de medicamentos

Descripción inicial del uso de medicamentos

De los 852 sujetos estudiados, 691 (81.1%) refirieron la utilización regular de al menos una medicación durante 6 o más meses de forma previa a la inclusión en el estudio. En total, se recogieron datos sobre un total de 2547 medicaciones. No hubo diferencias significativas entre casos y controles en el número de pacientes expuestos a alguna medicación crónica, si bien los casos refirieron un número de medicaciones por paciente significativamente superior. A continuación se muestran los denominadores de exposición a medicaciones en la población estudiada.

Tabla 51. Utilización de medicamentos en la población estudiada

	Controles N = 416	Casos N = 436	Total N = 852	significación
Medicación crónica (> 6 meses)	346 83,2%	345 79,1%	691 81,1%	p = 0,131
Nº de medicaciones	1171	1376	2547	
Nº de medicaciones/sujeto (Media (DE))	3,38 (2,5)	3,99 (3,4)	3,69 (3,0)	*p =0,003
*Diferencia en el número de medicaciones (casos- controles) (IC 95%)			0,61	0,21 a 1,01

Las medicaciones más frecuentemente referidas fueron, según su código ATC, aquellas del grupo cardiovascular, seguidas de las del aparato digestivo y las del sistema nervioso. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes expuestos a los fármacos de los distintos grupos, salvo para aquellos incluidos en el código cardiovascular, más frecuentes entre los controles, y los incluidos en la terapia hormonal (código que excluye las hormonas sexuales).

Tabla 52. Número de pacientes expuestos a al menos 1 fármaco incluido en la categoría

ATC	Descripción: Grupo anatómico	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A	Aparato digestivo y metabolismo	164	39,42	190	43,58	1,18	0,89 a 1,56
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	70	16,83	79	18,12	1,02	0,71 a 1,47
C	Aparato cardiovascular	196	47,10	175	40,10	0,67	0,50 a 0,91
D	Terapia dermatológica	3	0,72	2	0,46	0,71	0,12 a 4,29
G	T. genitourinaria/hormonas sexuales	36	8,67	46	10,6	1,48	0,92 a 2,38
H	Terapia hormonal	13	3,13	28	6,42	2,20	1,12 a 4,32
J	Terapia antiinfecciosa vía sistémica	11	2,64	19	4,36	1,64	0,76 a 3,50
L	Terapia antineoplásica	1	0,24	3	0,69	2,46	0,26 a 22,88
M	Aparato locomotor	49	11,78	53	12,16	0,99	0,65 a 1,51
N	Sistema nervioso	139	33,41	144	33,03	1,05	0,79 a 1,41
P	Antiparasitarios	1	0,24	1	0,23	0,95	0,06 a 15,58
R	Aparato respiratorio	29	6,97	43	9,86	1,45	0,89 a 2,38
S	Órganos de los sentidos	4	0,96	10	2,29	2,24	0,70 a 7,17
V	Varios	8	1,92	6	1,38	0,76	0,26 a 2,22

Figura 53. Proporción de pacientes expuestos en cada categoría ATC

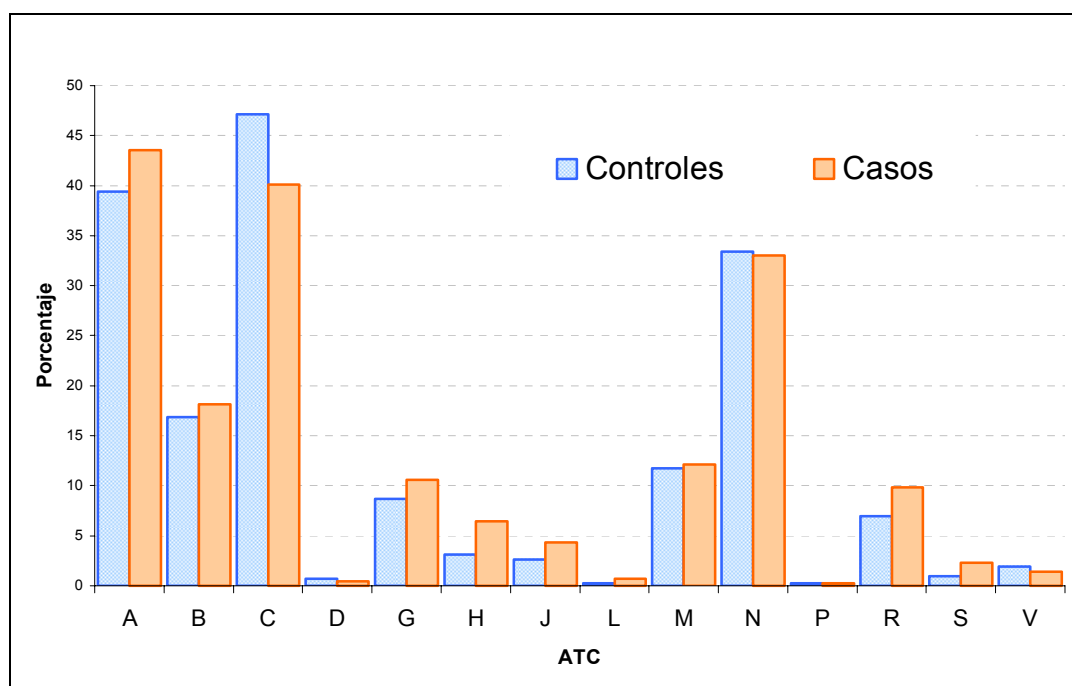
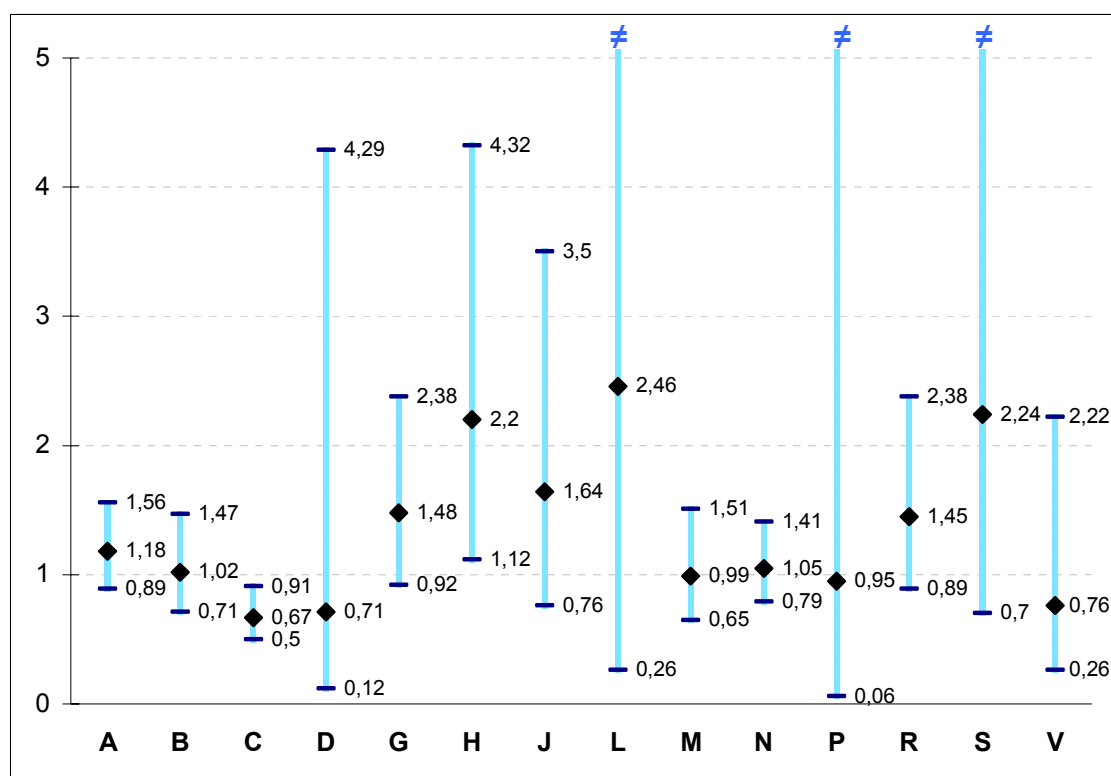


Figura 54. Estimación de riesgos asociados a cada categoría ATC



Descripción inicial de los riesgos de cáncer colorrectal

Se han resumido las tablas de contingencia de 2 x 2 (caso-control x exposición-no exposición) para cada uno de los sucesivos niveles de los códigos de la clasificación ATC modificada y su correspondiente estimación de riesgo (OR) e intervalo de confianza al 95%, ajustados por edad y sexo. Los resultados se han ordenado en función del signo de la asociación y de su significación.

Fármacos asociados a una reducción significativa del riesgo

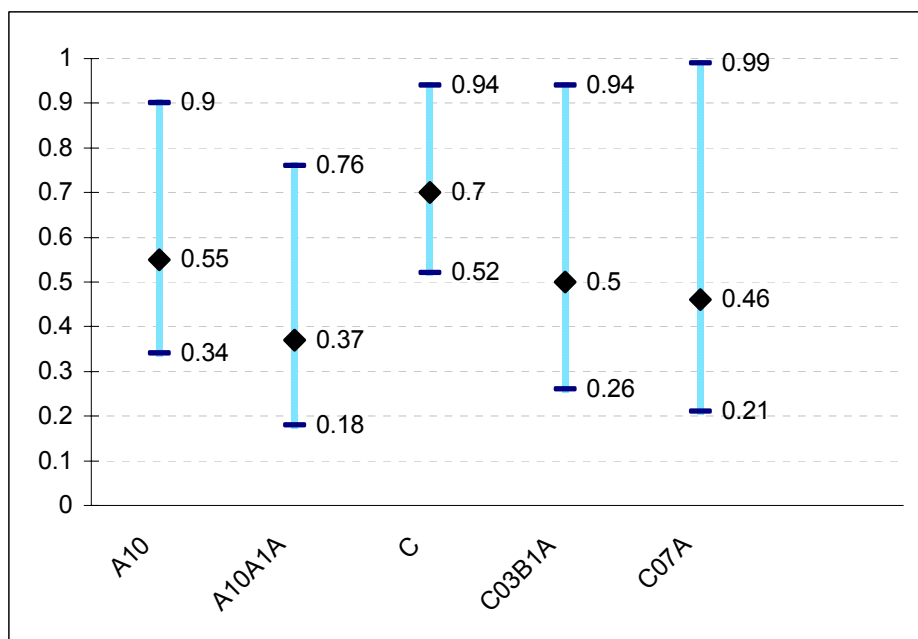
Tabla 55. Fármacos asociados a una reducción significativa del riesgo.

ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A10	Antidiabéticos	45	10,82	30	6,88	0,55	0,34 a 0,90
A10A1A	Insulinas	25	6,01	11	2,52	0,37	0,18 a 0,76
C	Aparato cardiovascular	192	46,15	175	40,14	0,70	0,52 a 0,94
C03B1A	diuréticos de alto techo	28	6,73	16	3,67	0,50	0,26 a 0,94
C07A	Betabloqueantes solos	21	5,05	10	2,29	0,46	0,21 a 0,99

El grupo terapéutico que se asoció a una mayor reducción de riesgo fue el grupo de los hipoglucemiantes, con un OR de 0,55 para los sujetos expuestos. Dicha reducción se observó sobretodo a expensas de los pacientes tratados con insulina, cuyo OR fue de 0,37.

Globalmente, los tratamientos del grupo cardiovascular se asociaron a una reducción del riesgo del 30%, pero hay que destacar que esta categoría abarca una gran diversidad de fármacos muy heterogéneos. Dentro de los subgrupos de fármacos cardiovasculares, los diuréticos de alto techo y los bloqueantes beta adrenérgicos se asociaron a reducciones significativas del riesgo, con OR de 0,5 y 0,46 respectivamente.

Figura 56. OR e IC del 95%: reducción significativa de riesgo



Fármacos asociados a un incremento significativo del riesgo

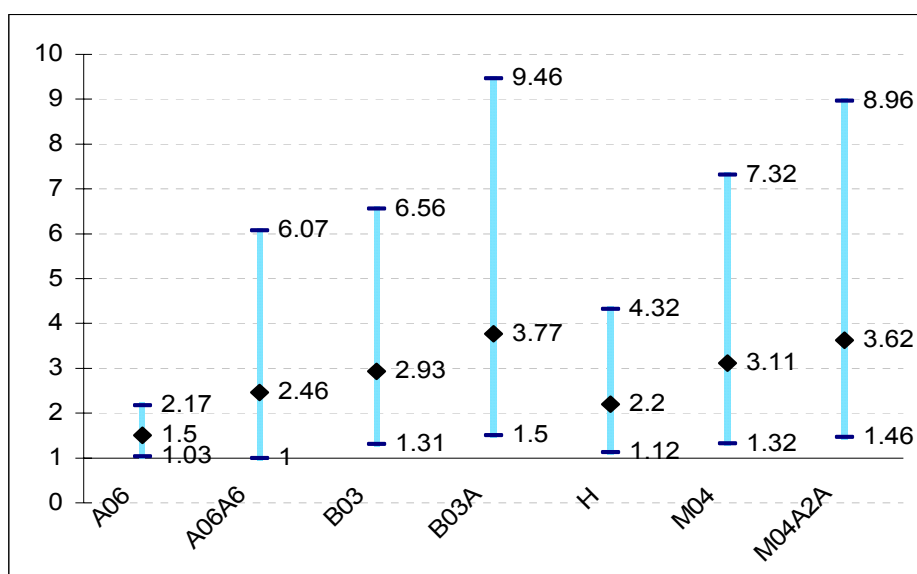
Tabla 57. Fármacos asociados a un aumento significativo del riesgo

ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A06	Laxantes	64	15,38	86	19,72	1,50	1,03 a 2,17
A06A6	Otros laxantes	7	1,68	16	3,67	2,46	1,00 a 6,07
B03	Medicamentos antianémicos	8	1,92	23	5,30	2,93	1,31 a 6,56
B03A	Preparados de hierro	6	1,44	22	5,07	3,77	1,5 a 9,46
H	Terapia hormonal	13	3,13	28	6,42	2,20	1,12 a 4,32
M04	Antigotosos	7	1,68	25	5,73	3,11	1,32 a 7,32
M04A2A	Correctores de hiperuricemia	6	1,44	25	5,73	3,62	1,46 a 8,96

El grupo terapéutico que se asoció a un mayor incremento del riesgo fue el grupo de los preparados de hierro, la exposición al cual se asoció a un OR de 4,12 significativo.

El siguiente grupo terapéutico en magnitud del incremento de riesgo fue el grupo de los antigotosos (M04). El código M04A2A, correspondiente a fármacos hipouricemiantes e incluido en el código anterior, mostró una asociación con un OR de 3,62, algo mayor que la del código de nivel inmediatamente superior (OR de 3,11) y probablemente responsable de la misma.

Figura 58. OR e IC del 95%: aumento significativo de riesgo



Con OR inferiores a 3 se observaron asociaciones significativas para los tratamientos hormonales (OR de 2,2) y tratamientos laxantes en general (OR de 1,5, con un OR de 2,46 para el subgrupo A06A6 (otros laxantes) comprendido en el código anterior). Los laxantes fueron seleccionados para su estudio más detallado. Los tratamientos hormonales comprendidos en el grupo “H” excluyen las hormonas sexuales, y correspondieron a 25 exposiciones a corticoides sistémicos (10 controles y 15 casos), 10 exposiciones a hormonas tiroideas (2 controles y 8 casos) y 5 exposiciones a inhibidores de la resorción ósea (fosfonatos o calcitonina, 5 casos). Al tratarse de un grupo muy misceláneo con subgrupos de prevalencia relativamente pequeña no se consideró interesante profundizar más en el análisis de este grupo.

Fármacos asociados a una tendencia hacia la reducción del riesgo

Tabla 59. Reducción riesgo no significativa (límite superior del IC95% entre 1 y 1.2)

ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A12B	Suplementos de potasio	16	3,85	8	1,83	0,46	0,19 a 1,10
B01	Anticoagulantes y antiagregantes	37	8,89	31	7,11	0,66	0,40 a 1,11
C01	Cardioterapia	102	24,50	90	20,60	0,71	0,50 a 1,00
C01D3	Nitratos, solos o asociados	28	6,73	21	4,82	0,60	0,33 a 1,08
C01D3A	Nitratos solos	26	6,25	20	4,59	0,62	0,33 a 1,14
C03	diuréticos	56	13,50	43	9,86	0,70	0,45 a 1,09
C05	Antihemorroidales y antivaricosos	17	4,09	10	2,29	0,53	0,24 a 1,19
C07	Betabloqueantes	21	5,05	12	2,75	0,54	0,26 a 1,13
M01A1A	Antiinflamatorios no esteroídicos	34	8,17	24	5,50	0,65	0,38 a 1,13
N06A	Antidepresivos	25	6,01	13	2,98	0,54	0,27 a 1,07

La exposición a suplementos de potasio se asoció a una tendencia de reducción del riesgo de cáncer de colon, con un OR de 0,46 que no alcanzó la significación. De los 24 sujetos que refirieron el uso crónico de suplementos de potasio, 21 (87,5%) refirieron uso simultáneo de diuréticos de alto techo, por lo

que pueden considerarse ambas exposiciones como estrechamente relacionadas.

Otros fármacos asociados a tendencias no significativas de reducción de riesgo fueron los antidepresivos (OR de 0,54). Esta asociación se basó en una prevalencia de uso entre los controles del 6%, que incluía tanto inhibidores de la recaptación de serotonina (12 controles y 9 casos), antidepresivos tricíclicos (8 controles y 2 casos), antidepresivos no especificados (4 controles) como inhibidores de la monoaminoxidasa (1 control), y litio (2 casos).

Los betabloqueantes solos o asociados (OR de 0,54), que incluyen la categoría betabloqueantes solos ya comentada en el apartado de reducción significativa del riesgo, los nitratos, con OR de 0,6, los antiagregantes y anticoagulantes plaquetarios, con OR de 0,66, los antiinflamatorios no esteroideos, con OR de 0,65, la categoría global de diuréticos, que engloba la categoría de diuréticos de alto techo comentada en el apartado de reducción significativa del riesgo, y por último los fármacos incluidos en la categoría de cardioterapia, con un OR de 0,71 completaron este apartado.

Los antidepresivos no se estudiaron en más detalle. Los demás grupos con tendencias hacia una reducción del riesgo están comentados dentro de los apartados correspondientes a los fármacos cardiovasculares y los analgésicos y antiinflamatorios, según corresponda.

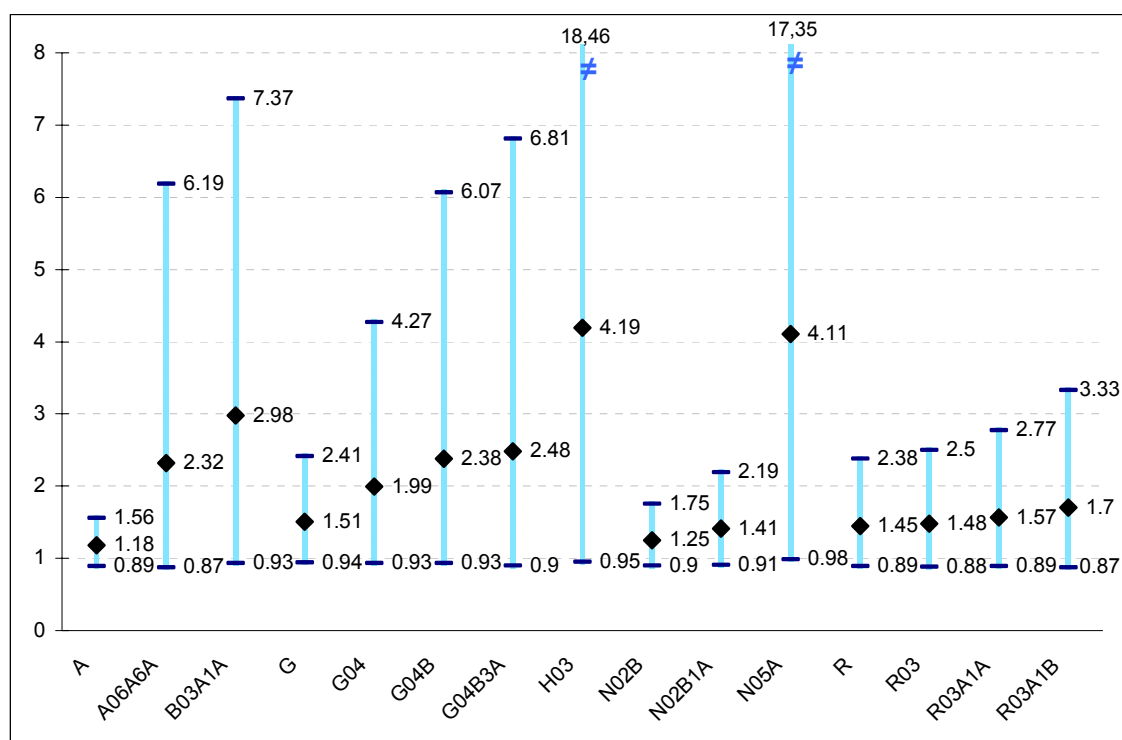
Fármacos asociados a una tendencia hacia el incremento del riesgo

Se observaron tendencias no significativas con estimadores superiores a 4 para la terapia tiroidea (pero sobre una muestra de sólo 10 sujetos expuestos) y también para los antipsicóticos (sobre una muestra de sólo 11 sujetos expuestos).

Tabla 60. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% entre 0.85 y 1)

ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A	Aparato digestivo y metabolismo	164	39,42	190	43,58	1,18	0,89 a 1,56
A06A6A	Otros laxantes solos por vía oral	6	1,44	13	2,98	2,32	0,87 a 6,19
B03A1A	Preparados de hierro	5	1,20	13	2,98	2,98	0,93 a 7,37
G	Genitourinario/hormonas sexuales	37	8,89	48	11,01	1,51	0,94 a 2,41
G04	Medicamentos urológicos	10	2,40	22	5,05	1,99	0,93 a 4,27
G04B	Otras preparaciones urológicas	6	1,44	17	3,90	2,38	0,93 a 6,07
G04B3A	Trat. del adenoma prostático	5	1,20	15	3,44	2,48	0,90 a 6,81
H03	Terapia tiroidea	2	0,48	8	1,83	4,19	0,95 a 18,46
N02B	Analgésicos no narcóticos	83	19,95	99	22,71	1,25	0,90 a 1,75
N02B1A	Salicilatos	39	9,38	56	12,84	1,41	0,91 a 2,19
N05A	Antipsicóticos	2	0,48	9	2,06	4,11	0,98 a 17,35
R	Aparato respiratorio	29	6,97	43	9,86	1,45	0,89 a 2,38
R03	Antiasmáticos	25	6,01	39	8,94	1,48	0,88 a 2,50
R03A1A	Broncodilatadores por inhalación	21	5,05	34	7,80	1,57	0,89 a 2,77
R03A1B	Corticoides por inhalación	14	3,37	25	5,73	1,70	0,87 a 3,33

Figura 61. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% entre 0.85 y 1)



Para la categoría específica de los preparados de hierro se observó un OR de 2,98, pero sobre una muestra de sólo 18 sujetos expuestos. Esta categoría se corresponde con aquellos preparados de hierro para los que el sujeto proporcionó nombre comercial, y se incluye en una categoría más amplia, ya expuesta en el apartado de aumentos del riesgo significativos, que recogió también las referencias a “hierro” en términos generales, sin especificar un nombre de especialidad o medicamento. En el apartado dedicado a los preparados de hierro se detallan las características de esta exposición.

El grupo terapéutico de terapia genitourinaria mostró un estimador de riesgo del 1,5. Se trata de una categoría muy heterogénea y en la que debe considerarse el factor sexo, pues engloba tratamientos para enfermedades genitourinarias de uno y otro sexo. Por ello es conveniente desglosarla para su estudio como mínimo en las categorías correspondientes a los códigos ATC de nivel 3, y restringir en algunos casos el análisis a los subgrupos de mujeres (código G03, hormonas sexuales) y hombres (código G04B, tratamientos para el adenoma de próstata), respectivamente. Dentro del grupo G se observó una tendencia al incremento de riesgo para los tratamientos para el adenoma de próstata (OR de 2,48) que se comenta en el apartado dedicado a las hormonas sexuales.

Se observaron otras tendencias para broncodilatadores por inhalación (OR = 1,57) y corticoides por inhalación (OR = 1,70) y sus códigos superiores antiasmáticos (OR = 1,47) y aparato respiratorio (OR = 1,45). La utilización conjunta de broncodilatadores inhalados y corticoides inhalados fue muy frecuente, con 13 prescripciones coincidentes entre los controles y 23 entre los casos, por lo que puede considerarse que ambas prescripciones fueron paralelas en gran parte. Estas asociaciones no fueron muy marcadas, ni alcanzaron la significación en ninguna de sus categorías; al no existir tampoco una plausibilidad clara tras las mismas, no fueron seleccionadas para posteriores análisis.

Tabla 62. Coincidencia de broncodilatadores y corticoides inhalados

		Controles			Casos		
		Broncodilatadores inhalados		Total	Broncodilatadores inhalados		Total
		No	Si		No	Si	
Corticoides inhalados	No	394	8	402	400	11	411
	Si	1	13	14	2	23	25
		395	21	416	402	34	436

También se observaron tendencias de incremento del riesgo para los analgésicos no narcóticos (OR = 1,25) y para los salicilatos incluidos en el grupo N02B (OR = 1,41); los detalles de estas exposiciones se detallan en la sección dedicada a los analgésicos y antiinflamatorios.

Por último, la exposición a los fármacos del aparato digestivo y metabolismo se asoció a una modesta tendencia (OR de 1,18), que no alcanzó la significación a pesar de la precisión que confiere el elevado número de exposiciones de esta categoría. Esta categoría, muy amplia y heterogénea, incluye los laxantes y los antidiabéticos, descritos en apartados previos y con tendencias de riesgo opuestas, que han sido objeto de análisis independientes.

Resto de resultados

En el anexo 2 se adjuntan los listados de los grupos terapéuticos restantes, con sus estimaciones de riesgo, separados en dos tablas en función del sentido del estimador de riesgo, mayor o menor de 1.

Selección de subgrupos de análisis

Se seleccionaron para su estudio detallado (por orden alfabético de ATC) los laxantes, los antidiabéticos, los preparados de hierro, los fármacos cardiovasculares, las terapias genitourinarias, los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos y los medicamentos hipouricemiantes.

Análisis de subgrupos

Laxantes

Se estudió la exposición a todos los medicamentos englobados en el código ATC A06, así como los códigos incluidos en éste.

Exposición a laxantes y estimación de riesgos

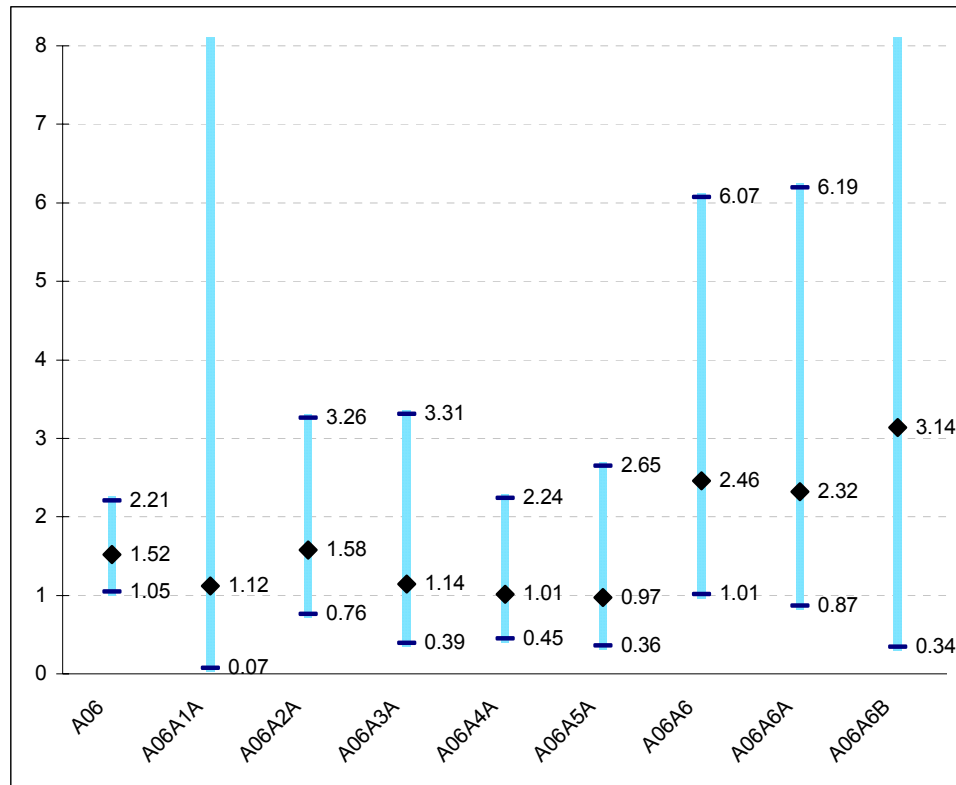
La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de laxantes se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 63. Exposición crónica a laxantes

Código	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
A06	Laxantes	64	15,38	87	19,95	1,52	1,05 a 2,21
A06A1A	Emolientes y lubricantes	1	0,24	1	0,23	1,12	0,07 a 18,14
A06A2A	Estimulantes	13	3,13	19	4,36	1,58	0,76 a 3,26
A06A3A	Incrementadores del bolo	7	1,68	7	1,61	1,14	0,39 a 3,31
A06A4A	Laxantes por vía rectal	14	3,37	12	2,75	1,01	0,45 a 2,24
A06A5A	Salinos	8	1,92	8	1,83	0,97	0,36 a 2,65
A06A6	Otros laxantes	7	1,68	16	3,67	2,46	1,01 a 6,07
A06A6A	Otros solos por vía oral	6	1,44	13	2,98	2,32	0,87 a 6,19
A06A6B	Combinaciones de laxantes	1	0,24	3	0,69	3,14	0,34 a 28,90

Los casos refirieron exposición a laxantes de forma significativamente más frecuente que los controles, siendo el odds ratio global para el grupo terapéutico A06 de 1,5. Aunque en prácticamente todos los subgrupos se observaron exposiciones algo mayores entre los casos que entre los controles, sólo en el caso del grupo “otros laxantes” la frecuencia de exposición fue significativamente más elevada, mostrando un odds ratio de 2,46.

Figura 64. Riesgos asociados a la exposición crónica a laxantes



Características de la exposición a laxantes

Prácticamente la única indicación para el uso de laxantes fue el estreñimiento, siendo las otras indicaciones referidas por los pacientes anecdóticas. La utilización de laxantes se asoció a un riesgo significativo de CCR en las mujeres (OR 1,59) y cuando la exposición se refirió con un patrón de uso regular (1,74).

Tabla 65. Patrón de uso de laxantes

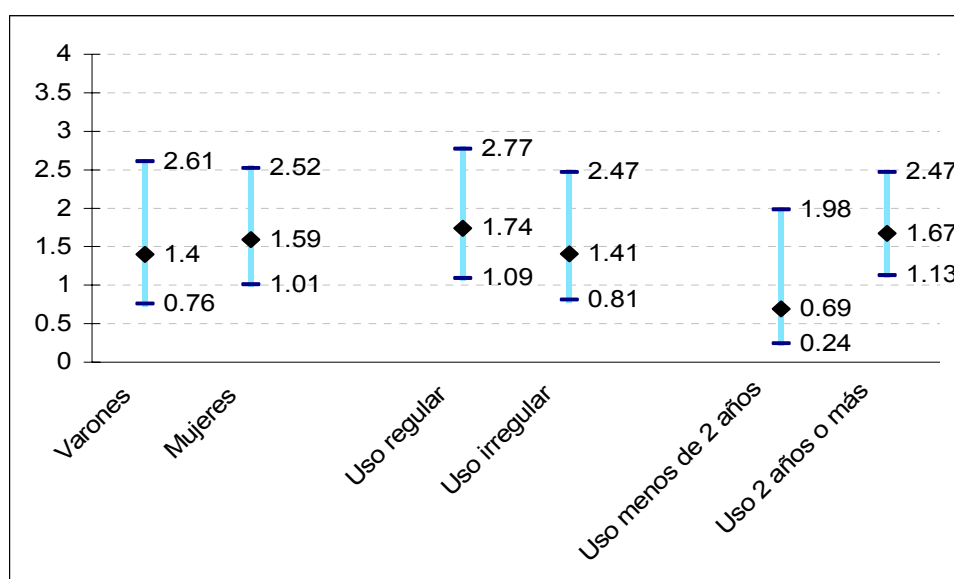
	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	18	4,33	31	7,11	1,40	0,76 a 2,61
Mujeres expuestas	46	11,06	56	12,84	1,59	1,01 a 2,52
Uso regular						
Si	35	8,5	53	12,21	1,74	1,09 a 2,77
No	25	6,07	32	7,37	1,41	0,81 a 2,47
Indicación						
Estreñimiento	54	13,14	80	18,43	1,70	1,15 a 2,51
Otras	5	1,22	5	1,15	0,88	0,25 a 3,10

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 2 años) se observaron OR mayores para las exposiciones más prolongadas. La prueba de tendencia mostró una relación significativa entre la duración de la exposición y el aumento del riesgo.

Tabla 66. Riesgo asociado a laxantes. Duración de la exposición.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
No expuestos	352	84,62	349	80,05		
Exposición < 2 años	9	2,16	6	1,38	0,69	0,24 a 1,98
Exposición ≥ 2 años	55	13,22	81	18,58	1,67	1,13 a 2,47

Figura 67. Riesgo asociado a laxantes: patrón de uso



La duración de la exposición referida, no obstante, fue similar para los dos grupos, tanto en general como al seleccionar aquellos casos y controles que refirieron una exposición mínima de 2 años.

Tabla 68. Duración de la exposición a laxantes

Expuestos	Controles			Casos		
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%
Duración	68	9,60	6,86 a 12,33	87	10,94	8,09 a 13,79
Exposición de 2 o más años	55	11,06	8,02 a 14,09	81	11,69	8,69 a 14,70

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

En casi un tercio de los casos sólo se refirió la utilización de un laxante de forma genérica, sin poder averiguar el tipo de laxante utilizado. De los medicamentos referidos, lo más habitual fueron productos de parafarmacia (“hierbas”, sin mayor especificación, o supositorios de glicerina), seguidos de las sales de magnesio y la fenolftaleína. No se observó ninguna asociación significativa entre el riesgo de cáncer de colon y la exposición a ninguno de los principios activos con un número de controles expuestos superior a 5 (laxantes no especificados, preparados de hierbas, supositorios de glicerina, lactulosa/lactitol y productos que contenían en su composición, fenolftaleína, magnesio o picosulfato). Se realizó un análisis agrupando aquellos laxantes que contaban con algún principio activo de tipo antranoide en su composición (sen o derivados, aloe o derivados, cáscara sagrada, reína o ruibarbo, convúlulus o correhuela).

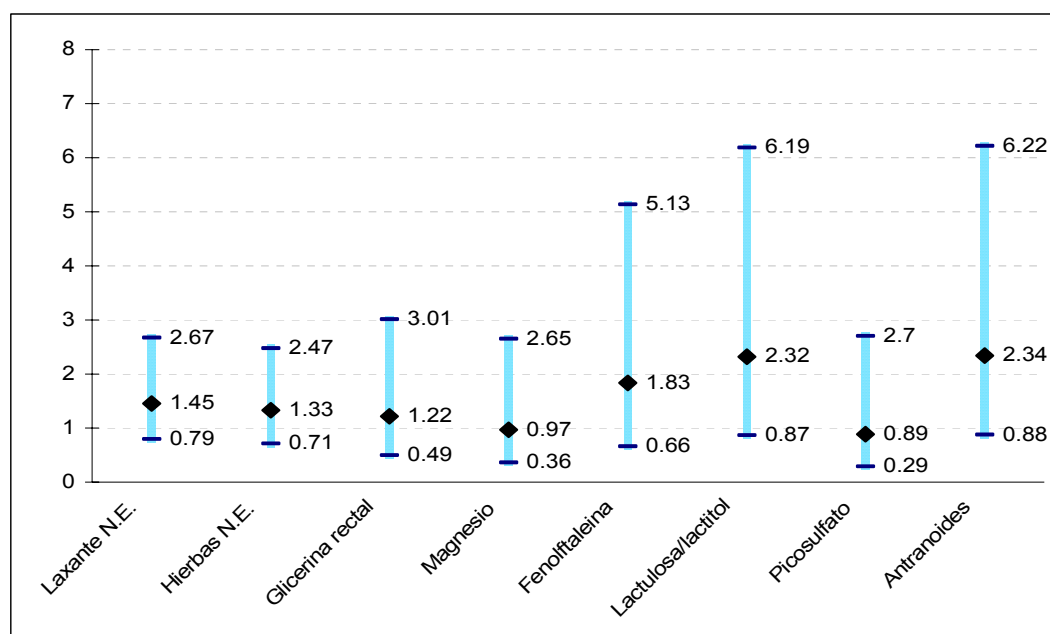
Tabla 69. Exposición a principios activos laxantes

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Laxante no especificado	19	4,57	27	6,19	1,45	0,79 a 2,67
Hierbas no especificadas	20	4,81	25	5,73	1,33	0,71 a 2,47
Glicerina (rectal)	10	2,40	10	2,29	1,22	0,49 a 3,01
Magnesio	8	1,92	8	1,83	0,97	0,36 a 2,65
Fenolftaleína	6	1,44	10	2,29	1,83	0,66 a 5,13
Lactulosa/lactitol	6	1,44	13	2,98	2,32	0,87 a 6,19

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Picosulfato	7	1,68	6	1,38	0,89	0,29 a 2,70
Aloe vera o aloína	1		7		-	-
Plantago ovata	3		4		-	-
Podofilino	2		5		-	-
Cáscara sagrada	3		3		-	-
Parafina	2		4		-	-
Senósidos	1		4		-	-
Salvado	3		1		-	-
Laurilsulfato	2		2		-	-
Fibra no especificada	1		2		-	-
Bisacodilo	0		3		-	-
Enema no especificado	2		0		-	-
Semillas de lino	1		1		-	-
Fosfato	1		0		-	-
Laxantes antranoides	6	1,44	13	2,98	2,34	0,88 a 6,22

*Las especialidades con más de un componente se han desglosado en sus principios activos, por lo que un sujeto puede contar en más de una categoría.

Figura 70. Riesgos asociados a los distintos principios activos laxantes



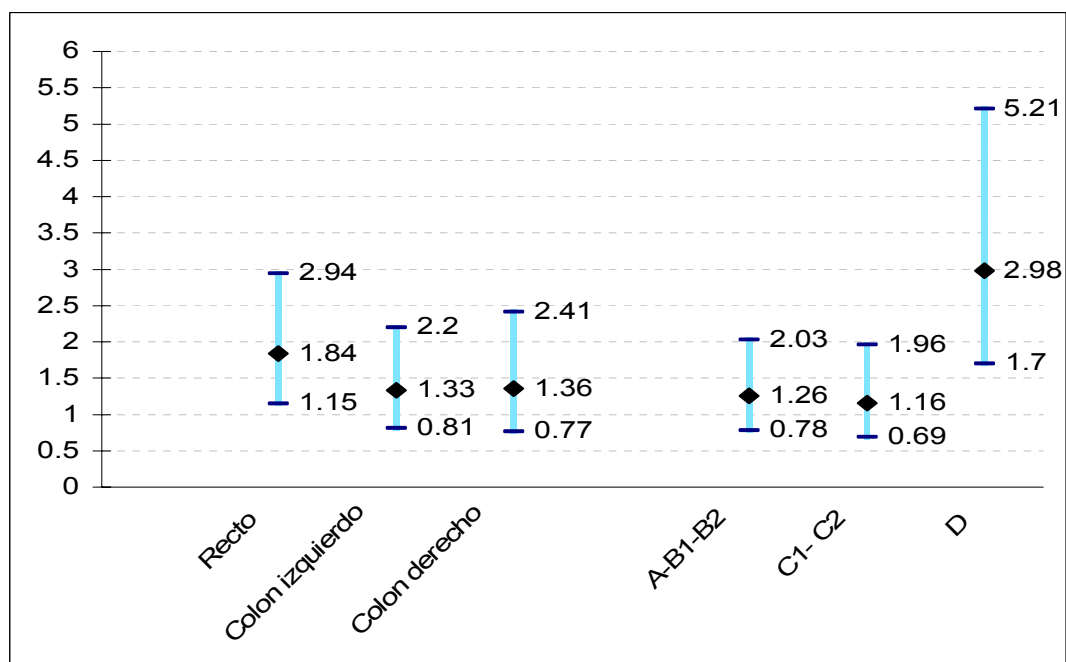
Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

Se observó un riesgo significativo asociado al uso de laxantes en el subgrupo de pacientes con cáncer de recto, y en el de los que presentaron la enfermedad en un estadio avanzado. Esta última asociación fue la de mayor magnitud (OR 2,98).

Tabla 71. Riesgo asociado a laxantes según características clínicas del tumor

	N	%	OR	IC 95%
Controles	64	15,38		
Localización				
Recto	38	23,31	1,84	1,15 a 2,94
Colon izquierdo	29	18,24	1,33	0,81 a 2,2
Colon derecho	20	17,54	1,36	0,77 a 2,41
Estadio clínico				
A-B1-B2	33	17,10	1,26	0,78 a 2,03
C1- C2	25	16,56	1,16	0,69 a 1,96
D	27	31,76	2,98	1,70 a 5,21

Figura 72. Riesgo asociado a laxantes según características clínicas del tumor



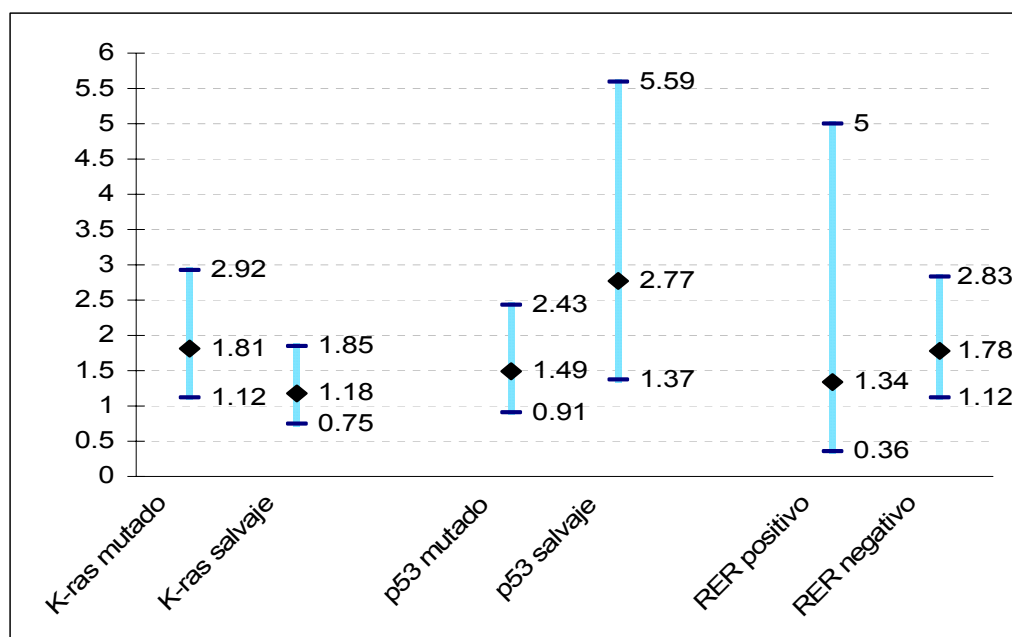
Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

Se observó significación del riesgo asociado al uso de laxantes entre los casos con el genotipo tumoral *k-ras* mutado y también en los que no se detectó mutación de p53. En este último caso el estimador de riesgo (2,77) casi dobló el de los casos mutados (1,49), aunque no difirieron significativamente. Por último, el riesgo incrementado de CCR sólo fue significativo para los sujetos sin signos de inestabilidad en microsatélites.

Tabla 73. Riesgo asociado a laxantes según genotipo tumoral

	N	%	OR	IC 95%
Controles	64	15,38		
K- ras				
mutado	36	23,68	1,81	1,12 a 2,92
salvaje	39	16,18	1,18	0,75 a 1,85
p-53				
mutado	32	19,39	1,49	0,91 a 2,43
salvaje	15	30,00	2,77	1,37 a 5,59
RER				
positivo	3	16,67	1,34	0,36 a 5,00
negativo	41	22,16	1,78	1,12 a 2,83

Figura 74. Riesgo asociado a laxantes según genotipo tumoral



Relación entre el uso de laxantes y el ritmo intestinal referido

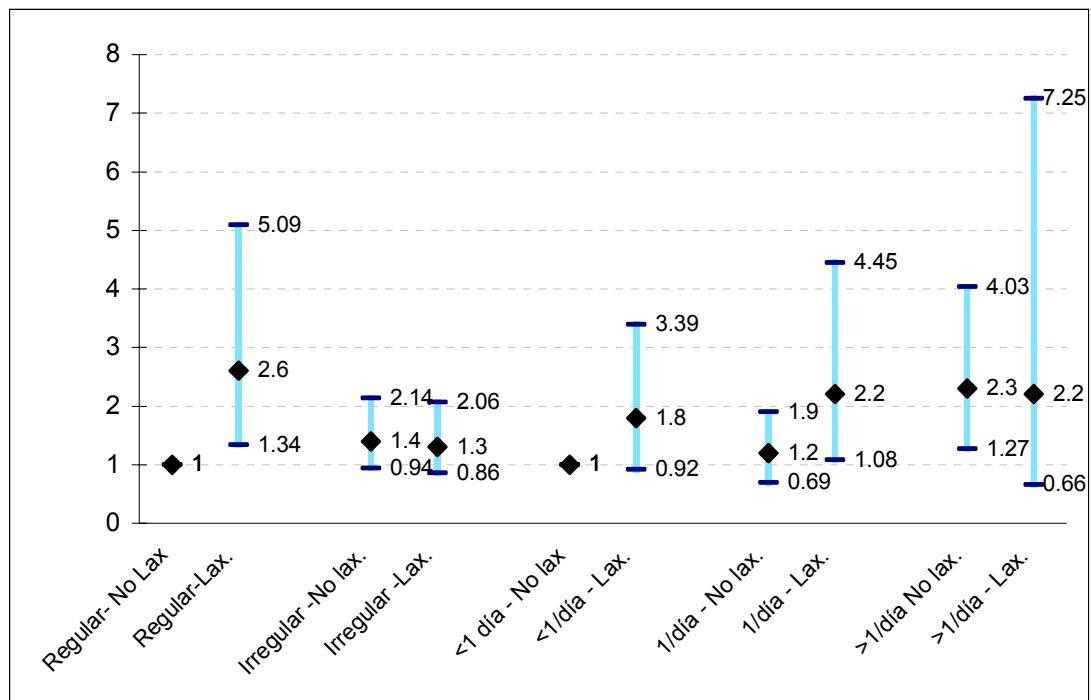
Considerando que entre los hábitos fisiológicos referidos por los pacientes no se observó una clara relación entre constipación y riesgo de CCR, y que la utilización de laxantes puede considerarse un indicador indirecto del ritmo intestinal, se realizó un análisis adicional para observar la relación entre ambas variables.

Tabla 75. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Hábito deposicional referido						
Regular						
No usa laxantes	303	73,19	287	65,98	1,00	-
Utiliza laxantes	13	3,14	31	7,13	2,61	1,34 a 5,09
Irregular						
No usa laxantes	49	11,84	63	14,48	1,42	0,94 a 2,14
Utiliza laxantes	49	11,84	54	12,41	1,33	0,86 a 2,06
Frecuencia deposicional referida						
< 1 vez/día						
No usa laxantes	43	10,39	31	7,13	1,00	-
Utiliza laxantes	34	8,21	42	9,66	1,76	0,92 a 3,39
1 vez/día						
No usa laxantes	253	61,11	222	51,03	1,15	0,69 a 1,90
Utiliza laxantes	23	5,56	34	7,82	2,19	1,08 a 4,45
>1 vez/día						
No usa laxantes	56	13,53	97	22,30	2,26	1,27 a 4,03
Utiliza laxantes	5	1,21	9	2,07	2,19	0,66 a 7,25

Se observó que un 3% de los controles y un 7% de los casos refirieron uso de laxantes a pesar de referir un ritmo intestinal regular, y un 6,7% de los controles y casi un 10% de los casos a pesar de referir una o más deposiciones diarias.

Figura 76. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo



Relación entre el uso de laxantes y la ingesta de fibra

Para descartar una posible fuente de confusión consistente en la menor ingesta de fibra entre los sujetos utilizadores crónicos de laxantes, se analizó la relación entre la ingesta de fibra (expresada en densidad de calorías dietarias y categorizada en terciles) y la utilización de laxantes.

Considerando como categoría de referencia la no utilización de laxantes y la ingesta baja de fibra, se observó una tendencia al incremento del riesgo asociada a la utilización prolongada de laxantes que no se modificó en función de la ingesta de fibra. El efecto protector de la ingesta de fibra se observó en los sujetos no utilizadores de laxantes. No se observaron estimadores puntuales de riesgo mayores a 1 entre los usuarios de laxantes durante menos de 6 años, si bien los números son pequeños y no se alcanzó significación.

Tabla 77. Relación entre el hábito deposicional, uso de laxantes y riesgo

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
No utiliza laxantes						
Fibra baja	98	24,44	137	32,31	1,00	NA
Fibra media	119	29,68	105	24,76	0,67	0,46 a 0,98
Fibra alta	122	30,42	100	23,58	0,69	0,47 a 1,01
Uso de laxantes de 1 a 6 años						
Fibra baja	9	2,24	14	3,30	1,35	0,55 a 3,31
Fibra media	13	3,24	15	3,54	0,87	0,39 a 1,96
Fibra alta	15	3,74	13	3,07	0,90	0,40 a 2,04
Uso de laxantes 6 años o más						
Fibra baja	7	1,75	10	2,36	1,26	0,45 a 3,50
Fibra media	9	2,24	15	3,54	1,54	0,63 a 3,77
Fibra alta	9	2,24	15	3,54	1,64	0,67 a 4,03

Antidiabéticos

Se incluyeron todos los fármacos comprendidos en el código ATC de nivel 3 A10 (antidiabéticos). Se distinguieron la insulina (A10A) de los hipoglucemiantes orales (A10B1A (sulfonilureas), A10B1B (biguanidas) y A10B1C (inhibidores de la absorción oral de glúcidos). Para descartar la existencia de un sesgo de selección, se realizó un análisis de sensibilidad limitado a subgrupo de pacientes diabéticos (60 controles y 43 casos).

Exposición a antidiabéticos y estimación de riesgos

La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de antidiabéticos se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 78. Exposición crónica a antidiabéticos

ATC	Descripción	Controles		Casos			
		N	%	N	%	OR	IC 95%
A10	Antidiabéticos	44	10,58	30	6,88	0,57	0,35 a 0,93
A10A	Insulina	24	5,77	11	2,52	0,39	0,19 a 0,80
A10B	Hipoglucemiantes orales	28	6,73	25	5,73	0,78	0,44 a 1,39
A10B1A	Sulfonilureas	20	4,81	19	4,36	0,83	0,43 a 1,59
A10B1B	Biguanidas	0		2		-	
A10B1C	Inhibidores de la absorción de glúcidos	3	0,72	3	0,69	0,73	0,14 a 3,73

Los casos refirieron exposición a antidiabéticos menos frecuentemente que los controles, siendo el odds ratio global para el grupo terapéutico A10 de 0,57. Aunque para los hipoglucemiantes orales en general y para cada uno de los subtipos incluidos en el código A10B se observaron exposiciones algo menores entre los casos que entre los controles, sólo en el caso del grupo “insulinas” la frecuencia de exposición fue significativamente menor, mostrando un odds ratio significativo de 0,39.

Características de la exposición a antidiabéticos

La única indicación para el uso de antidiabéticos fue la diabetes. La distinción entre diabetes tipo 1 y tipo 2 se validó a partir de los diagnósticos de salida de los pacientes en la historia clínica. La exposición fue típicamente con un patrón de uso regular.

Tabla 79. Patrón de uso de antidiabéticos

	Controles		Casos		Total	
	N	%	N	%	OR	IC 95%
Número de diabéticos en el estudio	60	14,42	43	9,86	0,59	0,38 a 0,90
Número de diabéticos tratados	45	10,82	30	6,88	0,55	0,34 a 0,90
Diabetes tipo 1	7	1,71	7	1,62	0,83	0,29 a 2,42
Diabetes tipo 2	30	7,33	19	4,40	0,52	0,29 a 0,96
Sexo						
Varones expuestos	22	5,29	19	4,36	0,63	0,33 a 1,21
Mujeres expuestas	23	5,53	11	2,52	0,46	0,22 a 0,98
Uso regular de antidiabéticos						
Si	45	10,82	30	6,88	0,55	0,34 a 0,90
No	0	-	1	0,23	-	-

Se refirió el uso exclusivamente de insulina en 22 pacientes; 39 refirieron la utilización sólo de hipoglucemiantes, y 14 pacientes refirieron la utilización de los dos tipos de antidiabéticos de forma conjunta. La utilización exclusiva de insulina se asoció a un OR significativo de 0,24.

Tabla 80. Exposición a insulina y/o hipoglucemiantes orales

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Insulina sola	17	4,09	5	1,15	0,24	0,09 a 0,64
Hipoglucemiantes orales solos	20	4,81	19	4,36	0,79	0,41 a 1,53
Insulina + hipoglucemiantes orales	8	1,92	6	1,38	0,64	0,22 a 1,9

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años, se observó claramente que los OR protectores mostraban estimadores más extremos cuanto más prolongada la exposición, especialmente a insulinas exclusivamente.

Tabla 81. Riesgo asociado a antidiabéticos. Duración de la exposición.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
Antidiabéticos						
De 1 a 5 años	11	2,64	15	3,44	1,08	0,48 a 2,4
Más de 5 años	34	8,17	15	3,44	0,38	0,20 a 0,70
Insulina						
De 1 a 5 años	8	1,92	7	1,61	0,73	0,26 a 2,06
Más de 5 años	17	4,09	4	0,92	0,20	0,07 a 0,59
Hipoglucemiantes orales						
De 1 a 5 años	8	1,92	12	2,75	1,28	0,51 a 3,19
Más de 5 años	20	4,81	13	2,98	0,58	0,28 a 1,20

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

No se desglosaron los riesgos para los principios activos con un número de controles expuestos superior a 5, puesto que solamente la insulina, los antidiabéticos como denominación genérica y la glibenclamida superaron este

tamaño de muestra, por lo que puede considerarse que los denominadores globales expuestos previamente proporcionan una información similar.

Tabla 82. Riesgo asociado a principios activos antidiabéticos

	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Insulina	26	6,25	11	2,52
Glibenclamida	16	3,85	16	3,67
Antidiabético	7	1,68	6	1,38
Acarbosa	3	0,72	3	0,69
Glicazida	2	0,48	2	0,46
Buformina		0,00	2	0,46
Clorpropamida	1	0,24	1	0,23
Glipizida	1	0,24	1	0,23
Tolbutamida	1	0,24	1	0,23

Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

Se observó que el efecto protector de la exposición a insulina fue significativo para el cáncer rectal y de colon izquierdo, pero no para los tumores de localización en colon derecho. No se observó una influencia del estadio clínico del tumor en el momento del diagnóstico sobre la asociación.

Tabla 83. Riesgo asociado a antidiabéticos según características clínicas del tumor

	N	%	OR	IC 95%
Antidiabéticos				
Controles	45	10,82		
Localización				
Recto	6	3,68	0,28	0,12 a 0,68
Colon izquierdo	9	5,66	0,45	0,21 a 0,95
Colon derecho	15	13,16	1,17	0,61 a 2,22
Estadio clínico				
A-B1-B2	15	7,77	0,59	0,32 a 1,1
C1-C2	9	5,96	0,50	0,24 a 1,07
D	6	7,06	0,57	0,23 a 1,41

	N	%	OR	IC 95%
Insulina				
Controles	25	6,01		
Localización				
Recto	1	0,61	0,09	0,01 a 0,65
Colon izquierdo	3	1,89	0,28	0,08 a 0,94
Colon derecho	7	6,14	0,94	0,39 a 2,26
Estadio clínico				
A-B1-B2	7	3,63	0,51	0,22 a 1,22
C1-C2	1	0,66	0,10	0,01 a 0,74
D	3	3,53	0,53	0,15 a 1,80
Hipoglucemiantes orales				
Controles	28	6,73		
Localización				
Recto	5	3,07	0,4	0,15 a 1,06
Colon izquierdo	7	4,40	0,59	0,25 a 1,40
Colon derecho	13	11,4	1,74	0,85 a 3,55
Estadio clínico				
A-B1-B2	12	6,22	0,8	0,39 a 1,63
C1-C2	9	5,96	0,86	0,39 a 1,90
D	4	4,71	0,64	0,21 a 1,89

Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

No se observó una influencia clara del genotipo tumoral (RER, *k-ras* y p53 salvajes o mutados) sobre la asociación de riesgo. para ninguno de los subgrupos estudiados; antidiabéticos en general , insulinas ni hipoglucemiantes orales.

Tabla 84. Riesgo asociado a antidiabéticos según genotipo tumoral

	N	%	OR	IC 95%
Antidiabéticos				
Controles	45	10,82		
K-ras				
mutado	12	7,89	0,6	0,31 a 1,18
salvaje	17	7,05	0,57	0,31 a 1,03
p-53				
mutado	10	6,06	0,49	0,24 a 1,01
salvaje	5	10,00	0,72	0,27 a 1,95
RER				
positivo	1	5,56	0,57	0,07 a 4,54
negativo	15	8,11	0,63	0,34 a 1,19
Insulina				
Controles	25	6,01		
K-ras				
mutado	5	3,29	0,47	0,17 a 1,25
salvaje	5	2,07	0,3	0,11 a 0,8
p-53				
mutado	4	2,42	0,36	0,12 a 1,07
salvaje	1	2,00	0,26	0,03 a 1,98
RER				
positivo	0	0,00	-	-
negativo	5	2,70	0,39	0,14 a 1,05
Hipoglucemiantes orales				
Controles	28	6,73		
K-ras				
mutado	11	7,24	0,93	0,45 a 1,94
salvaje	14	5,81	0,8	0,41 a 1,56
p-53				
mutado	9	5,45	0,75	0,34 a 1,66
salvaje	5	10,00	1,24	0,45 a 3,46
RER				
positivo	1	5,56	1,02	0,12 a 8,33
negativo	14	7,57	1,02	0,51 a 2,02

Análisis de sensibilidad: subgrupo de pacientes diabéticos

Al restringir el estudio de los fármacos antidiabéticos a la población con diagnóstico de diabetes mellitus la estimación de riesgos siguió mostrando una tendencia hacia un efecto protector de la exposición a insulina, con un OR de 0,47 para la categoría A10A y un OR de 0,35 para la utilización exclusiva de insulina; no se alcanzó la significación estadística en este subanálisis. A diferencia de lo observado en el análisis realizado sobre toda la población del estudio, los hipoglucemiantes orales presentaron OR de incremento de riesgo, aunque no significativos.

Tabla 85. Exposición crónica a antidiabéticos, subgrupo de pacientes diabéticos.

Descripción	Controles N = 60		Casos N = 43		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Antidiabéticos	44	73,33	30	69,77	0,85	0,34 a 2,13
Insulina	25	41,67	11	25,58	0,47	0,19 a 1,12
Hipoglucemiantes orales	27	45,00	25	58,14	1,99	0,83 a 4,73
Sin tratamiento farmacológico	16	26,7	13	30,2	1	-
Insulina	17	28,33	5	11,63	0,35	0,10 a 1,25
Hipoglucemiantes orales	19	31,67	19	44,19	1,38	0,48 a 3,96
Insulina + hipoglucemiantes orales	8	13,33	6	13,95	1,07	0,27 a 4,24

Se mantuvieron estimadores similares para el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años), si bien para la exposición prolongada a insulina se observó un OR de 0,25 significativo, y para la utilización reciente de hipoglucemiantes orales se observó un incremento significativo del riesgo con un OR de 3,7.

Tabla 86. Riesgo asociado a antidiabéticos. Duración de la exposición.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Antidiabéticos						
No expuestos	16	26,67	13	30,23	1	-
De 1 a 5 años	10	16,67	15	34,88	1,77	0,57 a 5,46
Más de 5 años	34	56,67	15	34,88	0,55	0,20 a 1,51
Insulina						
No expuestos	35	58,33	32	74,42	1	-
De 1 a 5 años	8	13,33	7	16,28	0,94	0,30 a 2,95
Más de 5 años	17	28,33	4	9,30	0,25	0,07 a 0,82
Hipoglucemiantes orales solos						
No expuestos	33	55,00	18	41,86	1	-
De 1 a 5 años	7	11,67	12	27,91	3,7	1,13 a 12,06
Más de 5 años	20	33,33	13	30,23	1,4	0,53 a 3,72

Preparados de hierro

En este caso la medicación considerada correspondió a todos los medicamentos incluidos en el código B03A (preparados de hierro).

Exposición a preparados de hierro y estimación de riesgos

En total 28 sujetos refirieron uso crónico de preparados de hierro; la proporción expuesta por grupo y el riesgo asociado se muestra en las tablas siguientes.

Tabla 87. Exposición crónica a preparados de hierro

Código ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC95%
		N	%	N	%		
B03A	Preparados de hierro	6	1,44	22	5,07	3,77	1,50 a 9,46
B03A1A	Preparados de hierro	5	1,20	12	2,76	2,40	0,84 a 6,85

Los casos refirieron utilización crónica de preparados de hierro en general más frecuentemente que los controles, siendo el odds ratio global significativo de 3,77 para el grupo terapéutico B03A. Sólo 17 sujetos pudieron recordar el

nombre del preparado empleado, por lo que el código B03A1A cuenta con números menores que el B03A.

Características de la exposición a preparados de hierro

Aproximadamente un 1% de los varones control estuvo expuesto a hierro, respecto de un 2% en las mujeres; entre los casos, algo menos de un 4% de los varones refirieron uso crónico de hierro, respecto de casi un 7% entre las mujeres. Los OR fueron similares para los dos géneros, aunque solo se alcanzó la significación del incremento de riesgo para las mujeres. La única indicación referida para el uso de preparados de hierro fue la anemia, con un patrón de uso regular en todos los sujetos. Se observó entre las mujeres con CCR expuestas crónicamente a suplementos de hierro una tendencia inversa a la observada en la población general del estudio en lo referente al efecto protector de la mayor paridad aunque los números son muy pequeños.

Tabla 88. Patrón de uso de preparados de hierro

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	2	0,93	10	3,85	3,97	0,85 a 18,5
Mujeres expuestas	4	1,99	12	6,9	3,62	1,17 a 11,2
Uso regular (si)	5	1,20	21	4,82	4,30	1,60 a 11,6
Indicación						
Anemia	6	1,44	22	5,07		
Paridad (mujeres)						
Nulíparas, no expuestas a hierro	10	4,98	22	12,64	-	-
Nulíparas, expuestas a hierro	1	0,50	2	1,15	1,00	0,08 a 12,1
1-2 hijos, no expuestas a hierro	96	47,76	73	41,95	0,35	0,15 a 0,78
1-2 hijos, expuestas a hierro	2	1,00	5	2,87	1,09	0,18 a 6,63
3 o más hijos, no expuestas a hierro	91	45,27	67	38,51	0,34	0,15 a 0,76
3 o más hijos, expuestas a hierro	1	0,50	5	2,87	2,28	0,24 a 21,99

*(media y DE)

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 2 años) se observó un mayor riesgo asociado a duraciones mayores a dos años, con un OR de 4,98.

Tabla 89. Riesgo asociado a preparados de hierro. Duración de la exposición.

Preparados de hierro	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
No expuestos	410	98,56	414	94,93	1	-
Menos de 2 años	2	0,48	5	1,15	2,42	0,46 a 12,70
2 o más años	4	0,96	17	4,92	4,46	1,48 a 13,40

Figura 90. Riesgo asociado a preparados de hierro: patrón de uso.

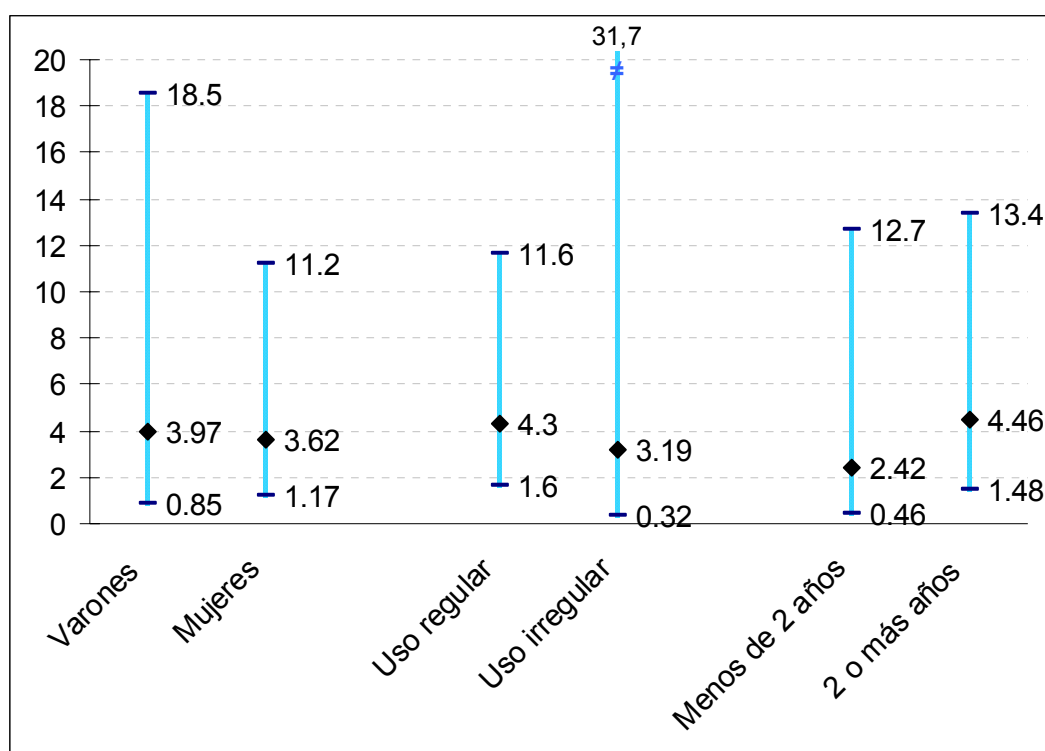


Tabla 91. Duración de la exposición a preparados de hierro (años).

Duración de la exposición	Controles			Casos		
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%
Expuestos	6	3,83	-0,68 a 7,35	22	4,59	1,65 a 5,72
Expuestos 2 o más años	4	4,36	-2,44 a 11,44	17	4,47	1,91 a 7,03

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

No se pudo clasificar los distintos preparados de hierro en sales o preparaciones distintas, debido a la gran heterogeneidad en la composición de las especialidades farmacéuticas referidas por los pacientes y a que una buena parte de las exposiciones se refirieron genéricamente como “hierro”.

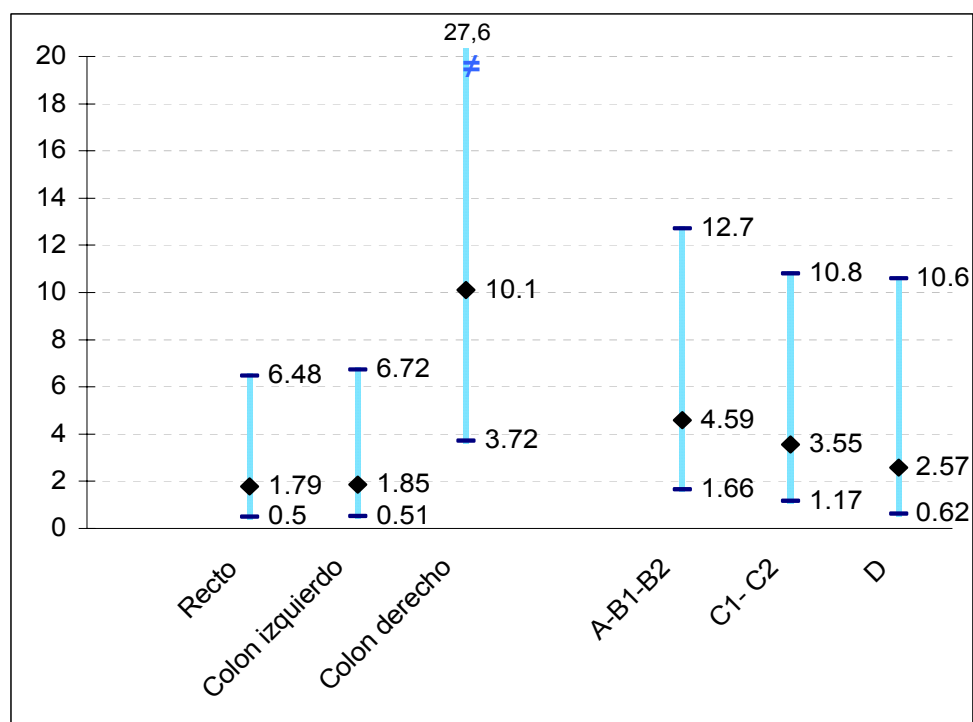
Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

Los tumores de colon derecho fueron los que mostraron una mayor asociación con el uso de preparados de hierro, con un OR de 10,1, unas 5 veces mayor que el observado en otras localizaciones y claramente significativo. El incremento de riesgo fue mayor para los tumores diagnosticados en estadios clínicos iniciales.

Tabla 92. Riesgo asociado a preparados de hierro según características clínicas del tumor

Preparados de hierro	N	%	OR	IC 95%
Controles	6	1,44		
Localización				
Recto	4	2,47	1,79	0,5 a 6,48
Colon izquierdo	4	2,60	1,85	0,51 a 6,72
Colon derecho	14	11,9	10,1	3,72 a 27,60
Estadio clínico				
A-B1-B2	12	6,25	4,59	1,66 a 12,70
C1-C2	7	4,67	3,55	1,17 a 10,8
D	3	3,53	2,57	0,62 a 10,60

Figura 93. Riesgo asociado a preparados de hierro según características clínicas del tumor



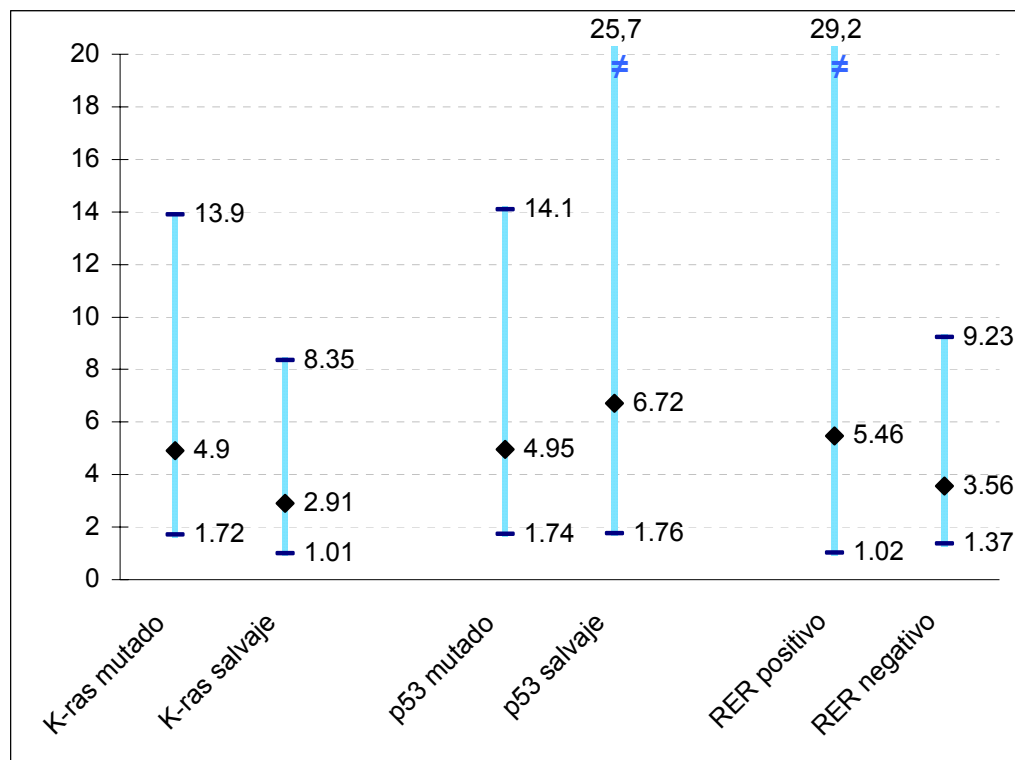
Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

No se observó una influencia clara del genotipo del tumor (RER, *k-ras* y p53 salvajes o mutados) sobre la asociación de riesgos.

Tabla 94. Riesgo asociado a preparados de hierro según genotipo tumoral

Preparados de hierro	N	%	OR	IC 95%
Controles	6	1,44		
K-ras				
mutado	10	6,62	4,90	1,72 a 13,90
salvaje	9	3,75	2,91	1,01 a 8,35
p-53				
mutado	10	6,10	4,95	1,74 a 14,10
salvaje	4	8,00	6,72	1,76 a 25,70
RER				
positivo	2	7,14	5,46	1,02 a 29,20
negativo	17	4,74	3,56	1,37 a 9,23

Figura 95. Riesgo asociado a preparados de hierro según genotipo tumoral



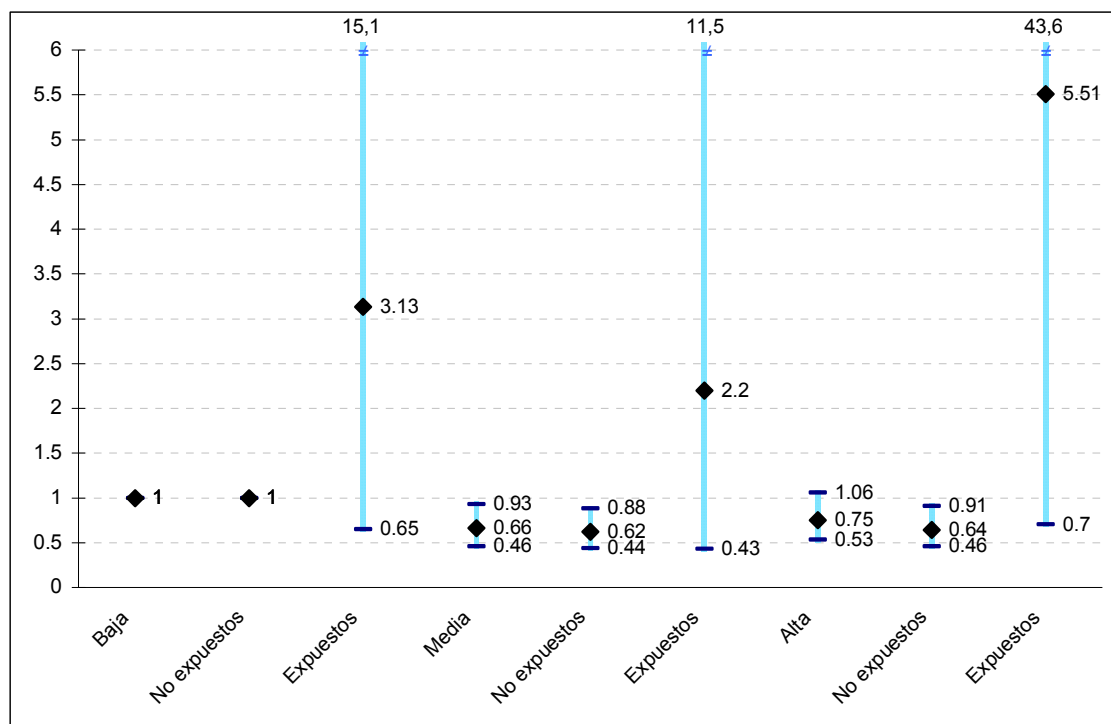
Relación entre ingesta de hierro en la dieta y uso de suplementos

Se valoró el efecto de la exposición a suplementos de hierro en los tres terciles de consumo de hierro dietético. Considerando como referencia la ingesta menor de hierro en la dieta en ausencia de exposición a suplementos de hierro, se observó que en los tres terciles la exposición a suplementos de hierro condicionó un riesgo incrementado, máximo en el tercil superior, si bien los números de pacientes en los distintos estratos fue muy pequeño y por lo tanto los intervalos de confianza muy amplios.

Tabla 96. Relación entre ingesta de hierro en la dieta y uso de suplementos

	Controles N = 416		Casos N = 436		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Densidad de hierro en la dieta						
Baja						
No expuestos	113	28,18	152	36,02	1,00	-
Expuestos	2	0,50	8	1,90	3,13	0,65 a 15,11
Media						
No expuestos	142	35,41	123	29,15	0,62	0,44 a 0,88
Expuestos	2	0,50	6	1,42	2,20	0,43 a 11,25
Alta						
No expuestos	141	35,16	126	29,86	0,64	0,46 a 0,91
Expuestos	1	0,25	7	1,66	5,51	0,70 a 43,65

Figura 97. Relación entre ingesta dietética de hierro, exposición a suplementos y riesgo



Fármacos cardiovasculares

Se incluyeron fármacos comprendidos en los códigos de nivel 3 C01 (cardioterapia), C02 (antihipertensivos), C03 (diuréticos), C04 (vasodilatadores cerebrales y periféricos), C05 (antihemorroidales y antivaricosos), C06 (otros productos cardiovasculares y C07 (betabloqueantes. La descripción desglosó los fármacos contenidos en un código de nivel 3 en sus niveles inferiores. Se definió una categoría denominada antihipertensivos en la que se englobaron los fármacos contenidos en los códigos C01D2A (antagonistas del calcio), C02B4 (inhibidores del sistema renina-angiotensina), C02B4A (inhibidores de la angiotensina-convertasa), C02B4B (bloqueantes de receptores de angiotensina), C02B5A (alfabloqueantes), C02C (asociaciones de hipotensores), C02D (asociaciones de antihipertensivos salvo con diuréticos), C03 (diuréticos) y C07 (betabloqueantes). Las categorías en las que no se registró ninguna exposición se han omitido de las tablas.

Exposición a fármacos cardiovasculares y estimación de riesgos

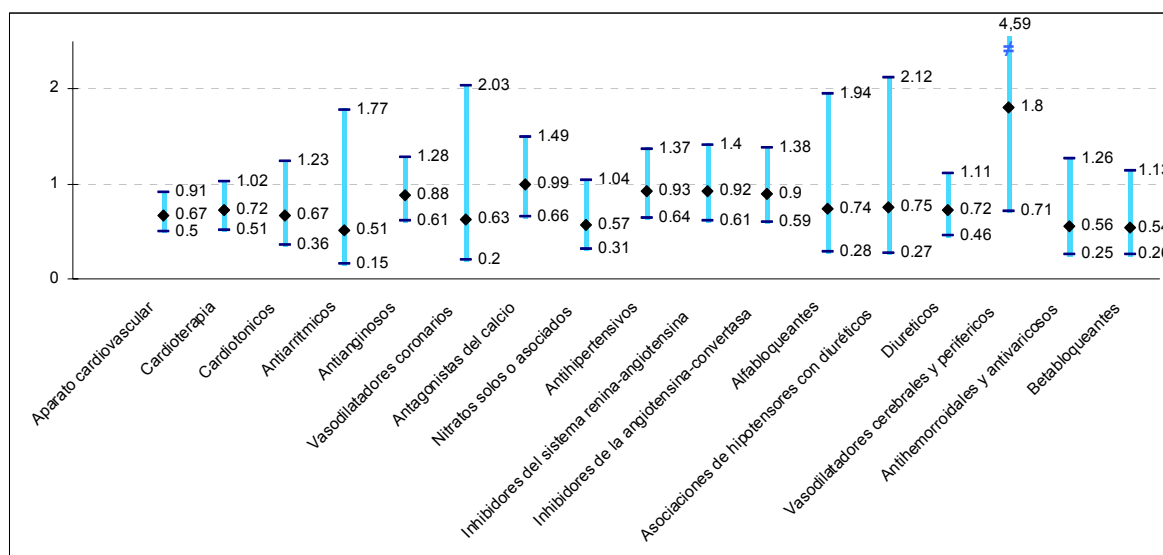
La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de fármacos cardiovasculares se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 98. Exposición crónica a fármacos cardiovasculares

Código ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
C	Aparato cardiovascular	196	47,10	175	40,10	0,67	0,50 a 0,91
C01	Cardioterapia	99	24,00	89	20,50	0,72	0,51 a 1,02
C01A	Cardiotónicos	27	6,49	20	4,59	0,67	0,36 a 1,23
C01B	Antiarrítmicos	7	1,68	4	0,92	0,51	0,15 a 1,77
C01D	Antianginosos	71	17,20	74	17,00	0,88	0,61 a 1,28
C01D1A	Vasodilatadores coronarios	7	1,68	5	1,15	0,63	0,20 a 2,03
C01D2A	Antagonistas del calcio	54	13,10	61	14,00	0,99	0,66 a 1,49
C01D3	Nitratos solos o asociados	28	6,73	20	4,60	0,57	0,31 a 1,04
C01E	Otros productos para cardioterapia	3	0,72	0	-	-	-
C02	Antihipertensivos	64	15,50	68	15,60	0,93	0,64 a 1,37

Código ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
C02B4	Inhibidores del sistema renina-angiotensina	51	12,40	53	12,20	0,92	0,61 a 1,40
C02B4A	Inhibidores de la angiotensina-convertasa	51	12,40	52	11,90	0,90	0,59 a 1,38
C02B4B	Bloqueantes de receptores de angiotensina	0	-	1	0,23	-	-
C02B5A	Alfabloqueantes	9	2,16	8	1,83	0,74	0,28 a 1,94
C02C	Asociaciones de hipotensores con diuréticos	8	1,93	7	1,61	0,75	0,27 a 2,12
C02D	Asociaciones antihipertensivos sin diuréticos	0	-	1	0,23	-	-
C03	diuréticos	55	13,30	43	9,86	0,72	0,46 a 1,11
C04	Vasodilatadores cerebrales y periféricos	7	1,69	13	2,98	1,80	0,71 a 4,59
C05	Antihemorroidales y antivaricosos	16	3,86	10	2,29	0,56	0,25 a 1,26
C06	Otros productos cardiovasculares	0	-	2	0,46	-	-
C07	Betabloqueantes	21	5,05	12	2,75	0,54	0,26 a 1,13

Figura 99. Riesgos asociados a fármacos cardiovasculares

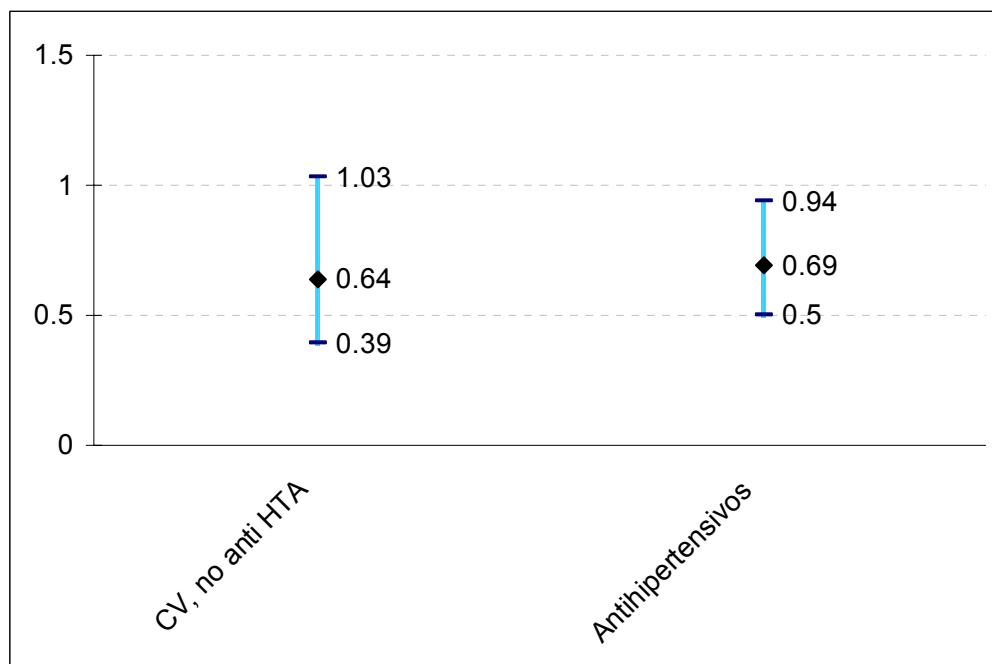


Los casos refirieron exposición a fármacos cardiovasculares más frecuentemente que los controles, siendo significativo el odds ratio global para el grupo terapéutico C de 0,67. Aunque en prácticamente todos los subgrupos se observaron exposiciones algo mayores entre los casos que entre los controles, en ningún caso la frecuencia de exposición fue significativamente mayor ni mostró ninguna asociación de riesgo significativa. Al distinguir el grupo de fármacos antihipertensivos del resto de fármacos antihipertensivos se observó una asociación protectora significativa.

Tabla 100. Exposición a fármacos cardiovasculares / antihipertensivos

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
No expuestos	220	52,9	261	59,86	1	-
Cardiovasculares no antihipertensivos	46	11,1	38	8,72	0,64	0,39 a 1,03
Antihipertensivos	150	36,1	137	31,42	0,69	0,50 a 0,94

Figura 101. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares / antihipertensivos



Características de la exposición a fármacos cardiovasculares

Globalmente se observó que la edad de los sujetos expuestos a fármacos cardiovasculares fue mayor que la de los pacientes no expuestos (media (DE) de 70,54 (9,65) vs 61,87 (12,46), respectivamente), pero no se observaron diferencias significativas entre casos y controles ni en función del sexo.

Tabla 102. Edad en función de la exposición a fármacos cardiovasculares

	Expuestos			No expuestos		
	Media	DE	N	Media	DE	N
Controles						
Varones	69,93	10,50	84	61,17	11,68	131
Mujeres	69,63	9,68	108	60,44	14,68	93
Total	69,76	10,02	192	60,87	12,98	224
Casos						
Varones	71,23	8,03	104	63,2	11,26	157
Mujeres	71,63	10,69	71	62,05	12,95	104
Total	71,39	9,17	175	62,74	11,95	261

La indicación principal para el uso de fármacos cardiovasculares fue la hipertensión, seguida de la enfermedad tromboembólica coronaria o cerebral y la insuficiencia cardiaca. La exposición se refirió mayoritariamente con un patrón de uso regular. Las características del uso de antihipertensivos fueron prácticamente las mismas que para los fármacos cardiovasculares en general.

Tabla 103. Patrón de uso de fármacos cardiovasculares

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Fármacos cardiovasculares						
Sexo						
Varones expuestos	86	40	104	39,9	0,86	0,57 a 1,28
Mujeres expuestas	110	54,7	71	40,6	0,50	0,32 a 0,78
Uso regular						
Sí	187	45,39	164	37,96	0,66	0,49 a 0,89
No	5	1,21	7	1,62	1,15	0,35 a 3,74
Indicación						

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Hipertensión	128	30,80	110	25,20	0,73	0,54 a 1,00
Enfermedad coronaria/ ictus	23	5,53	23	5,28	0,80	0,43 a 1,47
Insuficiencia cardiaca	23	5,53	7	1,61	0,25	0,11 a 0,58
Vasculopatía periférica	18	4,33	10	2,29	0,52	0,24 a 1,15
Arritmia	12	2,88	8	1,83	0,62	0,25 a 1,55
Vasodilatadores cerebrales	4	0,96	8	1,83	1,96	0,58 a 6,60
Vértigo	2	0,48	4	0,92	1,93	0,35 a 10,70
Otros	10	2,40	12	2,75	1,14	0,48 a 2,68
No especificado	25	6,01	25	5,73	0,88	0,49 a 1,57

Figura 104. Riesgo asociado exposición crónica a fármacos cardiovasculares

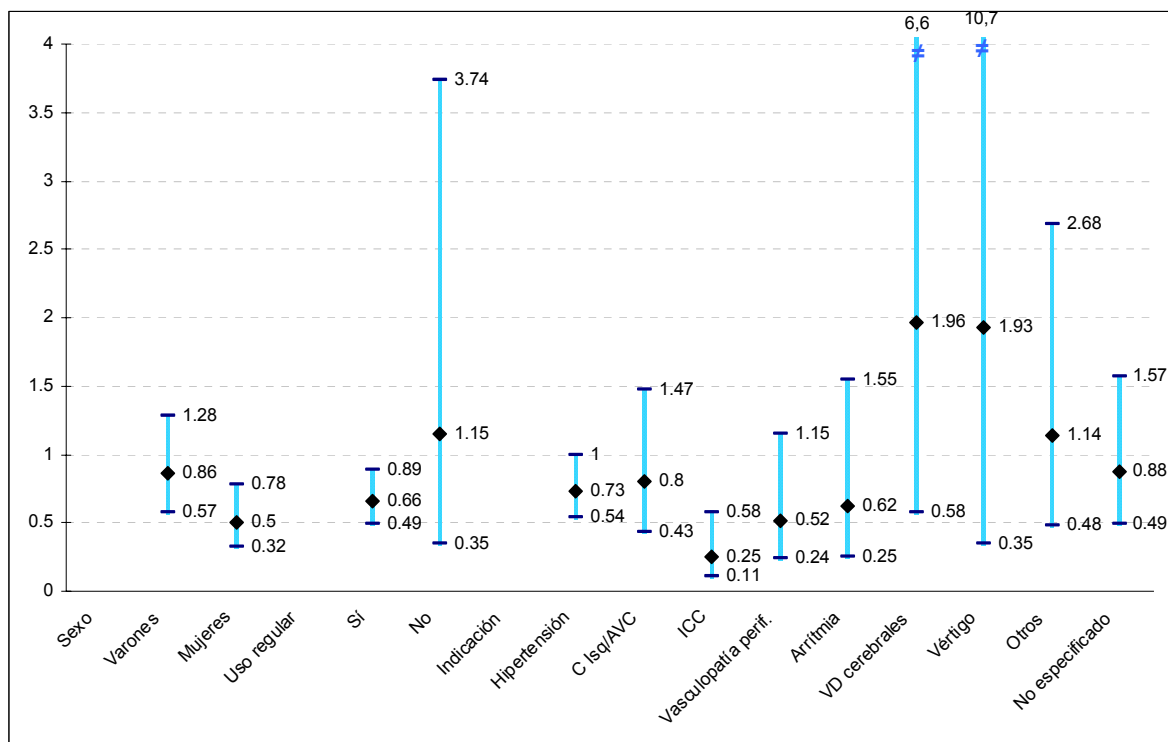
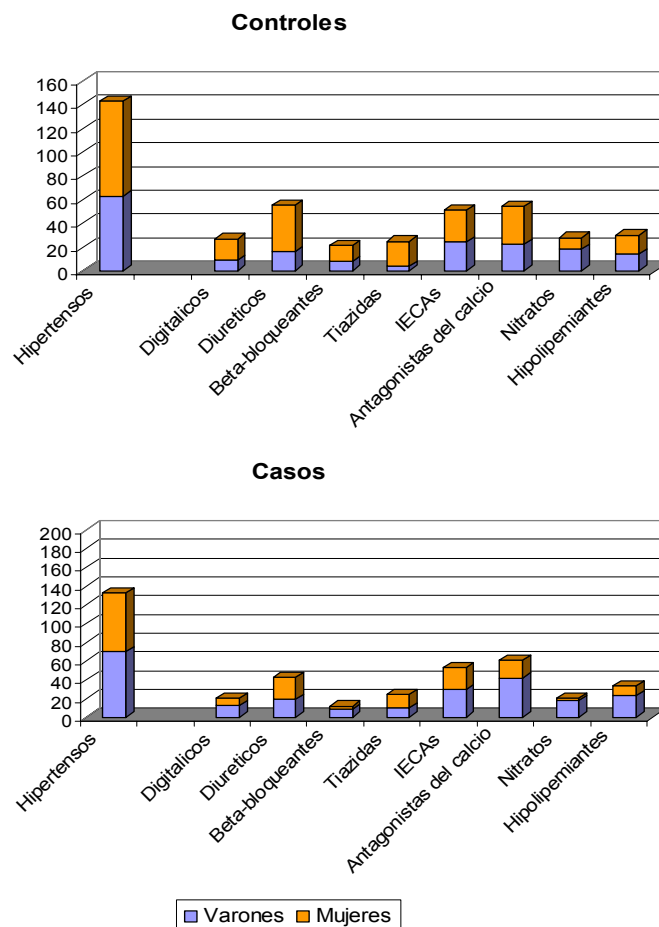


Tabla 105. Patrón de uso de fármacos antihipertensivos

Antihipertensivos	Controles		Casos		OR	IC95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	65	33,5	81	34	0,87	0,56 a 1,34
Mujeres expuestas	85	48,3	56	35	0,51	0,32 a 0,82
Uso regular (sí)						
Sí	146	39,67	133	33,50	0,68	0,49 a 0,94
No	2	0,54	3	0,76	1,17	0,19 a 7,26

Se observaron prevalencias de utilización de fármacos cardiovasculares similares entre los casos varones y mujeres, y éstas fueron también similares a la prevalencia de uso observada en los varones del grupo control. En cambio, la prevalencia de uso fue de un 13 a un 15% superior entre las mujeres del grupo de control. Esto se observó también para los fármacos antihipertensivos.

Figura 106. Prevalencia de uso de fármacos CV por sexos



Esta diferencia apareció en general en todos los subgrupos terapéuticos, tal vez de forma más marcada a expensas de los fármacos diuréticos.

La prevalencia de antecedentes de hipertensión fue aproximadamente un 3% mayor entre las mujeres que entre los varones, y aproximadamente un 10% mayor entre los controles que entre los casos.

Tabla 107. Prevalencia de antecedentes de hipertensión por sexos

Hipertensión	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Varones				
Si	63	29,3%	70	26,8%
No	152	70,7%	191	73,2%
	215	100,0%	261	100,0%
Mujeres				
Si	80	39,8%	63	36,0%
No	121	60,2%	112	64,0%
	201	100,0%	175	100,0%

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición se exploró el efecto de la exposición breve (mayor o menor de 2 años) o prolongada (mayor o menor de 5 años), así como su cronología respecto al momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes que refirieron el uso de fármacos cardiovasculares continuaban utilizándolos en la actualidad.

Tabla 108. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares. Duración de la exposición.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Fármacos cardiovasculares						
Exposición actual						
Si	173	41,89	151	35,20	0,66	0,49 a 0,90
No actualmente	20	4,84	17	3,96	0,63	0,32 a 1,26
Duración de la exposición						
Menos de 2 años	6	1,46	11	2,56	1,47	0,53 a 4,08
2 o más años	185	45,01	157	36,60	0,64	0,47 a 0,86
Menos de 5 años						
Más de 5 años	55	13,38	48	11,19	0,67	0,43 a 1,04
Más de 5 años	136	33,09	120	27,97	0,66	0,48 a 0,92

Se exploró la coincidencia en la prescripción de fármacos cardiovasculares y salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos en una serie de grupos terapéuticos, observando una frecuente co-prescripción de ambos tipos de fármacos, especialmente en las mujeres.

Tabla 109. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y salicilatos

Salicilatos	Cardiovasculares	N	%	N	%	OR	IC 95%
No	No	198	48,06	233	53,81	1	-
	Si	138	33,50	130	30,20	0,72	0,52 a 1,00
Si	No	26	6,31	28	6,47	0,91	0,51 a 1,61
	Si	50	12,14	42	9,70	0,62	0,38 a 0,99
Salicilatos	Digitálicos	N	%	N	%		
No	No	315	75,72	351	80,50	1	-
	Si	23	5,53	15	3,44	0,56	0,28 a 1,11
Si	No	74	17,79	65	14,91	0,75	0,52 a 1,09
	Si	4	0,96	5	1,15	1,02	0,27 a 3,90
Salicilatos	Diuréticos	N	%	N	%		
No	No	297	71,57	332	76,15	1	-
	Si	40	9,64	34	7,80	0,77	0,47 a 1,26
Si	No	63	15,18	61	13,99	0,83	0,56 a 1,22
	Si	15	3,61	9	2,06	0,50	0,21 a 1,18
Salicilatos	Beta-bloq.	N	%	N	%		
No	No	323	77,64	359	82,34	1	-
	Si	15	3,61	7	1,61	0,46	0,18 a 1,15
Si	No	72	17,31	65	14,91	0,79	0,54 a 1,14
	Si	6	1,44	5	1,15	0,66	0,20 a 2,22

Tabla 110. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y AINEs no salicílicos

AINEs	Cardiovasculares	N	%	N	%	OR	IC 95%
No	No	196	47,57	251	57,97	1	-
	Si	155	37,62	157	36,26	0,70	0,51 a 0,96
Si	No	28	6,80	10	2,31	0,27	0,13 a 0,58
	Si	33	8,01	15	3,46	0,33	0,17 a 0,64
AINEs	Digitálicos	N	%	N	%		
No	No	331	79,57	392	89,91	1	-
	Si	24	5,77	19	4,36	0,64	0,34 a 1,21
Si	No	58	13,94	24	5,50	0,35	0,21 a 0,58
	Si	3	0,72	1	0,23	0,29	0,03 a 2,64

AINEs	Diuréticos	N	%	N	%		
No	No	308	74,22	370	84,86	1	-
	Si	46	11,08	41	9,40	0,73	0,46 a 1,16
Si	No	52	12,53	23	5,28	0,37	0,22 a 0,62
	Si	9	2,17	2	0,46	0,19	0,04 a 0,88
AINEs	Beta-bloq.	N	%	N	%		
No	No	338	81,25	399	91,51	1	-
	Si	17	4,09	12	2,75	0,62	0,29 a 1,32
Si	No	57	13,70	25	5,73	0,38	0,23 a 0,62
	Si	4	0,96	0	0,00	-	-

Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

La observación de OR protectores significativos se limitó a los tumores de localización en recto, tanto en el caso de los fármacos cardiovasculares como en el caso de los antihipertensivos, observándose una tendencia a mayor protección frente a los tumores cuanto más proximales. También se observaron OR significativos protectores para los fármacos cardiovasculares para el estadio precoz y avanzado de los tumores, si bien los estimadores de todos fueron similares.

Tabla 111. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares: características clínicas del tumor

	N	%	OR	IC 95%
Fármacos cardiovasculares				
Controles	196	47,12		
Localización				
Recto	56	34,57	0,55	0,34 a 0,77
Colon izquierdo	65	42,21	0,74	0,50 a 1,11
Colon derecho	54	45,00	0,85	0,55 a 1,33
Estadio clínico				
A-B1-B2	82	42,48	0,68	0,47 a 0,98
C1-C2	61	40,39	0,79	0,52 a 1,19
D	30	35,29	0,54	0,32 a 0,91

Figura 112. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares: características clínicas del tumor

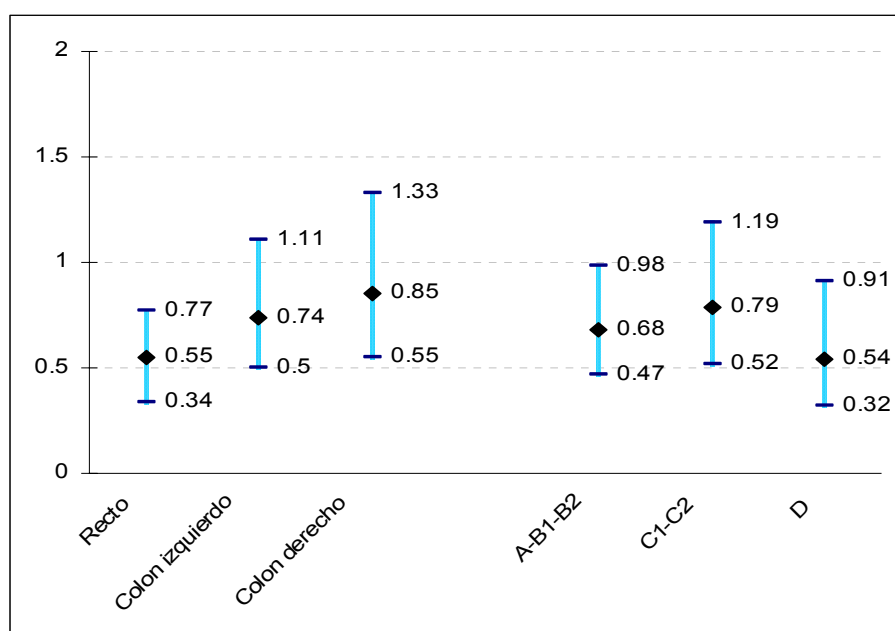
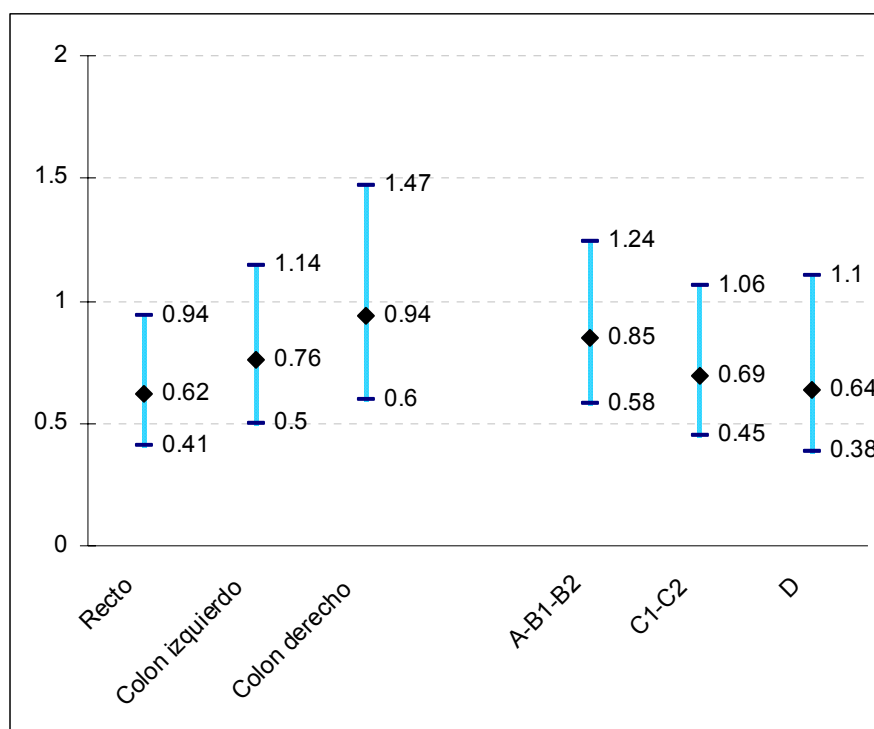


Tabla 113. Riesgo asociado a antihipertensivos: características clínicas del tumor

Antihipertensivos	N	%	OR	IC 95%
Controles	150	40,5		
Localización				
Recto	45	27,8	0,62	0,41 a 0,94
Colon izquierdo	49	31,8	0,76	0,50 a 1,14
Colon derecho	43	35,8	0,94	0,60 a 1,47
Estadío clínico				
A-B1-B2	69	35,8	0,85	0,58 a 1,24
C1-C2	43	28,5	0,69	0,45 a 1,06
D	24	28,2	0,64	0,38 a 1,10

Figura 114. Riesgo asociado a antihipertensivos: características clínicas del tumor



Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

Ningún genotipo tumoral (RER, *k-ras* y *p53* salvajes o mutados) mostró una clara influencia sobre la asociación protectora general, cuya tendencia se observó en todos los subgrupos salvo en el de RER positivo, que mostró un OR de incremento de riesgo aunque con IC 95% muy amplios.

Tabla 115. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares según genotipo tumoral

Fármacos cardiovasculares	N	%	OR	IC 95%
Controles	196	47,12		
K-ras				
mutado	70	46,05	0,80	0,54 a 1,19
salvaje	92	38,17	0,63	0,44 a 0,89
p-53				
mutado	71	43,03	0,79	0,53 a 1,18
salvaje	21	42,00	0,63	0,34 a 1,20
RER				
positivo	16	57,14	1,65	0,70 a 3,85
negativo	144	40,00	0,64	0,47 a 0,88

Figura 116. Riesgo asociado a fármacos cardiovasculares según genotipo tumoral

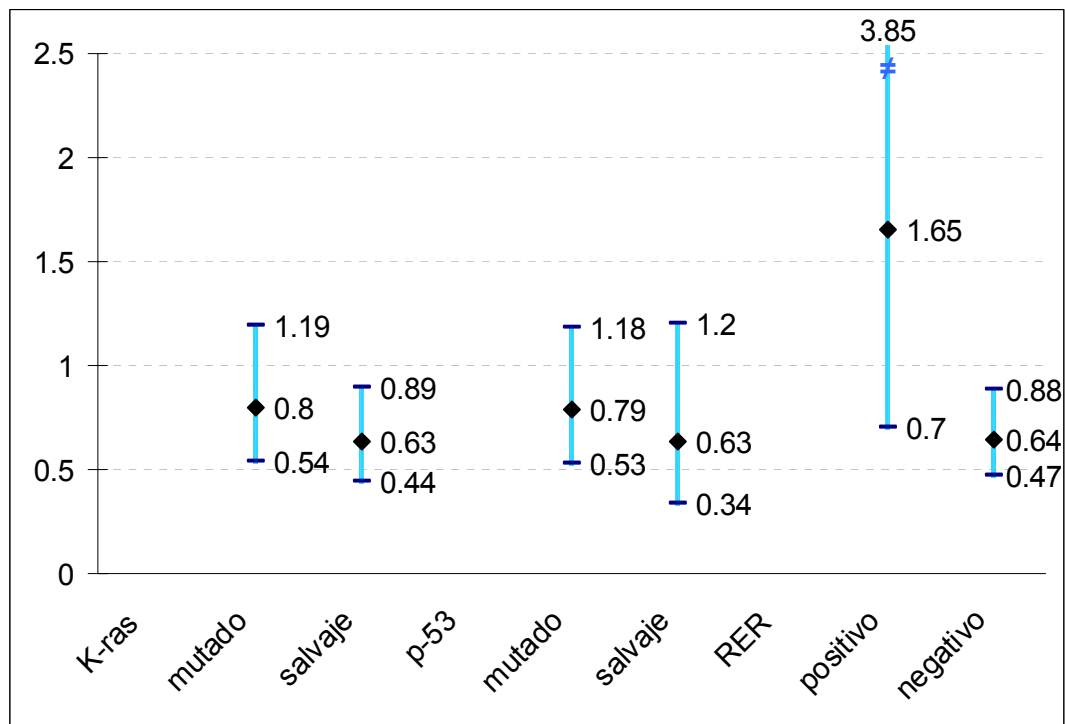
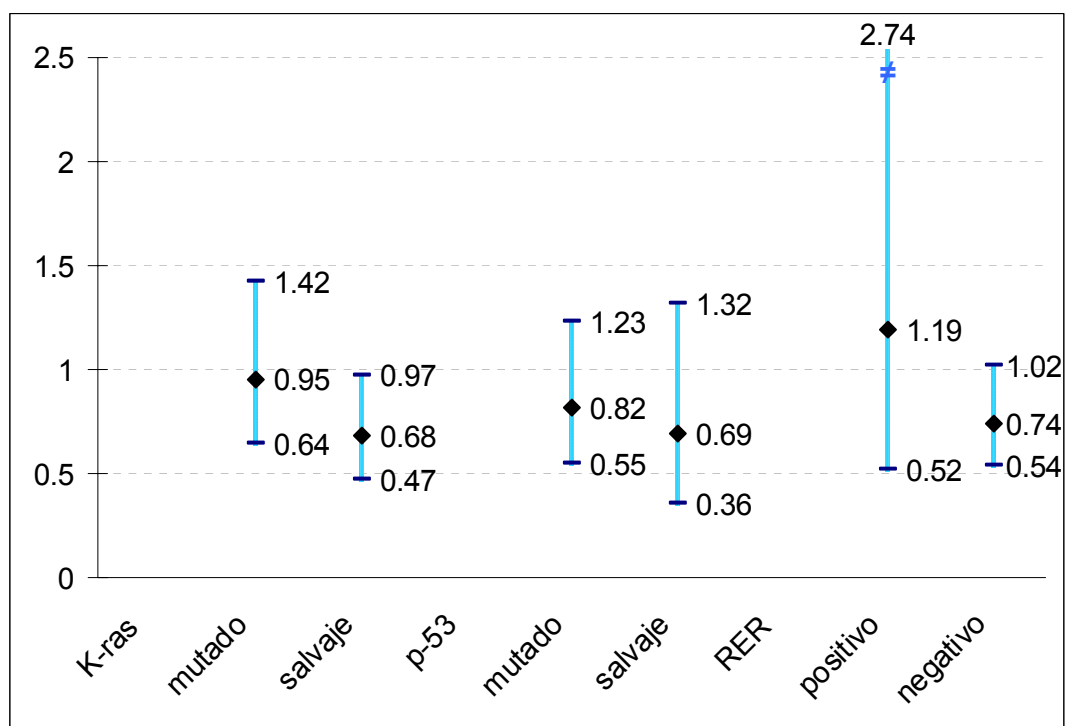


Tabla 117. Riesgo asociado a antihipertensivos según genotipo tumoral

Antihipertensivos	N	%	OR	IC 95%
Controles	150	40,5		
K-ras				
mutado	58	38,2	0,95	0,64 a 1,42
salvaje	70	29,1	0,68	0,47 a 0,97
p-53				
mutado	54	32,7	0,82	0,55 a 1,23
salvaje	16	32,0	0,69	0,36 a 1,32
RER				
positivo	11	39,3	1,19	0,52 a 2,74
negativo	115	31,9	0,74	0,54 a 1,02

Figura 118. Riesgo asociado a antihipertensivos según genotipo tumoral



Terapia genitourinaria

Se estudiaron todos los medicamentos incluidos en el código G (terapia genitourinaria) y especialmente los códigos G03 (hormonas sexuales y estimulantes genitales) y G04B (tratamiento del adenoma prostático). Para el análisis del subgrupo G03 se seleccionó exclusivamente la población femenina, mientras que para el subgrupo G04B se seleccionaron exclusivamente los varones.

Exposición a terapia genitourinaria y estimación de riesgos

Refirieron exposición a fármacos del grupo G 82 individuos, 36 controles (7 varones y 29 mujeres) y 46 casos (18 varones y 28 mujeres). En el código G03 (hormonas sexuales) sólo se registraron exposiciones de mujeres, así como en el G04B (otras preparaciones urológicas) sólo se registraron exposiciones de varones. Para el grupo G04A (antisépticos y antiinfecciosos urinarios) las

exposiciones fueron escasas y mixtas. La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de medicamentos incluidos en el código “terapia genitourinaria” se muestra en las tablas siguientes.

Tabla 119. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Global.

Código	Descripción	Controles		Casos			
		N	%	N	%	OR	IC 95%
G	Terapia genitourinaria, incluidas hormonas sexuales	36	8,67	46	10,6	1,48	0,92 a 2,38
G03	Hormonas sexuales y estimulantes genitales	29	6,97	27	6,19	1,20	0,67 a 2,16
G03A1A	Anticonceptivos hormonales	12	2,88	4	0,92	0,42	0,13 a 1,34
G04	Medicamentos urológicos	10	2,4	22	5,05	1,99	0,93 a 4,27
G04A1A	Antiinfecciosos urinarios solos	3	0,72	3	0,69	1,01	0,2 a 5,13
GO4B	Otras preparaciones, incluyendo antiespasmódicos	6	1,44	17	3,9	2,38	0,93 a 6,07
GO4B3A	Medicamentos contra adenoma prostático	5	1,2	15	3,44	2,48	0,9 a 6,81

Globalmente la exposición al grupo terapéutico G mostró una mayor frecuencia entre los casos que entre los controles, si bien no hubo ninguna asociación significativa de riesgo. Una vez desglosada la población por sexos, tanto los casos como los controles refirieron exposición a los distintos grupos terapéuticos contenidos dentro del código de nivel 1 G en una magnitud similar, no observándose ninguna tendencia de riesgo en ningún grupo terapéutico.

Tabla 120. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Mujeres.

Código	Descripción	Controles		Casos			
		N	%	N	%	OR	IC 95%
G	Terapia genitourinaria, incluidas hormonas sexuales	30	14,93	30	17,14	1,25	0,70 a 2,25
G03	Hormonas sexuales y estimulantes genitales	29	14,43	27	15,43	1,14	0,63 a 2,08
G03A1A	Anticonceptivos hormonales	12	5,97	4	2,29	0,35	0,11 a 1,13
G04	Medicamentos urológicos	3	2,36	4	2,29	1,58	0,35 a 7,17
G04A1A	Antiinfecciosos urinarios solos	2	1,57	2	1,14	1,10	0,15 a 7,93

Tabla 121. Exposición crónica a terapia genitourinaria. Varones.

Código	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
G	Terapia genitourinaria, incluidas hormonas sexuales	7	3,26	18	6,90	2,19	0,90 a 5,32
G04	Medicamentos urológicos	7	3,26	18	6,90	2,19	0,90 a 5,32
G04A1A	Antiinfecciosos urinarios solos	1	0,47	1	0,38	0,77	0,05 a 13,00
G04B	Otras preparaciones, incluyendo antiespasmódico	6	2,79	17	6,51	2,43	0,95 a 6,23
G04B3A	Medicamentos contra adenoma prostático	5	2,33	15	5,75	2,50	0,91 a 6,9

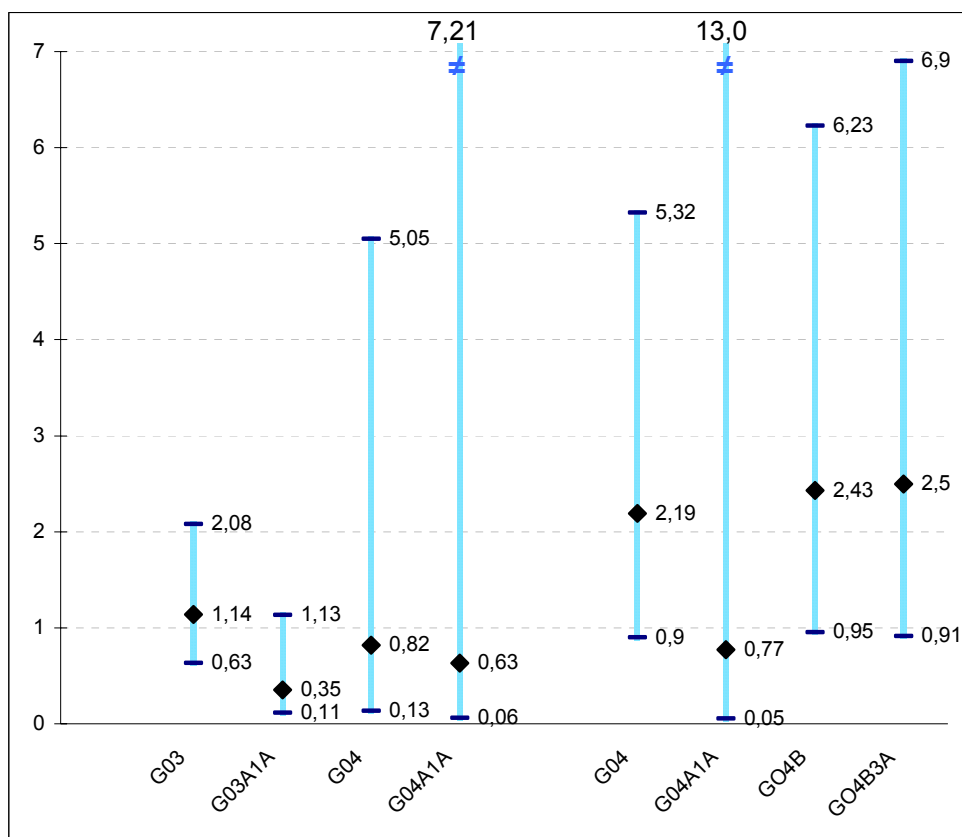
Entre los varones, la exposición a medicamentos para el adenoma prostático fue mayor entre los casos, siendo el OR global para el grupo terapéutico G04 de 2,19, si bien la tendencia no fue significativa. Esta no se asoció con un incremento destacado de la proporción entre los casos con antecedentes de otros cánceres previos que pudiera justificar esta tendencia en relación con un antecedente de cáncer de próstata en los varones, ni tampoco con una edad globalmente distinta de los varones entre casos y controles. Al valorar la edad promedio de los casos expuestos, esta fue algo mayor que la de los controles (71,56 (6,67) vs 63,43 (15,37)), pero dado el escaso número de observaciones (7 y 18, respectivamente) no se observó significación para esta diferencia.

Tabla 122. Antecedente de otros cánceres en función del sexo.

	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Varones	12	4,60	13	6,05
Mujeres	12	6,86	6	2,99
	24	5,50	19	4,57

Al ser el número de controles expuesto escaso (N = 5) y los hallazgos hasta este nivel no significativos, se continuó el estudio del grupo terapéutico G sólo para el subgrupo de mujeres.

Figura 123. Riesgos asociados a la exposición crónica a terapia genitourinaria



Características de la exposición a terapia genito urinaria en mujeres

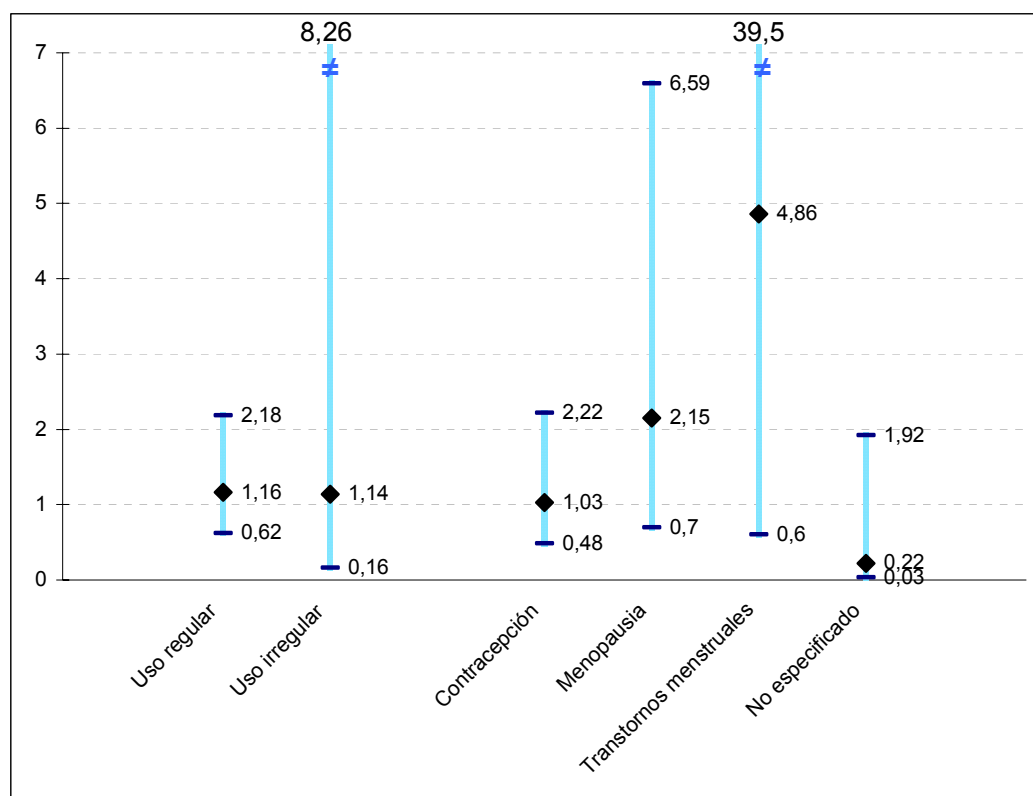
En el subgrupo de mujeres (201 controles y 175 casos), la indicación principal para el uso de terapia genitourinaria fue la contracepción, seguida del tratamiento de los síntomas menopáusicos y los trastornos menstruales. Los números de casos y controles expuestos en las distintas categorías de indicación son escasos; no se observa ninguna tendencia consistente asociada a una u otra indicación. La exposición fue típicamente con un patrón de uso regular.

Tabla 124. Patrón de uso de terapia genitourinaria en mujeres

Mujeres	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Hormonas sexuales (G03)						
Uso regular						
Sí	26	13,00	26	14,94	1,29	0,69 a 2,40
No	3	1,49	3	1,72	1,17	0,23 a 5,94
Indicación						
Contracepción	19	9,45	16	9,14	1,03	0,48 a 2,22
Menopausia	5	2,49	9	5,14	2,15	0,70 a 6,59
Trastornos menstruales	1	0,50	4	2,29	4,86	0,60 a 39,5
No especificado	5	2,49	1	0,57	0,22	0,03 a 1,92

*(media y DE)

Figura 125. Riesgo asociado a terapia genitourinaria. Patrón de uso. Mujeres



Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años) así como su cronología respecto al momento del diagnóstico (exposición durante los 5 años previos o más remota y efecto de la exposición continuada

hasta la actualidad o discontinuada, no se observó un efecto claro de la duración de la exposición sobre el riesgo de CCR. En general, los estimadores fueron superiores a 1, aunque en ningún caso se observó una significación de los resultados.

Tabla 126. Riesgo asociado a terapia genitourinaria. Duración de la exposición. Mujeres.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Hormonas sexuales (G03)						
Duración de la exposición						
Menos de 5 años	13	6,47	13	7,51	1,21	0,54 a 2,72
5 o más años	15	7,46	12	6,94	1,03	0,45 a 2,38
Exposición actual						
Si	2	1,00	4	2,31	2,69	0,48 a 15,2
No	26	12,94	21	12,14	1,01	0,53 a 1,92
Duración /actual						
De 1 a 5 años, exposición actual	0	0,00	0	0,00	-	-
De 1 a 5 años, no exposición actual	13	6,47	13	7,51	1,21	0,54 a 2,72
Más de 5 años, exposición actual	2	1,00	4	2,31	2,66	0,47 a 14,95
Más de 5 años, no exposición actual	13	6,47	8	4,62	0,79	0,30 a 2,03

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

De forma similar a los resultados previos, no se observó ningún efecto diferencial claro de los distintos principios activos referidos dentro del grupo terapéutico.

Tabla 127. Exposición a principios activos de terapia genitourinaria. Mujeres

	Controles		Casos		OR	IC 95%
Contraceptivo (NE)	7	3,48	11	6,29	2,05	0,76 a 5,52
Hormonas sexuales (NE)	7	3,48	10	5,71	1,65	0,61 a 4,44
Estradiol	3	1,49	1	0,57	0,42	0,05 a 3,95
Etinilestradiol y progestágenos	13	6,47	6	3,43	0,49	0,17 a 1,39
Etinilestradiol_levonorgestrel	8	3,98	4	2,29	-	-
Etinilestradiol_desogestrel	1	0,50	0	0,00	-	-
Etinilestradiol_gestodeno	4	1,99	0	0,00	-	-
Etinilestradiol_ciproterona	1	0,50	2	1,14	-	-
Progesterona	1	0,50	0	0,00	-	-
Noretisterona	0	0,00	1	0,57	-	-
Tibolona	1	0,50	0	0,00	-	-
Testosterona	0	0,00	1	0,57	-	-

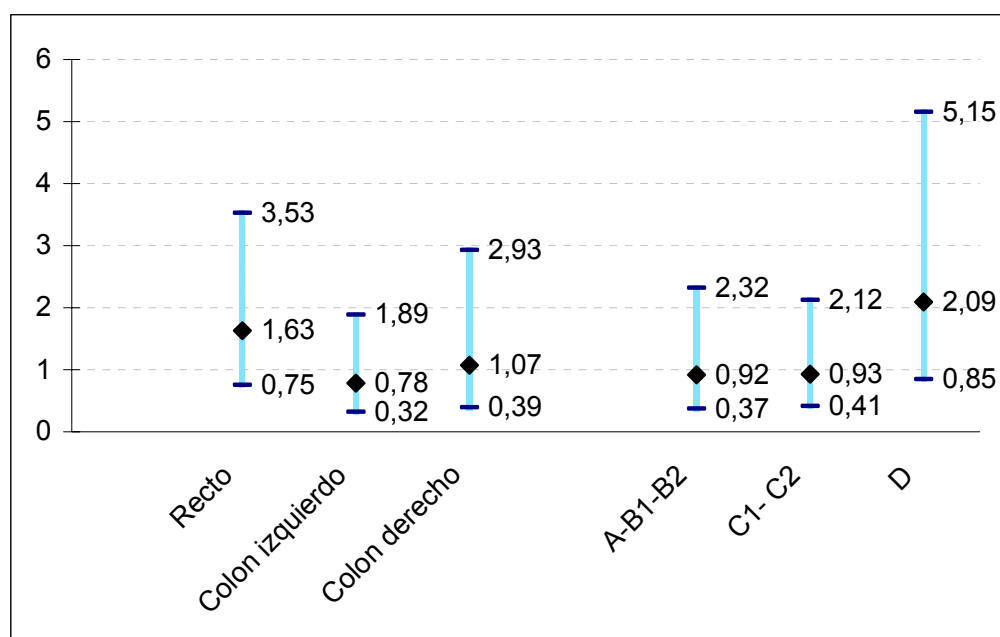
Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

No se observó ninguna asociación clara ni diferencial en función de la localización del tumor (recto, colon izquierdo o derecho) ni de su estadio en el momento del diagnóstico (inicial (Dukes "A" y "B"), intermedio (Dukes "C") o avanzado (Dukes "D")).

Tabla 128. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según clínica del tumor. Mujeres.

	N	%	OR	IC 95%
Hormonas sexuales (G03)				
controles	29	14,43		
Localización				
Recto	13	18,84	1,63	0,75 a 3,53
Colon izquierdo	8	12,50	0,78	0,32 a 1,89
Colon derecho	6	14,28	1,07	0,39 a 2,93
Estadío clínico				
A-B1-B2	7	10,1	0,92	0,37 a 2,32
C1-C2	10	14,49	0,93	0,41 a 2,12
D	10	27,78	2,09	0,85 a 5,15

Figura 129. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según clínica del tumor. Mujeres



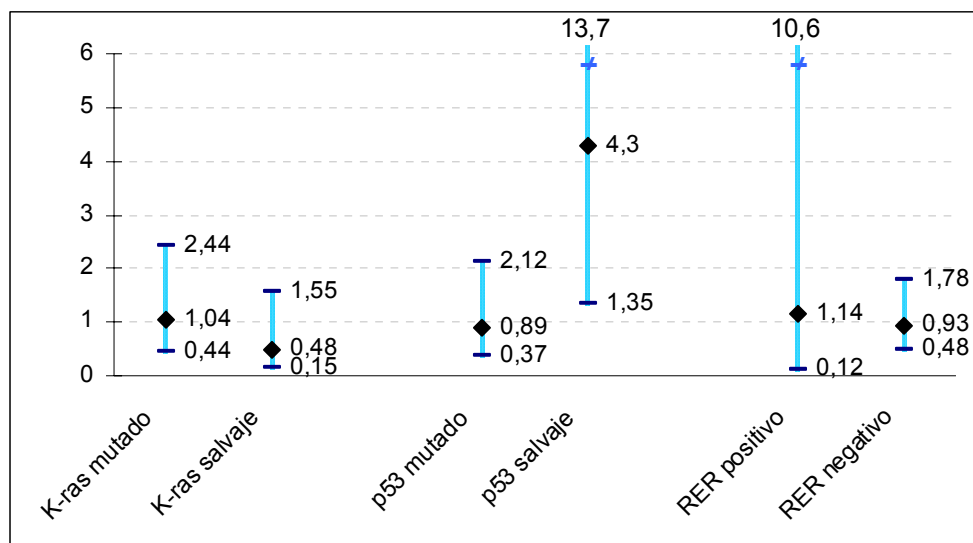
Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

Se observó un riesgo significativamente superior para la exposición a hormonas sexuales atribuible al subgrupo de tumores con genotipo salvaje para p53; no obstante, puesto que no existe un efecto general para el grupo terapéutico y puesto que los números de casos asociados a la observación son pequeños, es probable que se trate de una observación debida al azar. No se observó influencia de los restantes genotipos tumorales (RER y *k-ras*).

Tabla 130. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según genotipo tumoral. Mujeres

	N	%	OR	IC 95%
Hormonas sexuales +				
Controles	29	14,43		
K-ras				
mutado	9	13,85	1,04	0,44 a 2,44
salvaje	13	13,40	0,48	0,15 a 1,55
p-53 (IHQ)				
mutado	9	13,24	0,89	0,37 a 2,12
salvaje	6	30,00	4,30	1,35 a 13,70
RER				
positivo	1	10,00	1,14	0,12 a 10,60
negativo	19	12,84	0,93	0,48 a 1,78

Figura 131. Riesgo asociado a terapia genitourinaria según genotipo tumoral. Mujeres



Analgésicos y antiinflamatorios

En este caso la medicación considerada correspondió a diversos medicamentos incluidos en los códigos de nivel 3 B01 (agentes antitrombóticos), N02 (analgésicos no narcóticos), M01 (antiinflamatorios no esteroídicos), M03 (asociaciones de miorelajantes con otras sustancias) y R05 (antigripales y antitusígenos). Dentro de estas categorías se seleccionaron todos aquellos medicamentos que incluyeran en su composición un salicilato, un antiinflamatorio no esteroide o paracetamol.

Tabla 132. Definición de los fármacos estudiados como analgésicos y antiinflamatorios

Cualquier analgésico/ antiinflamatorio	B01 Agentes antitrombóticos	N02 Analgésicos no narcóticos	M Aparato locomotor	R05 Antigripales y antitusígenos
Aspirina: Aquellas medicaciones que contienen ácido acetilsalicílico en los grupos:	B01B1A Inhibidores de la agregación plaquetar	N02B1A Salicilatos N02B2A Asociación de salicilatos con paracetamol N02B2B Combinaciones con codeína	M03B2A Asociación de miorelajantes con otras sustancias	R05A1A Asociaciones antigripales con analgésicos
Paracetamol: Medicaciones que contienen paracetamol en los grupos:		N02B1B Paracetamol N02B2A asociación de salicilatos con paracetamol N02B2B Asociaciones con codeína N02B2C Otras asociaciones de analgésicos N02C1A Tratamientos para la fase aguda de la migraña	M03B2A Asociación de miorelajantes con otras sustancias	R05A1A Asociaciones antigripales con analgésicos

Cualquier analgésico/ antiinflamatorio	B01 Agentes antitrombóticos	N02 Analgésicos no narcóticos	M Aparato locomotor	R05 Antigripales y antitusígenos
Pirazonas: Medicaciones que contienen propifenazona, fenazona o metamizol en los grupos:		N02B1C Pirazonas N02B2B Asociaciones con codeína N02B2C Otras asociaciones de analgésicos N02C1A Tratamientos para la fase aguda de la migraña	M03B2A Asociación de miorelajantes con otras sustancias	
Otros AINEs*			M01A1A Antiinflamatorios no esteroídicos, solos	

Los análisis se realizaron sobre las categorías elaboradas a partir de la tabla anterior. Asimismo, para algunos análisis se reagruparon los distintos principios activos en función de su estructura química (tabla).

Tabla 133. Grupos químicos analgésicos y antiinflamatorios

Nombre de la categoría	Principios activos incluidos
Analgésicos no narcóticos	Salicilatos, pirazonas, paracetamol y antiinflamatorios no esteroides (indolacéticos, fenilalcanoicos, oxicames y fenamatos)
Salicilatos	Salicilatos (ácido acetil salicílico y sus sales)
Paracetamol	Paracetamol
Pirazonas	Propifenazona, metamizol y fenilbutazona
AINEs Fenilalcanoicos	Arilacéticos y arilpropionicos
Arilacéticos	diclofenaco, nabumetona y aceclofenaco
Arilpropiónicos	Ketorolaco y naproxeno
AINEs Indolacéticos	Acemetacina, indometacina y sulindac
AINEs Oxicames	Piroxicam
AINEs Fenamatos	Ácido niflúmico

Exposición a analgésicos/antiinflamatorios y estimación de riesgos

La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de fármacos analgésicos no narcóticos y antiinflamatorios se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 134. Exposición crónica a fármacos analgésicos y antiinflamatorios

Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Analgésicos no narcóticos	153	36,78	124	28,44	0,70	0,52 a 0,94
Salicilatos	78	18,75	70	16,06	0,79	0,55 a 1,14
Paracetamol	74	17,79	43	9,86	0,55	0,36 a 0,83
Pirazonas	16	3,85	23	5,28	1,51	0,78 a 2,92
Otros AINEs	61	14,66	25	5,73	0,36	0,22 a 0,59
Fenilalcanoicos	50	12,02	19	4,36	0,34	0,20 a 0,58
Indolacéticos	7	1,68	6	1,38	0,80	0,26 a 2,43
Oxicames	6	1,44	2	0,46	0,32	0,06 a 1,60
Fenamatos	1	0,24	0	0,00	-	-

Los casos refirieron exposición a fármacos analgésicos y antiinflamatorios menos frecuentemente que los controles, siendo el odds ratio global de 0,7 (significativo), para los salicilatos de 0,79 (no significativo), para el paracetamol de 0,55 (significativo), para las pirazonas de 1,51 (no significativo) y para los otros AINEs de 0,36 (significativo).

Características de la exposición a analgésicos/antiinflamatorios

Las mujeres refirieron una prevalencia de exposición a este grupo terapéutico mayor que los varones, especialmente en el grupo de control, si bien los riesgos estimados por sexos fueron semejantes. La indicación principal para el uso de analgésicos y antiinflamatorios fueron la cefalea/migraña y las artropatías, seguidas de la prevención cardiovascular, ésta última exclusiva de los salicilatos. La exposición mostró tanto un patrón de uso regular como irregular, si bien el patrón de uso regular se asoció a un efecto protector más evidente que la indicación irregular.

Tabla 135. Patrón de uso de analgésicos y antiinflamatorios

Analgésicos/ antiinflamatorios	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	63	29,3	62	23,8	0,72	0,48 a 1,09
Mujeres expuestas	90	44,8	62	35,4	0,68	0,45 a 1,03
Uso regular						
Sí	116	28,02	76	17,4	0,55	0,39 a 0,77
No	35	8,45	48	11,0	1,27	0,79 a 2,04
Indicación						
Cefalea-migraña	53	12,74	36	8,26	0,64	0,40 a 1,01
Artropatías	39	9,38	21	4,82	0,44	0,25 a 0,78
Prevención cardiovascular	31	7,45	29	6,65	0,68	0,39 a 1,18
Dolor (no especificado)	24	5,77	30	6,88	1,20	0,67 a 2,12
Otros/ no especificado	5	1,20	3	0,69	0,43	0,10 a 1,85
Malestar	1	0,24	5	1,15	5,19	0,60 a 44,6

Para los salicilatos, la distribución de utilización fue similar entre varones y mujeres, siendo más evidente el efecto protector observado en la utilización regular y en la indicación por artropatías.

Tabla 136. Patrón de uso de salicilatos

Salicilatos	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	37	17,21	43	16,48	0,87	0,53 a 1,43
Mujeres expuestas	41	20,4	27	15,43	0,70	0,41 a 1,20
Uso regular						
Sí	62	14,90	44	10,09	0,61	0,40 a 0,93
No	14	3,36	25	5,73	1,68	0,85 a 3,31
Indicación						
Prevención cardiovascular	31	7,45	29	6,65	0,74	0,43 a 1,27
Cefalea-migraña	33	7,93	25	5,73	0,74	0,43 a 1,28
Dolor (no especificado)	2	0,48	9	2,06	4,40	0,94 a 20,57
Artropatías	6	1,44	1	0,23	0,14	0,02 a 1,18
Malestar	1	0,24	2	0,46	2,20	0,17 a 23,30
Otros/ no especificado	5	1,20	4	0,92	0,65	0,17 a 2,46

Para el paracetamol, la utilización fue menor entre los varones; el efecto protector fue más evidente para la utilización regular y en la indicación por cefalea/migraña y artropatías.

Tabla 137. Patrón de uso de paracetamol

Paracetamol	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	25	11,6	17	6,51	0,55	0,28 a 1,05
Mujeres expuestas	48	23,9	26	14,9	0,57	0,33 a 0,96
Uso regular						
Sí	43	10,34	19	4,36	0,42	0,24 a 0,73
No	30	7,21	24	5,50	0,77	0,44 a 1,35
Indicación						
Cefalea-migraña	45	10,82	16	3,68	0,34	0,19 a 0,61
Dolor (no especificado)	17	4,09	17	3,91	1,02	0,50 a 2,05
Artropatías	10	2,40	6	1,38	0,50	0,18 a 1,41
Otros/ no especificado	1	0,24	3	0,69	3,44	0,35 a 33,52

Para las pirazolonas la exposición fue más frecuente entre las mujeres, y no se observaron tendencias distintas en función de la indicación por la cual se utilizaron los fármacos.

Tabla 138. Patrón de uso de pirazolonas

Pirazolonas	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	4	1,86	9	3,45	1,93	0,59 a 6,36
Mujeres expuestas	11	5,47	12	6,86	1,26	0,54 a 2,95
Uso regular						
Sí	9	2,17	9	2,08	1,05	0,41 a 2,71
No	5	1,20	10	2,31	2,15	0,73 a 6,35
Indicación						
Cefalea-migraña	9	2,16	10	2,30	1,20	0,48 a 3,02
Dolor (no especificado)	6	1,44	7	1,61	1,25	0,41 a 3,78
Artropatías	0	-	3	0,69	-	-

Al igual que en los grupos previos, los AINEs no salicílicos se utilizaron más frecuentemente entre las mujeres, siendo más evidente el efecto protector observado en la utilización regular y en la indicación por artropatías.

Tabla 139. Patrón de uso de otros AINEs

Otros AINES	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	23	10,7	11	4,21	0,36	0,17 a 0,77
Mujeres expuestas	38	18,9	14	8,0	0,36	0,19 a 0,69
Uso regular						
Sí	39	9,42	11	2,52	0,24	0,12 a 0,47
No	20	4,83	14	3,21	0,65	0,32 a 1,31
Indicación						
Dolor (no especificado)	46	11,06	19	4,36	0,37	0,21 a 0,64
Artropatías	9	2,16	3	0,69	0,29	0,08 a 1,06
Otros / no especificado	6	1,44	3	0,69	0,39	0,10 a 1,56

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años) así como su cronología respecto al momento del diagnóstico (exposición durante los 5 años previos o más remota y efecto de la exposición continuada hasta la actualidad o discontinuada, se observó un mayor efecto protector en aquellas exposiciones prolongadas que se mantenían en la actualidad, tanto para el grupo terapéutico en general como para los salicilatos y los AINEs.

En el caso del paracetamol, el efecto de la duración del tratamiento fue muy evidente con mayor protección cuanto más prolongada la exposición, independientemente del uso actual.

Tabla 140. Riesgo asociado a analgésicos y antiinflamatorios. Duración de la exposición.

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Analgésicos y antiinflamatorios						
De 1 a 5 años, exposición actual	32	7,69	31	7,18	0,78	0,46 a 1,32
De 1 a 5 años, no exposición actual	3	0,72	12	2,78	3,52	0,98 a 12,67
Más de 5 años, exposición actual	101	24,28	60	13,89	0,51	0,35 a 0,74
Más de 5 años, no exposición actual	12	2,88	13	3,01	1,00	0,44 a 2,26
Salicilatos						
De 1 a 5 años, exposición actual	20	4,81	13	3,01	0,51	0,25 a 1,05
De 1 a 5 años, no exposición actual	2	0,48	5	1,16	1,92	0,37 a 9,84
Más de 5 años, exposición actual	39	9,38	32	7,41	0,72	0,44 a 1,19
Más de 5 años, no exposición actual	16	3,85	17	3,94	1,04	0,51 a 2,12
Paracetamol						
De 1 a 5 años, exposición actual	12	2,88	17	3,94	1,31	0,61 a 2,79
De 1 a 5 años, no exposición actual	0	0,00	5	1,16	-	-
Más de 5 años, exposición actual	54	12,98	16	3,70	0,28	0,16 a 0,50
Más de 5 años, no exposición actual	7	1,68	1	0,23	0,15	0,02 a 1,23
Pirazonas						
De 1 a 5 años, exposición actual	0	0,00	1	0,23	-	-
De 1 a 5 años, no exposición actual	2	0,48	7	1,62	3,51	0,72 a 17,14
Más de 5 años, exposición actual	7	1,68	6	1,39	0,89	0,29 a 2,71
Más de 5 años, no exposición actual	5	1,20	4	0,93	0,93	0,25 a 3,53
Otros AINEs						
De 1 a 5 años, exposición actual	21	5,05	11	2,55	0,47	0,22 a 0,99
De 1 a 5 años, no exposición actual	1	0,24	1	0,23	1,01	0,06 a 16,44
Más de 5 años, exposición actual	34	8,17	8	1,85	0,20	0,09 a 0,44
Más de 5 años, no exposición actual	5	1,16	1	0,23	0,18	0,02 a 1,55

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

El principio activo más utilizado fue la aspirina, seguida del paracetamol y del diclofenaco. El resto de principios activos tuvieron una prevalencia de uso inferior al 3% entre los controles. Se exploró la posibilidad de que hubiese un uso conjunto de paracetamol y aspirina que pudiera ser significativo, pero solo en 18 controles y 10 casos la utilización de uno y otro fue coincidente, y el riesgo resultante fue intermedio entre el de uno y otro.

Tabla 141. Exposición a principios activos analgésicos y antiinflamatorios

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Analgésicos y antiinflamatorios	151	36,30	123	28,21	0,70	0,52 a 0,94
Principios activos*						
Aspirina	77	18,51	70	16,06	0,80	0,56 a 1,15
Paracetamol	68	16,35	42	9,63	0,58	0,38 a 0,89
Propifenazona	12	2,88	16	3,67	1,46	0,68 a 3,17
Metamizol	5	1,20	7	1,61	1,37	0,43 a 4,38
Diclofenaco	46	11,06	14	3,21	0,27	0,14 a 0,51
Indometacina	7	1,68	4	0,92	0,54	0,16 a 1,88
Piroxicam	6	1,44	2	0,46	0,32	0,06 a 1,60
Aspirina + paracetamol	127	30,53	102	23,39	0,71	0,52 a 0,97

*Solo se han incluido aquellos principios activos del grupo con N >5 en el grupo de control

Para aquellos principios activos con un número de controles expuestos superior a 5, se observaron asociaciones protectoras frente al CCR para el diclofenaco (OR = 0,27) y el paracetamol (OR = 0,58). Las pirazolonas mostraron una tendencia no significativa hacia un incremento del riesgo, y para el resto de principios activo el estimador puntual de riesgo fue de signo protector, si bien no se alcanzó la significación estadística en ningún caso. Cabe destacar que los estimadores puntuales de riesgo de piroxicam y diclofenaco fueron similares entre sí (0,27 y 0,32, respectivamente), pudiendo deberse la falta de significación en el último caso al escaso número de sujetos en la categoría.

Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

No se observó una influencia clara de la localización del tumor (recto, colon izquierdo o derecho) ni de su estadio en el momento del diagnóstico (inicial sobre la asociación de reducción del riesgo observada, salvo las pirazolonas; en general, el estimador de mayor protección fue el de cáncer del colon izquierdo y en el caso de los AINEs no salicílicos se observó una cierta

tendencia a observar OR más protectores en las porciones distales del intestino, pero en ningún caso se observó significación para esta observación.

Tabla 142. Riesgo asociado a analgésicos y antiinflamatorios: características del tumor

	N	%	OR	IC 95%
Analgésicos/antiinflamatorios				
Controles	153	36,78		
Localización				
Recto	46	28,75	0,69	0,46 a 1,03
Colon izquierdo	35	23,65	0,53	0,34 a 0,82
Colon derecho	34	34,00	0,93	0,58 a 1,49
Estadío clínico				
A-B1-B2	54	30,51	0,78	0,53 a 1,14
C1-C2	34	24,11	0,55	0,36 a 0,86
D	26	31,71	0,80	0,48 a 1,34
Salicilatos				
Controles	78	18,75		
Localización				
Recto	26	16,25	0,82	0,50 a 1,35
Colon izquierdo	16	10,81	0,49	0,27 a 0,88
Colon derecho	24	24,00	1,29	0,76 a 2,20
Estadío clínico				
A-B1-B2	36	20,34	1,02	0,65 a 1,60
C1-C2	16	11,35	0,56	0,31 a 0,99
D	13	15,85	0,78	0,41 a 1,50
Pirazolonas				
Controles	16	3,85		
Localización				
Recto	11	6,88	1,94	0,88 a 4,30
Colon izquierdo	6	4,05	1,15	0,44 a 3,03
Colon derecho	5	5,00	1,52	0,54 a 4,30
Estadío clínico				
A-B1-B2	11	6,21	1,92	0,86 a 4,29
C1-C2	6	4,26	1,17	0,45 a 3,05
D	5	6,10	1,75	0,62 a 4,96

	N	%	OR	IC 95%
Paracetamol				
Controles	74	17,79		
Localización				
Recto	16	10,00	0,53	0,30 a 0,95
Colon izquierdo	16	10,81	0,61	0,34 a 1,09
Colon derecho	9	9,00	0,53	0,25 a 1,11
Estadío clínico				
A-B1-B2	17	9,60	0,56	0,32 a 1,00
C1-C2	15	10,64	0,57	0,31 a 1,04
D	9	10,98	0,61	0,29 a 1,28
AINEs fenilalcanoicos*				
Controles	50	12,02		
Localización				
Recto	5	3,09	0,24	0,09 a 0,60
Colon izquierdo	7	4,55	0,35	0,15 a 0,79
Colon derecho	7	5,83	0,48	0,21 a 1,09
Estadío clínico				
A-B1-B2	6	3,11	0,25	0,10 a 0,59
C1-C2	9	6,00	0,46	0,22 a 0,96
D	4	4,71	0,36	0,13 a 1,03

*Los subgrupos indolacéticos y oxicames no se describen por tener pocos casos en cada categoría

Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

No se observó influencia clara del genotipo del tumor (RER, *k-ras* y p53 salvajes o mutados) sobre la asociación de riesgos.

Tabla 143. Riesgo asociado a analgésicos/antiinflamatorios según genotipo tumoral

	N	%	OR	IC 95%
Analgésicos/antiinflamatorios				
Controles	153	36,78		
K-ras				
mutado	49	32,24	0.83	0.55 a 1.23
salvaje	66	27,39	0.67	0.47 a 0.95
p-53				
mutado	57	34,55	0.94	0.64 a 1.38
salvaje	17	34,00	0.92	0.49 a 1.73
RER				
positivo	9	32,14	0.87	0.38 a 1.99
negativo	102	28,33	0.69	0.51 a 0.94
Salicilatos				
Controles	78	18,75		
K-ras				
mutado	27	17,76	0,88	0,54 a 1,43
salvaje	36	14,94	0,74	0,48 a 1,15
p-53				
mutado	27	16,36	0,84	0,51 a 1,36
salvaje	12	24,00	1,30	0,64 a 2,64
RER				
positivo	4	14,29	0,70	0,24 a 2,10
negativo	58	16,11	0,79	0,54 a 1,16
Paracetamol				
Controles	73	17,55		
K-ras				
mutado	15	9,87	0,55	0,30 a 1,01
salvaje	25	10,37	0,59	0,36 a 0,96
p-53				
mutado	23	13,94	0,82	0,49 a 1,38
salvaje	4	8,00	0,46	0,16 a 1,34
RER				
positivo	2	7,14	0,40	0,09 a 1,75
negativo	35	9,72	0,55	0,35 a 0,85

	N	%	OR	IC 95%
Pirazolonas				
Controles	15	3,61		
K-ras				
mutado	9	5,92	1,83	0,77 a 4,31
salvaje	12	4,98	1,53	0,70 a 3,34
p-53				
mutado	10	6,06	1,91	0,83 a 4,4
salvaje	3	6,00	2,02	0,54 a 7,47
RER				
positivo	1	3,57	1,10	0,14 a 8,77
negativo	20	5,56	1,73	0,86 a 3,46
AINEs fenilalcanoicos*				
Controles	50	12,02		
K-ras				
mutado	6	3,95	0,31	0,13 a 0,74
salvaje	11	4,56	0,35	0,18 a 0,70
p-53				
mutado	11	6,67	0,53	0,27 a 1,04
salvaje	0	-	-	-
RER				
positivo	1	3,57	0,29	0,04 a 2,21
negativo	14	3,89	0,30	0,16 a 0,55

* Los subgrupos indolacéticos y oxicames no se describen por tener pocos casos en cada categoría

Otras características clínicas

Se exploró la posibilidad de una asociación entre el uso de paracetamol y una dieta más saludable, que podría estar motivada por un antecedente de dispepsia que contraindicase de forma relativa la utilización de aines potencialmente gastrolesivos. Se observó la asociación protectora ya conocida con una ingesta calórica menor, y la misma tendencia protectora asociada al uso de paracetamol descrita en apartados previos, aunque sin una obvia influencia entre ambos factores.

Tabla 144. Riesgo asociado a paracetamol según ingesta calórica

	controles		casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
No expuestos a Paracetamol						
Ingesta calórica alta	108	26.93	144	33.96	1.00	-
Ingesta calórica media	105	26.18	131	30.90	0.93	0.64 a 1.35
Ingesta calórica baja	115	28.68	110	25.94	0.72	0.48 a 1.09
Expuestos a Paracetamol						
Ingesta calórica alta	14	3.49	9	2.12	0.54	0.22 a 1.29
Ingesta calórica media	23	5.74	16	3.77	0.54	0.27 a 1.09
Ingesta calórica baja	36	8.98	14	3.30	0.31	0.16 a 0.62

Polimorfismo del enzima COX-2 y asociación de riesgos

En el estudio realizado para evaluar en un subgrupo de 274 casos y 292 controles la presencia y el efecto de varios polimorfismos de la enzima ciclooxigenasa 2, se identificó un polimorfismo (D9850) asociado a un incremento de riesgo de cáncer colorrectal.

Tabla 145.. Polimorfismos de la COX-2 explorados y ORs para CCR

Genotipos	Controles/Casos	OR	IC 95%
D401 (rs689465)			
A/A	181/201	1	
A/G	69/67	0,92	0,62 a 1,38
G/G	9/9	0,78	0,3 a 2,05
D926 (rs20417)			
G/G	170/150	1	
G/C	77/59	0,92	0,61 – 1,39
C/C	10/11	1,13	0,46 – 2,80
D1629 (rs20424)			
C/C	263/280	1	
C/G-G/G	6/10	1,59	0,56 a 4,52
D3050 (rs5277)			
G/G	183/180	1	
G/C	79/97	1,3	0,9 a 1,87
C/C	10/13	1,5	0,63 a 3,57

Genotipos	Controles/Casos	OR	IC 95%
D5209 (rs20432)			
T/T	174/187	1	
T/G	86/91	1,05	0,73 a 1,52
G/G	11/12	0,99	0,42 a 2,33
D8473 (rs5275)			
T/T	126/140	1	
T/C	120/121	1,01	0,71 a 1,45
C/C	25/29	1,05	0,58 a 1,91
D9850 (rs4648298)			
A/A	258/257	1	
A/G –G/G	10/24	2,49	1,17 – 5,32
D10335 (rs689469)			
G/G	241/245	1	
G/A-A/A	10/20	2,17	0,99 a 4,78

**Para las variantes de baja frecuencia se han agrupado los homocigóticos raros con los heterocigóticos puesto que sus estimadores de riesgo fueron similares pero menos precisos que la combinación.*

El efecto de incremento del riesgo observado para el polimorfismo D9850 fue independiente de la edad, influenciado por el sexo (con un riesgo asociado de cáncer 5 veces mayor en varones) y mayor para tumores rectales que colónicos. También se observaron interacciones evidentes con los hábitos tabáquico y enólico, de modo que el riesgo asociado al polimorfismo se triplicó en los bebedores de más de 60 g diarios y aumentó en los sujetos muy fumadores.

Tabla 146. Riesgo asociado al polimorfismo de la COX-2 d9850

Genotipo	Ca/Co		OR	IC 95%
	AA	AG-GG		
Global	257/258	24/10	2.49	(1.17 – 5.32)
Varones	151/131	16/4	3,29	1,06 a 10,23
Mujeres	106/127	8/6	1,87	0,62 a 5,70
Colon	94/258	9/10	2,53	0,99 a 6,47
Recto	163/258	15/10	2,47	1,07 a 5,71

Tabla 147. Polimorfismo COX-2 d9850: riesgo en función de hábitos tóxicos

	AA			AG-GG		
	Ca/Co	OR	IC 95%	Ca/Co	OR	IC 95%
Ingesta enólica (g/día)						
Ninguna	89/114	1		8/6	1.79	0.59 a 5.42
1- 60 g	125/119	1.39	0.88 a 2.18	11/4	3.63	1.07 a 12.31
>60 g	43/25	2.38	1.2 a 4.73	5/0	-	-
Duración ingesta						
Ninguna	89/114	1		8/6	1.75	0.58 a 5.3
1 - 40 años	59/73	1.12	0.67 a 1.89	7/2	4.55	0.9 a 23.14
>40 años	109/71	1.86	1.11 a 3.1	9/2	6.19	1.26 a 30.38
Hábito tabáquico						
Nunca	136/148	1		10/8	1.43	0.54 a 3.79
Exfumador	77/62	1.01	0.58 a 1.76	11/1	9.24	1.3 a 65.74
Fumador	44/48	0.85	0.47 a 1.52	3/1	2.74	0.26 a 28.29
Duración hábito						
Nunca	136/148	1		10/8	1.43	0.54 a 3.77
1 - 40 años	54/62	0.81	0.46 a 1.42	5/2	2.03	0.36 a 11.34
>40 años	67/48	1.1	0.62 a 1.96	9/0	-	-

Se exploró la relación entre los polimorfismos de la COX-2 y la exposición a antiinflamatorios no esteroideos. No se observó ninguna asociación significativa, si bien se observó una tendencia que sugiere que el efecto protector de los AINEs desaparece entre los sujetos con el polimorfismo PTGS2.9850. Los escasos sujetos que presentaron la variante y estuvieron expuestos a AINEs tuvieron el mismo riesgo que aquellos no expuestos a AINEs.

Tabla 148. Riesgo asociado a antiinflamatorios estratificado por genotipo cox-2.9850.

PTGS2.9850	AA			AG/GG		
	Co/Ca	OR*	IC 95%	Co/Ca	OR*	IC 95%
Cualquier analgésico						
No	186/161	1		19/7	2.46	1 a 6.06
Sí	71/97	0.64	0.44 a 0.94	5/3	1.47	0.34 a 6.42
Duración						
No expuestos	186/161	1		19/7	2.41	0.98 a 5.92
1-5 años	27/20	1.17	0.63 a 2.18	3/0	-	-
>5 años	41/76	0.47	0.3 a 0.74	1/3	0.35	0.04 a 3.48
Salicilatos						
No	217/213	1		21/9	2.38	1.07 a 5.31
Sí	40/45	0.84	0.52 a 1.36	3/1	2.26	0.24 a 21.02
Duración						
No expuestos	217/213	1		21/9	2.38	1.06 a 5.38
1-5 años	11/10	0.96	0.39 a 2.36	1/0	-	-
>5 años	28/35	0.77	0.45 a 1.33	1/1	0.85	0.05 a 13.84
Otros AINEs						
No	244/217	1		21/9	2.08	0.93 a 4.69
Sí	13/41	0.27	0.14 a 0.53	3/1	2.82	0.28 a 28.17
Duración						
No expuestos	244/217	1		21/9	2.09	0.93 a 4.7
1-5 años	8/15	0.47	0.19 a 1.16	2/0	-	-
>5 años	5/26	0.16	0.06 a 0.44	1/1	1.09	0.06 a 18.28

Hipouricemiantes

En este caso la medicación considerada correspondió a todos los medicamentos incluidos en el código M04A2A (correctores de la hiperuricemia).

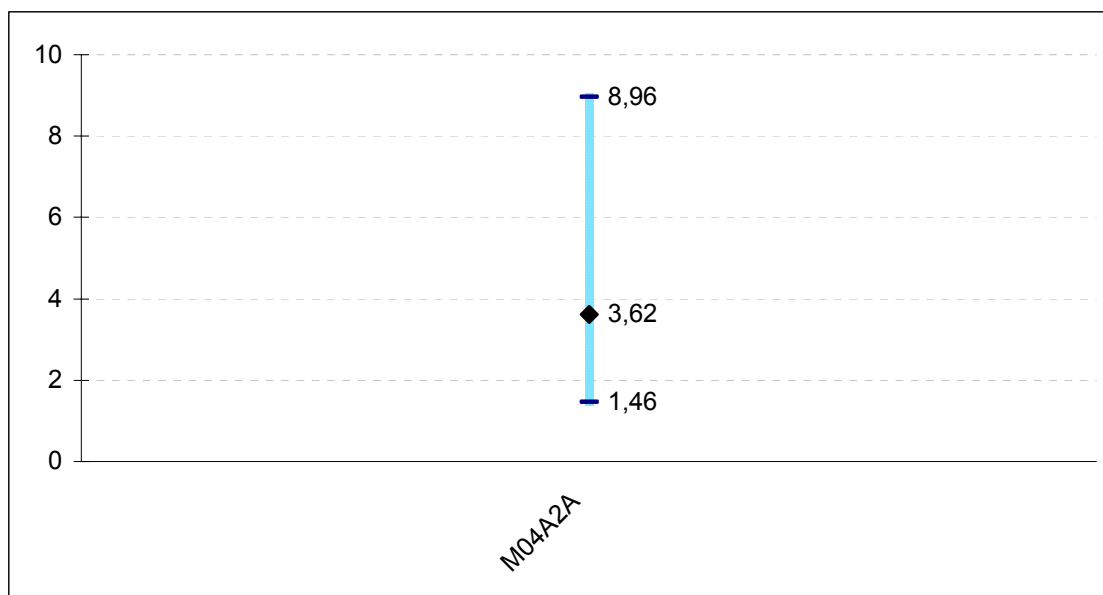
Exposición a hipouricemiantes y estimación de riesgos

La proporción de sujetos que refirieron uso crónico de fármacos hipouricemiantes se muestra en las tablas siguientes.

Tabla 149. Exposición crónica a hipouricemiantes

ATC	Descripción	Controles		Casos		OR	IC 95%
		N	%	N	%		
M04A2A	Correctores de la hiperuricemia	6	1,44	25	5,73	3,62	1,46 a 8,96

Figura 150. Exposición crónica a hipouricemiantes



Los casos refirieron exposición a fármacos hipouricemiantes más frecuentemente que los controles, siendo el odds ratio global de 3,62, significativo, para el grupo terapéutico M04A2A .

Características de la exposición a hipouricemiantes

Prácticamente todas las exposiciones a hipouricemiantes fueron referidas por varones. De acuerdo con el tipo de fármaco y tratamiento, la única indicación referida para el uso de hipouricemiantes fue la gota/ hiperuricemia, y la exposición fue típicamente con un patrón de uso regular.

Tabla 151. Patrón de uso de hipouricemiantes

	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo						
Varones expuestos	4	1,86	24	9,20	5,23	1,81 a 15,20
Mujeres expuestas	2	0,48	1	0,93	0,96	0,06 a 16,20
Uso regular						
si	6	1,44	25	5,73	3,62	1,46 a 8,96
Indicación						
Gota o hiperuricemia	6	1,44	25	5,73	3,62	1,46 a 8,96

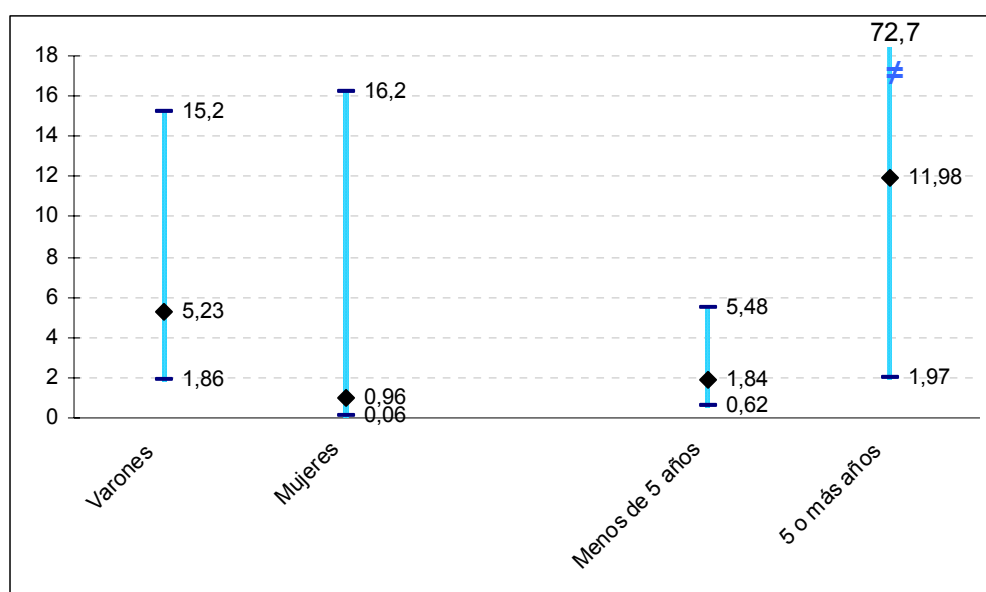
*(media y DE)

Al estudiar el efecto de la duración de la exposición (mayor o menor de 5 años), se observó que el riesgo era mayor para que las exposiciones más prolongadas, con un OR unas 5 veces mayor en las exposiciones de 5 o más años que en las de menos de 5 años.

Tabla 152. Riesgo asociado a hipouricemiantes. Duración de la exposición.

Hipouricemiantes	Controles		Casos		OR	IC 95%
	N	%	N	%		
Menos de 5 años	5	1,20	10	2,29	1,84	0,62 a 5,48
5 o más años	1	0,24	15	3,44	11,98	1,97 a 72,77

Figura 153. Riesgo asociado a hipouricemiantes: patrón de uso



Puesto que el consumo de bebidas alcohólicas se correlaciona con la aparición de hiperuricemia y gota, y en la descripción de las características de la población en estudio se había descrito un incremento de riesgo asociado al consumo de alcohol elevado (superior a 60 gramos diarios; OR de 2,55 significativo) y/o prolongado (de 40 o más años de evolución, OR de 1,52 significativo), se exploró si el consumo crónico de hipouricemiantes se produjo a expensas básicamente de los subgrupos de alto riesgo asociado con el consumo de alcohol.

Tabla 154. Utilización de hipouricemiantes y duración del consumo de alcohol.

Duración alcohol	Controles						Casos					
	Nunca		< 40 años		= >40 años		Nunca		< 40 años		= >40 años	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Varones												
M04A2A No	38	100	81	97,6	92	97,9	26	92,9	76	91,6	135	90,0
M04A2A Si	0	0	2	2,4	2	2,1	2	7,1	7	8,4	15	10,0
Mujeres												
M04A2A No	141	99,3	33	97,1	25	100	122	99,2	30	100	22	100
M04A2A Si	1	0,7	1	2,9	0	0	1	0,8	0	0	0	0
Gramos alcohol	< 60g día		= >60g día		< 60g día		= >60g día					
	N	%	N	%	N	%	N	%				
Varones												
M04A2A No	171	98,3	40	97,6	159	88,8	78	95,1				
M04A2A Si	3	1,7	1	2,4	20	11,2	4	4,9				
Mujeres												
M04A2A No	199	99,0	0	-	173	99,4	1	100				
M04A2A Si	2	1,0	0	-	1	0,6	0	0				

No fue obvia una asociación clara entre la duración del consumo de alcohol y el consumo de hipouricemiantes, ni entre el consumo elevado de alcohol e hipouricemiantes.

Exposición a principios activos y estimación de riesgos

Todos los sujetos que refirieron utilización de hipouricemiantes refirieron la utilización de alopurinol, salvo en un caso que refirió la utilización de un hipouricemiente sin especificar.

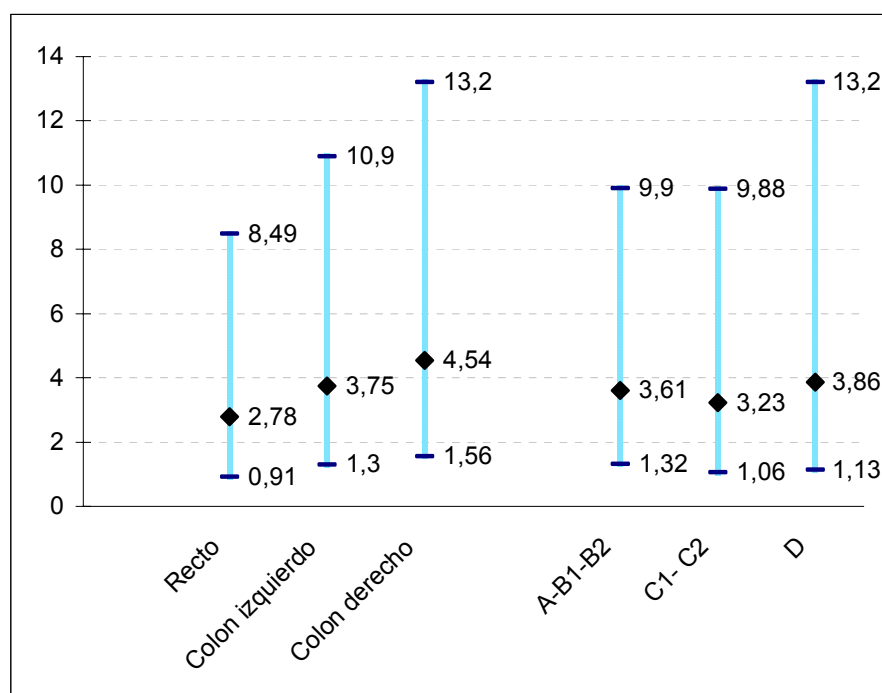
Influencia de las características clínicas del tumor en la asociación de riesgos

La localización del tumor (recto, colon izquierdo o derecho) mostró aparentemente una tendencia a un incremento del riesgo en función de la proximalidad del tumor, siendo significativa la asociación a hipouricemiantes en colon derecho e izquierdo, pero no en el recto, si bien no hubo diferencias entre categorías. El estadio del tumor en el momento del diagnóstico (inicial (Dukes "A" y "B"), intermedio (Dukes "C") o avanzado (Dukes "D") no mostró ningún efecto claro sobre la asociación de riesgo.

Tabla 155. Riesgo asociado a hipouricemiantes según características clínicas del tumor

	N	%	OR	IC 95%
Hipouricemiantes				
Controles	6	1,44		
Localización				
Recto	7	4,32	2,78	0,91 a 8,49
Colon izquierdo	9	5,84	3,75	1,3 a 10,90
Colon derecho	9	7,5	4,54	1,56 a 13,20
Estadio clínico				
A-B1-B2	12	6,22	3,61	1,32 a 9,90
C1-C2	7	4,67	3,23	1,06 a 9,88
D	5	5,88	3,86	1,13 a 13,2

Tabla 156. Riesgo asociado a hipouricemiantes según características clínicas del tumor



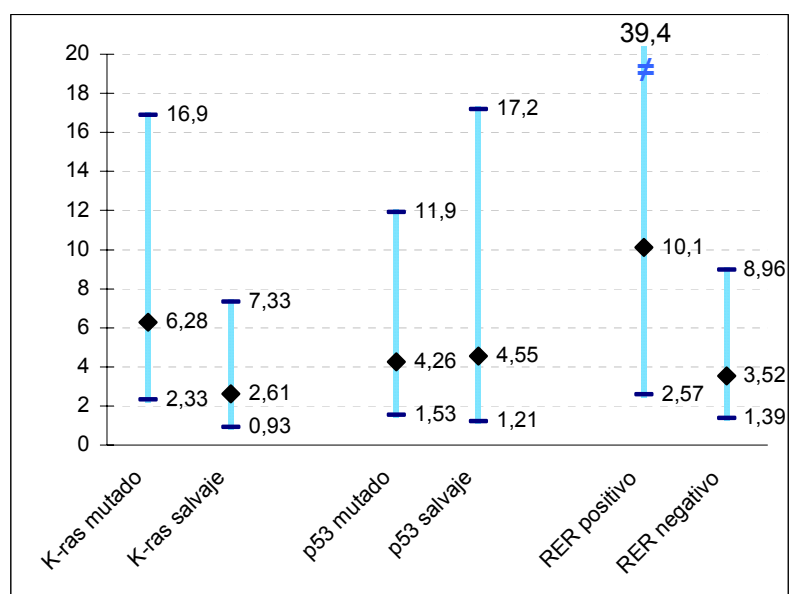
Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

Respecto a la influencia del genotipo del tumor, aparentemente el riesgo asociado a hipouricemiantes fue mayor para los tumores con genotipo mutado para K-ras e inestabilidad en microsatélites, aunque no de forma significativa.

Tabla 157. Riesgo asociado a hipouricemiantes según genotipo tumoral

	N	%	OR	IC 95%
Hipouricemiantes				
Controles	6	1,44		
K-ras^a				
mutado	14	9,21	6,28	2,33 a 16,90
salvaje	10	4,15	2,61	0,93 a 7,33
p-53^b				
mutado	11	6,67	4,26	1,53 a 11,90
salvaje	4	8,00	4,55	1,21 a 17,20
RER^c				
positivo	4	14,30	10,1	2,57 a 39,40
negativo	20	5,56	3,52	1,39 a 8,96

Figura 158. Riesgo asociado a hipouricemiantes según genotipo tumoral



Estimación del consumo de hipouricemiantes en el área y periodo

estudiados

A partir de los datos de consumo en 5 áreas básicas de salud comprendidas en el área de influencia del Hospital de Bellvitge se obtuvieron estimaciones de la prevalencia de uso de alopurinol en forma de dosis diarias definidas por 100 habitantes y día. La dosis diaria definida aplicada fue de 400 mg diarios. No se pudo disponer de datos de consumo estratificados por sexo.

Tabla 159. Estimación del consumo de hipouricemiantes en el área y periodo estudiados

Área y año	Población >15 años	Coste DDD en pts	Consumo anual pts	Consumo anual en DDD	Consumo DDD/100 hab./año	Consumo DDD/100 hab./día
1997						
St Andreu	20.759	33,70	6.415.000	190.384	917	2,51
Martorell	28.238	36,95	13.086.000	354.154	1.254	3,44
Esparreguera	19.880	35,49	8.638.000	243.386	1.224	3,35
Vallirana	18.936	34,71	8.076.000	232.684	1.229	3,37
Molins	18.768	33,68	11.103.000	329.622	1.756	4,81
PROMEDIO	21.316	34,91	9.463.600	270.046	1.276	3,50

Área y año	Población >15 años	Coste DDD en pts	Consumo anual pts	Consumo anual en DDD	Consumo DDD/100 hab./año	Consumo DDD/100 hab./día
1999						
St Andreu	23.446	33,33	8.010.000	240.360	1.025	2,81
Martorell	31.670	35,70	14.243.000	399.019	1.260	3,45
Molins	19.945	31,47	12.512.500	397.550	1.993	5,46
PROMEDIO	24.167	33,80	11.588.500	207.386	856	3,91
2000						
St Andreu	24.494	33,09	8.443.200	255.174	1.042	2,85
Martorell	33.728	35,16	16.798.200	477.724	1.416	3,88
Esparreguera	24.002	33,68	10.159.800	301.666	1.257	3,44
Vallirana	23.131	33,15	11.229.600	338.751	1.464	4,01
Molins	20.024	28,41	14.090.400	495.914	2.477	6,79
PROMEDIO	25.076	32,70	12.144.240	373.846	1.531	4,20

Estos resultados fueron generalmente consistentes con la prevalencia de uso observada en el estudio para los controles, pero no para los casos que mostraron una prevalencia de uso claramente mayor a expensas de los varones.

	N	Refieren exposición	Prevalencia de uso (%)	IC 95%
Controles	416	6	1,4	0,7 a 3,1
Varones	215	4	1,9	0,7 a 4,7
Mujeres	201	2	1	0,3 a 3,6
Casos	436	25	5,7	3,9 a 8,3
Varones	261	24	9,2	6,3 a 13,3
Mujeres	175	1	0,6	0,1 a 3,2

Discusión

Población estudiada

El tamaño de la muestra previsto, en torno a 400 casos y 400 controles, fue alcanzado de forma satisfactoria y durante el periodo previsto, al incluir 416 casos y 436 controles entre 1996 y 1998. De acuerdo con el tamaño de la muestra alcanzado y la prevalencia de los distintos factores estudiados en el grupo de control, la capacidad del estudio fue adecuada para detectar asociaciones significativas de relevancia clínica. Así, por ejemplo, para exposiciones muy poco prevalentes, del 1,25% en el grupo con menor exposición, el estudio tiene un tamaño muestra suficiente para poder detectar OR significativos a partir de 4 (aumento de riesgo) o de 0.25 (protección) con una significación del 95% y un poder del 80%. Para exposiciones más prevalentes, por ejemplo del 15% en el grupo con menor exposición, el tamaño de muestra permite detectar asociaciones significativas con OR en torno a 1,7 y 1,6 (aumento de riesgo) o alrededor de 0,6 (disminución de riesgo). Para las prevalencias más elevadas descritas en el estudio, en torno al 40% en el grupo con menor exposición, los OR detectables están en torno a 1,5 (aumento de riesgo) y 0,67 (protectores).

Tabla 160. Poder del estudio para detectar OR significativos

% expuesta grupo 1	% expuesta grupo 2	OR mayor de 1 detectable*	OR menor de 1 detectable*	N por grupo (1:1)	N total
Exposición al factor de riesgo del 1.25% en un grupo					
1,25%	4,8%	4,0	0,25	416	832
1,25%	3,7%	3,0	0,33	727	1454
Exposición al factor de riesgo del 2.5% en un grupo					
2,5%	9,3%	4,0	0,25	216	432
2,5%	8,2%	3,5	0,29	275	550
2,5%	7,1%	3,0	0,33	375	750
2,5%	6,9%	2,9	0,34	403	806
2,5%	6,7%	2,8	0,36	436	872
2,5%	6,5%	2,7	0,37	474	948

% expuesta grupo 1	% expuesta grupo 2	OR mayor de 1 detectable*	OR menor de 1 detectable*	N por grupo (1:1)	N total
Exposición al factor de riesgo del 5% en un grupo					
5%	17,4%	4,0	0,25	116	232
5%	13,6%	3,0	0,33	199	398
5%	11,6%	2,5	0,40	301	602
5%	11,2%	2,4	0,42	333	666
5%	10,8%	2,3	0,43	372	744
5%	10,4%	2,2	0,45	420	840
5%	10,0%	2,1	0,48	481	962
Exposición al factor de riesgo del 7.5% en un grupo					
7,5%	24,5%	4,0	0,25	83	166
7,5%	19,6%	3,0	0,33	141	282
7,5%	14,0%	2,0	0,50	390	780
7,5%	13,4%	1,9	0,53	461	922
Exposición al factor de riesgo del 10% en un grupo					
10%	30,8%	4,0	0,25	67	134
10%	25,0%	3,0	0,33	112	224
10%	18,2%	2,0	0,50	307	614
10%	17,4%	1,9	0,53	362	724
10%	16,7%	1,8	0,56	436	872
Exposición al factor de riesgo del 15% en un grupo					
15%	26,1%	2,0	0,50	225	450
15%	25,1%	1,9	0,53	264	528
15%	24,1%	1,8	0,56	318	636
15%	23,1%	1,7	0,59	394	788
15%	22,0%	1,6	0,63	508	1016
Exposición al factor de riesgo del 40% en un grupo					
40%	50,8%	1,55	0,64	349	698
40%	50,0%	1,5	0,67	407	814
40%	49,2%	1,45	0,69	483	966

*Calculado para significación del 95% y poder del 80%, con la fórmula (89):

$$m' = \text{Sq}\{c(a/2) * \text{Sqrt}[(r+1) * PQ] - c(1-b) * \text{Sqrt}[r * P1Q1 + P2Q2]\} / (r * \text{Sq}[P2 - P1])$$

$$m = .25m' * \text{Sq}\{1 + \text{Sqrt}[1 + 2 * (r+1) / (m' * \text{Abs}[P2 - P1])]\}$$

Casos

La representatividad de la población seleccionada, tanto de la muestra de enfermos como de la muestra de controles es esencial para la validez de los resultados del estudio.

Los casos del presente estudio fueron seleccionados con intención exhaustiva durante 3 años, en un centro de referencia en el que se realiza el seguimiento y

tratamiento de la gran mayoría de los casos de cáncer de un área poblacional definida. Se identificaron 523 casos de los que finalmente 436 fueron incluidos en el estudio.

El CCR requiere de diagnóstico endoscópico, anatomopatológico y/o quirúrgico realizado en un entorno hospitalario especializado. Considerando que se contó con la participación de los servicios de medicina digestiva, cirugía y anatomía patológica para la identificación de casos y que la población que recibe cobertura sanitaria del centro en el que se realizó el estudio, Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge, recibe una prestación asistencial casi exclusivamente pública, puede considerarse que se identificaron la práctica totalidad de los casos incidentes de cáncer colorrectal en la población de referencia durante el periodo estudiado.

De los 523 casos detectados se descartaron 74 (14,5%), bien porque rehusaron participar, bien porque fueron intervenidos fuera de los circuitos previstos para la detección de casos y obtención de muestras biológicas en la fase diagnóstica o quirúrgica (por ejemplo por debutar como cuadros abdominales agudos intervenidos inmediatamente en urgencias), o porque sus características cognitivas o de alerta impidieron realizar las entrevistas de forma correcta sin poder recurrir a ningún otro informador fiable. Salvo en el segundo supuesto, que puede asociarse a tumores más evolucionados o más agresivos, las otras causas de descarte de pacientes en principio pueden considerarse independientes de las características de los tumores y por lo tanto no relevantes como motivo de sesgos.

Las características de la población estudiada, en lo referente a edad y sexo (predominio de los tumores entre los varones, edad promedio en torno a los 65 años) es consistente con las descritas para otros estudios de casos y controles de CCR (296) (184) (108) (334) y son consistentes con la epidemiología del cáncer colorrectal (44).

La mayoría de sujetos estudiados (68,5%) eran emigrantes nacidos en otras comunidades autónomas, especialmente Andalucía y Extremadura, que

llevaban más de 30 años residiendo en Catalunya. Esto es coherente con las características del área estudiada, en la que la población de mayor edad es mayoritariamente sureña en origen, y residente en Catalunya desde los años 60 o 70, momento en el que hubo un gran movimiento inmigratorio hacia el cinturón industrial de Barcelona. No hubo diferencias en estas categorías demográficas, ni tampoco en otros indicadores sociales referidos por los casos y los controles, como la escolarización que fue mayoritariamente inferior a 7 años.

Respecto a las características clínicas, los antecedentes patológicos y la prevalencia de los factores de riesgo más comúnmente referidos para el CCR, la población estudiada ha mostrado unos rasgos generales coincidentes con los referidos en otros trabajos (incremento del riesgo en función del antecedente de pólipos o de otros cánceres, protección de la mayor paridad en mujeres, aumento del riesgo relacionado con las dietas en el tercil superior de la ingesta calórica el consumo de alcohol y del tabaco, protección de la ingesta elevada de fibra, etc.) sugiriendo la validez externa del estudio, si bien en determinados aspectos los resultados han sido discrepantes. Estos se comentarán en la sección [“Comparación de las características clínicas de los grupos”](#).

Así, los riesgos asociados con los antecedentes personales y familiares de CCR, pólipos y otras neoplasias observados en el presente trabajo son similares a los descritos en la mayoría de trabajos (99) (108) (184) (334).

Respecto a las determinaciones genéticas realizadas en los tumores, no fue posible realizarlas en todos los tumores; de hecho la determinación de p53 no se realizó en más de un 50% de los tumores, y las determinaciones de *k-ras* y la inestabilidad en microsatélites faltaron para aproximadamente un 10% de las muestras. En aquellas muestras estudiadas, la frecuencia de las alteraciones para *k-ras* fue aproximadamente del 39%, del 77% para p-53 y en torno a un 7% para la inestabilidad en microsatélites, frecuencias que se pueden

considerar similares a las descritas previamente (ver introducción, sección “Alteraciones genéticas”).

En resumen, puede considerarse que los casos seleccionados en el presente estudio consisten en una muestra razonablemente representativa y fiable de la población afectada de cáncer colorrectal durante el periodo estudiado para las características más frecuentemente descritas, y por lo tanto válida para la identificación de factores asociados a la enfermedad.

Controles

Durante el periodo del estudio se identificaron 461 pacientes hospitalizados como potenciales controles, y se entrevistaron finalmente 416 controles, 201 mujeres y 215 varones. Los controles se seleccionaron entre pacientes hospitalarios sin enfermedad neoplásica de colon conocida pero con características demográficas razonablemente similares a los casos (Ver resultados, sección “[Características generales de la población en estudio](#)”).

Un problema en la selección de controles hospitalarios es el riesgo de que la selección de éstos se haga a partir de una población muy medicalizada, con reingresos frecuentes y unas características, hábitos y exposiciones condicionadas por su patología, no representativas de la población teórica de la que proceden los casos (12). Para evitar este sesgo de selección, se seleccionaron como controles pacientes cuya estancia previa en el hospital fuera de 3 días o menos y cuyo diagnóstico fuera reciente, con un margen de 3 meses respecto del episodio inicial. Adicionalmente, las entrevistas fueron dirigidas a recoger la información previa al diagnóstico actual, de modo que al realizar la anamnesis farmacológica se hizo énfasis en que las medicaciones debían haberse tomado durante un mínimo de 6 meses; de este modo se pretendía evitar la referencia de medicaciones iniciadas en los 3 meses previos en relación con la enfermedad actual. El hecho de que apenas se haya referido el uso de medicaciones típicamente utilizadas de forma puntual por procesos breves, como los antibióticos, sugiere que este objetivo se logró de forma satisfactoria.

Para evitar la acumulación de pacientes con un mismo diagnóstico concreto, se empleó un método de muestreo aleatorio que asignaba la probabilidad de seleccionar controles en un servicio de forma ponderada a su número de camas, y se evitaron aquellos servicios de referencia o especializados que prestaban asistencia a un ámbito territorial mayor, con la intención de seleccionar una muestra de controles representativa. La mayoría de los controles se seleccionaron en servicios de traumatología y cirugía.

Se evitó seleccionar controles en los servicios en los que los motivos de ingreso podían condicionar una mala calidad de la entrevista, como la unidad de cuidados intensivos, o los servicios de neurología y psiquiatría. Los servicios de urgencias se excluyeron porque la brevedad de la estancia promedio era incompatible con la realización de los procedimientos del estudio.

Apenas se pudieron incluir pacientes procedentes del servicio de cardiología en el estudio, por estar la mayoría de estos pacientes ya incluidos en ensayos clínicos que contraindicaban su participación en otros proyectos de investigación; en la práctica esto se tradujo en que solamente 6 de los 416 controles provino de cardiología. A pesar de esto, la prevalencia de utilización de fármacos cardiovasculares fue muy elevada entre los controles y distinta de la de los casos. Aunque por lo expuesto anteriormente podría descartarse que esta mayor exposición fuese debida a sobre representación de pacientes cardiológicos, cabe considerar la posibilidad que la utilización de fármacos cardiovasculares entre los controles fuera un indicador indirecto de una población con peor estado de salud y más medicalizada que los controles, más propensa a ingresar en un hospital.

Respecto a los diagnósticos de ingreso de los controles, se procuró evitar la acumulación de diagnósticos específicos, de modo que ninguno de los diagnósticos tuvo una frecuencia superior al 10%, y sólo las fracturas, la herniorrafia, la colecistitis y la pancreatitis tuvieron una representación superior al 5% de los controles. Esta observación sugiere que se alcanzó el objetivo de la diversidad de los diagnósticos. Por otra parte las fracturas y las herniorrafias

solo raramente pueden considerarse consecuencias o características asociadas a exposiciones crónicas medicamentosas que puedan haber derivado en sesgos relevantes de selección.

En resumen, cabe considerar que la población de controles hospitalarios es razonablemente comparable a la población de casos excepto en su enfermedad neoplásica, y que consiste en una muestra representativa y fiable de la población hospitalizada con motivo de nuevos diagnósticos durante el periodo estudiado, y por lo tanto válida para la identificación de factores asociados a la enfermedad.

Comparación de las características clínicas de los grupos

Respecto a las características de la población, cabía esperar algunas diferencias entre los grupos en base a las características descritas como factores conocidos de riesgo del cáncer colorrectal. Algunas de ellas se han observado, otras, en cambio, no han sido evidentes e incluso en ocasiones han sido paradójicamente inversas a lo esperable.

Entre las asociaciones esperables se encuentran el efecto protector de la mayor paridad entre las mujeres, ya descrito previamente en diversos estudios (221) (275), aunque no confirmados en los grandes estudios de cohortes (321).

En nuestro estudio ha sido evidente un efecto significativo protector de la paridad respecto de la nuliparidad a partir de 2 hijos. Del efecto protector de la paridad vs. la nuliparidad se ha propuesto que, junto con la menor edad en el primer parto y el uso de suplementos hormonales a lo largo de la vida, podría estar evitando la metilación de los receptores estrogénicos en los tejidos (147) o bien mediando cambios en el perfil lipídico y en los ácidos biliares secundarios a la presencia de hormonas sexuales (272) (ver introducción, sección “Tratamiento hormonal sustitutivo”), si bien las discrepancias entre los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes comprometen la relevancia clínica de este tipo de datos.

En cambio, fue paradójico observar que la proporción de sujetos con un índice de masa corporal superior a 30 fue mayor en los controles que en los casos; de hecho, el mayor índice de masa corporal mostró un efecto protector frente al CCR que puede considerarse contrario a la información publicada con anterioridad (106) (180). En general se considera que la obesidad es un factor de riesgo de CCR (ver introducción, sección "[Actividad física e índice de masa corporal](#)"), de modo que era esperable encontrar un incremento de riesgo asociado al mayor índice de masa corporal en los casos. En nuestro estudio el índice de masa corporal fue mayor en los controles. No obstante, cabe resaltar que el parámetro analizado en el presente estudio se calculó en base a las medidas antropométricas realizadas durante el ingreso, por lo que resulta posible que el propio efecto de desgaste debido a la enfermedad sobre el organismo en los casos sea el responsable de esta observación.

Para valorar la confusión inducida por este efecto, durante la encuesta se solicitaron unos parámetros destinados a estimar un índice de masa corporal retrospectivo. Así, los índices de masa corporal calculados en base a tallas y pesos hace 10 y 20 años referidos por los pacientes no mostraron esta tendencia a un mayor peso de los controles, sino una tendencia a mayor IMC entre los casos y una cierta tendencia al incremento del riesgo con los cuartiles de mayor IMC (ver resultados, sección "[Características generales de la población en estudio](#)"). No obstante, resulta llamativo que en nuestra población no se constata de forma clara el IMC elevado como factor de riesgo, lo cual podría estar en relación con alguna característica propia de nuestro entorno que se asociase tanto a la obesidad como a algún tipo de factor protector del CCR, contrarrestando el efecto esperable.

Respecto al ritmo intestinal no se observó una relación clara entre la constipación, definida como ritmo deposicional inferior a una deposición diaria, o la irregularidad deposicional en general y el riesgo de CCR, a pesar de que se ha descrito frecuentemente una asociación de riesgo entre la constipación y el CCR (325) (ver introducción, sección "[Constipación y uso de laxantes](#) ") En cambio se observó un paradójico incremento de riesgo asociado a la referencia

de más de una deposición diaria. Cabe destacar que la anamnesis del ritmo deposicional es difícil de registrar, puesto que con frecuencia los individuos refieren como normal hábitos muy dispares. Una posible forma de tratar de evidenciar esta discrepancia es la referencia a la utilización crónica de laxantes, como marcador más fiable de la existencia de trastornos en el ritmo intestinal. Esta asociación si se ha observado y se discute más adelante (ver discusión, sección "[Análisis de subgrupos](#)").

Respecto a la ingesta calórica total, se observó un incremento del riesgo con la mayor ingesta calórica, coherente con lo referido en otros estudios (ver introducción, sección "Ingesta calórica total") pero no se observó una tendencia clara para las distintas densidades de hidratos de carbono y lípidos. El tercil superior de ingesta de proteínas mostró un riesgo reducido frente a la ingesta más baja, tal vez como reflejo de una ingesta algo menor de grasas e hidratos de carbono. Por otra parte, la ingesta elevada de fibra se asoció con una clara y significativa reducción del riesgo, consistente con algunos de los estudios publicados, pero en contradicción con los recientes ensayos clínicos e informes de estudios de intervención poblacional (ver introducción, sección "[Ingesta de vegetales, fruta y fibra](#)"). Este resultado puede reflejar diferencias en el tipo de fibra consumido; en los estudios americanos la principal fuente diaria de fibra fueron los cereales de desayuno, mientras que en el presente estudio la fibra procedente de verduras, fruta y legumbres, para la cual se ha descrito un mayor efecto protector, fue predominante frente a la procedente de cereales.

En cuanto a la actividad física, se observó un incremento de riesgo asociado al mayor número de horas encamado, a partir de 8 horas diarias, incremento de riesgo que puede considerarse como coherente con lo descrito en otros estudios. En cambio la categoría o tercil de mayor distancia diaria caminada (6 o más kilómetros diarios) se asoció también a un incremento de riesgo que supone un hallazgo paradójico; repetidamente se ha referido que la actividad física moderada habitual es un factor protector del CCR (ver introducción, sección "[Actividad física e índice de masa corporal](#)").

También fue paradójico no observar incrementos de riesgo con el tipo de actividad laboral que supone más ejercicio físico. Tal vez la forma de administrar la entrevista o el tipo de pregunta realizada no permitía discriminar suficientemente el tipo de actividad asociado al ejercicio profesional; asimismo, el hecho de que la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio no trabajase fuera de su hogar puede haber alterado también la fiabilidad de la recogida de información, al tender éstas mujeres a minimizar su actividad o no considerarla como laboral.

Entre los hábitos tóxicos sólo se observó una asociación esperable con el riesgo de CCR para el consumo de alcohol prolongado (durante más de 40 años) y superior a 60 g diarios. En cambio no se observaron diferencias entre los grupos para el consumo de tabaco, asociación que se esperaba observar (ver introducción, sección “Tabaco”).

Respecto a los antecedentes médicos, cabe destacar que los antecedentes personales de diabetes fueron más frecuentes entre los controles, básicamente a expensas de diabéticos utilizadores de insulina; este tema se analizará en profundidad más adelante, en la sección “[Antidiabéticos](#)” de la discusión. No hubo diferencias marcadas entre controles y casos en la frecuencia de los antecedentes de HTA (34,4% vs. 30,5%), hiperlipidemia (14,7% vs. 15,4%), ulcus péptico (16,4% vs. 15,8%) o colecistectomía (12,5 vs. 10,1%), respectivamente.

Utilización de medicamentos

Descripción inicial del uso de medicamentos

De los 852 sujetos estudiados, 691 (81.1%) refirieron la utilización regular de forma crónica de al menos una medicación durante 6 o más meses de forma previa a la inclusión en el estudio, con una utilización crónica de 3 a 4 fármacos de promedio. Aunque no hubo diferencias significativas entre casos y controles en el número de pacientes expuestos a alguna medicación crónica, los casos refirieron un número de medicaciones por paciente significativamente mayor

que los controles. La diferencia, aunque pequeña, fue significativa, y puede reflejar un sesgo de información relacionado con la gravedad de la indicación motivo de ingreso, o bien reflejar una diferencia real en los hábitos de consumo de medicamentos asociada a la probabilidad de enfermar por CCR.

No obstante, puede considerarse que los datos de utilización de medicaciones en el grupo de control son compatibles con los datos de consumo a nivel del estado español. Al comparar los grupos observados con mayor frecuencia en nuestro estudio y los datos de consumo por grupos terapéuticos vemos que los porcentajes de uso en nuestro estudio son algo distintos, si bien esto es coherente si se considera que nuestra población de controles es una población hospitalaria y de edad en torno a los 60 años.

Tabla 161. Ventas de especialidades farmacéuticas en oficinas de farmacia (2000)

Grupos terapéuticos	Unidades vendidas en el año 2000; España		Estudio	
	Miles	%	N	%
A. Aparato digestivo y metabolismo	158.471	15,15	164	39,42
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	26.982	2,58	70	16,83
C. Aparato cardiovascular	144.492	13,82	196	47,1
G. Aparato genitourinario	40.508	3,87	36	8,67
H. Hormonas, excluidas hormonas sexuales	13.885	1,33	13	3,13
J. Terapia antiinfecciosa	73.528	7,03	11	2,64
M. Aparato locomotor	65.185	6,23	49	11,78
N. Sistema Nervioso Central	261.027	24,96	139	33,41
R. Aparato respiratorio	151.006	14,44	29	6,97

Fuente: Indicadores de la prestación farmacéutica. Recopilado por Publicaciones y Medios Telemáticos S.L en: <http://www.pmfarma.com/estadisticas/muestraEstad.asp?ref=estad118>. Se han eliminado los grupos menos frecuentes.

Las principales diferencias observadas son a expensas de los medicamentos propios del uso crónico en la población de edad avanzada; así tanto en el grupo A, de productos digestivos, el grupo B que contiene los hipolipemiantes, el grupo C de los fármacos cardiovasculares, y los grupos M y N de fármacos

analgésicos e antiinflamatorios, las prevalencias referidas son más elevadas, efecto atribuible a la edad de la población estudiada.

Los productos respiratorios son probablemente empleados también con elevada frecuencia en la población más joven; de ahí que la prevalencia en el estudio sea inferior a las cifras de consumo en la población general. En los grupos terapéuticos propios del grupo de edad estudiado y de tipos de medicaciones crónicas, las prevalencias de uso han sido similares a los datos de consumo; así los grupos de aparato locomotor, hormonas u genitourinario muestran porcentajes similares.

Descripción inicial de los riesgos de cáncer colorrectal

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes expuestos a los distintos grupos anatómicos, salvo para aquellos incluidos en el código cardiovascular, que fueron más frecuentes entre los controles, y los fármacos incluidos en la terapia hormonal (código que excluye las hormonas sexuales) que fueron más frecuentes entre los casos.

En el primer caso cabe destacar que la prevalencia de uso de los fármacos cardiovasculares es muy elevada en la población estudiada (más de un 40%) y aunque la diferencia del 7% en términos absolutos es significativa, posteriormente las diferencias no se concretan de forma clara en ningún subgrupo de fármacos en particular, (ver resultados, sección "[Fármacos cardiovasculares](#)").

La asociación del grupo anatómico a un OR protector podría estar reflejando un sesgo de selección debido a la inclusión preferente entre los controles de sujetos con enfermedades cardiovasculares. No obstante, en realidad cabía la posibilidad de que se hubiera producido la situación inversa, es decir, una representación insuficiente de sujetos con enfermedades cardiovasculares, puesto que apenas se seleccionaron sujetos procedentes del Servicio de Cardiología (solo 6 controles de los 416) al estar la mayor parte de los pacientes de dicho servicio incluidos en estudios clínicos con incompatibilidad

para la participación en otros proyectos simultáneamente. Aún así, cabe la posibilidad de que las enfermedades cardiovasculares indicasen un peor estado de salud y una mayor propensión a enfermar e ingresar en el hospital, bien por problemas cardiovasculares o bien por otras patologías asociadas a las cardiovasculares, como por ejemplo complicaciones crónicas de la obesidad como la colecistitis, las hernias, la pancreatitis o la artrosis.

Por otra parte, la edad, el índice de masa corporal y la frecuencia con la que se refieren factores de riesgo cardiovascular, como antecedentes de hipertensión (30,5% entre los casos y 34,4% entre los controles) y/o hiperlipidemia (15% tanto entre los casos como entre los controles) son en ambos grupos compatibles con las prevalencias de utilización de fármacos cardiovasculares, en torno al 40%. Por último, considerando que las enfermedades cardiovasculares son en general más frecuentes entre los varones para el intervalo de edad de los sujetos participantes en este estudio (268), otro posible sesgo de selección habría sido la inclusión preferente de mujeres en el grupo de control. No obstante, aunque la proporción de mujeres fue algo mayor en el grupo control que en el de casos (48,3% vs. 40,2%), la prevalencia de utilización de fármacos cardiovasculares entre las mujeres y entre los controles en particular fue mucho mayor de lo que las diferencias globales del estudio justifican (54,7% en las mujeres del grupo control vs. 40,6% en las mujeres del grupo de casos) (ver Resultados, sección "[Características de la exposición a fármacos cardiovasculares](#)"). Por lo tanto, este sesgo no se considera probable.

En el caso de la asociación observada con los fármacos incluidos en la terapia hormonal no sexual, la observación se basa en relativamente pocos sujetos expuestos por una parte a hormonas tiroideas (2 controles y 8 casos), por otra a corticoides sistémicos (10 vs. 15) o a tratamientos para la osteoporosis (0 vs. 5); ninguna categoría se asocia a un incremento del riesgo significativo independientemente, aunque las hormonas tiroideas muestran una tendencia que se revisa más adelante.

En general, puede considerarse que la ausencia de grandes diferencias entre los grupos anatómicos es un índice indirecto de que no se ha incurrido en grandes sesgos en la selección de los controles; de haber existido una representación excesiva de algún grupo terapéutico muy específico cabría la posibilidad de que una patología concreta estuviera excesivamente representada, por haberse buscado controles preferentemente en un Servicio o con una enfermedad específicos. En este caso se habría observado para un grupo terapéutico concreto frecuencias de exposición más elevadas entre los controles, con una estimación sesgada de OR falsamente protectores; en los casos en los que se haya observado una estimación con estas características, se procederá a su discusión detallada en la sección correspondiente.

Selección de subgrupos de análisis

Se planificó inicialmente el estudio de dos grupos terapéuticos específicos, los analgésicos no narcóticos y antiinflamatorios, y las hormonas sexuales, puesto que diversos estudios habían descrito con anterioridad asociaciones relevantes entre el consumo crónico de estos tipos de fármacos y el riesgo de cáncer colorrectal (ver Introducción, secciones “[Antiinflamatorios no esteroides](#)” y “[Tratamiento hormonal sustitutivo](#)”).

Adicionalmente a estos dos grupos terapéuticos principales, se previó la selección de 5 grupos o subgrupos terapéuticos más para su estudio en detalle, a definir en función del interés de los resultados observados en la exploración inicial de riesgos asociados a la medicación. Para la selección se valoraron tanto la plausibilidad e intensidad de las asociaciones observadas como la prevalencia de uso de los fármacos en la muestra estudiada.

Tras la exploración inicial de los datos se identificaron las exposiciones asociadas a una reducción significativa del riesgo de CCR, que fueron, por orden de prevalencia en el grupo de control, el grupo anatómico cardiovascular, con una prevalencia de uso en el grupo de control del 46%, y dos de los subgrupos químicos comprendidos en éste, los diuréticos de alto techo y los bloqueantes beta-adrenérgicos, con prevalencias de uso entre los controles del

6,7% y el 5%, respectivamente. Globalmente, los tratamientos del grupo cardiovascular se asociaron a una reducción del riesgo del 30%, y en particular los diuréticos de alto techo y los bloqueantes beta adrenérgicos se asociaron a reducciones significativas del riesgo, con OR de 0,5 y 0,46 respectivamente.

Estas dos observaciones junto con otras tendencias observadas en el mismo grupo terapéutico “C” sugirieron el interés de realizar un análisis más detallado agrupando los fármacos utilizados habitualmente como antihipertensivos, por la relevancia numérica de estos subgrupos y la prevalencia de uso de este tipo de tratamientos.

El otro grupo terapéutico principal asociado a una reducción de riesgo, el de antidiabéticos, mostró la asociación más extrema, principalmente a expensas del subgrupo terapéutico de insulinas. Por la magnitud del efecto y por las referencias previas a la implicación de la insulina y otros factores relacionados con la insulina en la patogénesis del CCR (ver introducción, sección [“Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico”](#)) se consideró relevante profundizar en este grupo terapéutico principal.

Entre las exposiciones asociadas a un incremento de riesgo significativo se destacaron, por orden de prevalencia en el grupo de control, las exposiciones a laxantes, la terapia hormonal, los medicamentos antianémicos y los tratamientos antigotosos.

Se consideró interesante profundizar en el estudio de la exposición a laxantes, por ser una exposición relevante (casi un 20% de los casos y un 15% de los controles) y por tratarse de una asociación ya referida previamente y con una plausibilidad biológica documentada, aunque controvertida (ver introducción, sección “Constipación y uso de laxantes”).

La terapia hormonal recogida en el código anatómico “H” se refiere a la exposición a hormonas no sexuales, corresponde a un tipo de fármacos heterogéneo y se refirió al uso de corticoides (en 10 controles y 15 casos), de hormonas tiroideas (en 2 controles y 8 casos) y tratamientos para la osteoporosis (0 controles y 5 casos). La única categoría que se asoció a una

prevalencia en el grupo de control superior a 5 casos fueron los corticoides, que precisamente fue dentro del grupo la exposición asociada a un OR menos extremo, de 1,58 (IC 95% de 0,70 a 3,57). No se consideró procedente plantear la realización de análisis adicionales para esta ni para las otras exposiciones del grupo anatómico, cuyas prevalencias de uso entre los controles fueron muy pequeñas.

La exposición a tratamientos antianémicos se consideró una exposición relevante, al tratarse de una exposición prácticamente debida a un único tipo de fármaco (preparados de hierro), asociada a un riesgo consistente y para el cual hay una plausibilidad biológica previamente referida en otros trabajos (Ver introducción, sección “Aporte de hierro”).

De forma similar se consideró que la asociación observada con los fármacos antigotosos resultaba muy interesante, al tratarse de una asociación clara y significativa, con un riesgo muy consistente atribuible a un subgrupo químico muy homogéneo, compuesto prácticamente sólo por un principio activo (alopurinol), y para el que no se halló un sesgo de selección plausible que pudiera justificar una mayor exposición de los casos. La hiperuricemia es una alteración relativamente frecuente, con un componente genético, que suele tratarse de forma crónica en aquellos pacientes con crisis repetidas de artritis gotosa, generalmente a partir de los 50 años, y que suele coexistir con otras alteraciones en pacientes obesos, hipertensos, dislipémicos y/o en relación con el hábito enólico (165). No se observaron diferencias importantes en la frecuencia de obesidad, dislipidemia o hipertensión entre casos y controles, y aunque si se observó el doble de sujetos que refirieron ingesta enólica superior al 60 gramos diarios entre los casos que entre los controles (9,6% vs. 19%), la proporción de sujetos expuestos a hipouricemiantes fue 4 veces superior entre los casos que entre los controles, por lo que no quedaría explicada solamente por este hecho.

Considerando que no se tienen referencias previas de esta asociación y la oportunidad que proporciona el hecho de que se trata de una exposición

mayoritaria a un único fármaco, esta exposición ha sido estudiada en detalle. Adicionalmente, esta exposición se consideró adecuada para realizar un ejercicio adicional de comparación entre la prevalencia del uso observada entre los controles y una estimación del consumo obtenida a partir de datos de la región sanitaria estudiada, con objeto de contrastar la validez de las prevalencias de uso de hipouricemiantes observadas entre los controles. Para ello se valoró que la indicación del principio activo es única, la pauta de dosificación poco variable y el denominador de consumo (Dosis Diaria Definida o DDD) muy cercano a los hábitos reales de prescripción y utilización, y por lo tanto adecuado para realizar el ejercicio.

Entre las exposiciones que mostraron tendencias no significativas a un incremento o reducción del riesgo se encontraron muchos subgrupos terapéuticos ya englobados en grupos de nivel superior que mostraron asociaciones significativas o cuyo análisis ya estaba planificado *a priori*.

Así, diversos tratamientos cardiovasculares se asociaron a tendencias a reducción del riesgo, en ocasiones claramente relacionados con co-prescripciones habituales. Por ejemplo los suplementos de potasio se refirieron en 24 sujetos, asociado a un OR protector de 0,46, que no alcanzó la significación; de éstos 24 sujetos que refirieron el uso crónico de suplementos de potasio, 21 (87,5%) refirieron uso simultáneo de diuréticos de alto techo, grupo para el que se observó un OR de 0,5, esta vez significativo. Puesto que la prescripción de suplementos de potasio suele realizarse para compensar la pérdida excesiva de potasio por tratamiento crónico con diuréticos, ambas exposiciones pueden considerarse como estrechamente relacionadas, y por lo tanto debieran considerarse siempre conjuntamente.

Otros fármacos asociados a tendencias no significativas de reducción de riesgo fueron los antiagregantes y anticoagulantes plaquetarios, con OR de 0,66 y los antiinflamatorios no esteroideos, con OR de 0,65, ambos incluidos en el grupo de analgésicos y antiinflamatorios, cuyo estudio estaba ya planificado.

En el estudio de casos y controles australiano, uno de los que refirió datos sobre utilización de medicamentos en general, no se refirieron datos sobre antidepresivos, pero sí relativos a la utilización crónica de tranquilizantes, sedantes e hipnóticos, para los que no se observó una influencia clara sobre el riesgo de CCR; se concluyó al respecto que las situaciones de nerviosismo extremo o de crisis nerviosa no suponían un factor de riesgo importante para el CCR (181). En nuestro estudio se observó una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de CCR asociada a la exposición a antidepresivos (OR de 0,54, IC 95% de 0,27 a 1,07). Esta asociación se basó en una prevalencia de uso entre los controles del 6%, que incluía tanto inhibidores de la recaptación de serotonina (12 controles y 9 casos), antidepresivos tricíclicos (8 controles y 2 casos), antidepresivos no especificados (4 controles), inhibidores de la monoaminoxidasa (1 control) y litio (2 casos). Se decidió no profundizar en el análisis de esta tendencia, a pesar de que no era consistente con las referencias previas, por la falta de significación del subgrupo terapéutico, la heterogeneidad de los grupos y subgrupos químicos y terapéuticos comprendidos dentro del código y la baja prevalencia de exposición a cada subgrupo.

Las tendencias a incrementos del riesgo se agruparon principalmente en torno a códigos con incrementos significativos ya comentados, (laxantes, hierro, hormonas no sexuales), así como en torno al grupo anatómico “G”, de terapia genitourinaria, tanto a expensas de las hormonas sexuales, de utilización casi exclusivamente femenina, como de los preparados para el tratamiento del adenoma de próstata, de utilización masculina exclusiva.

Por la heterogeneidad de este grupo anatómico, su descripción debe realizarse forzosamente de forma independiente por sexos; en realidad en la observación de riesgo en el grupo G confluyen dos asociaciones independientes artificialmente unidas por la clasificación ATC. El estudio detallado de los riesgos asociados a la utilización de hormonas sexuales femeninas ya estaba previsto “*a priori*”. Se realizó también una breve descripción de los preparados para tratamiento del adenoma de próstata, cuya sobre representación entre los

casos sugería un incremento del riesgo en relación con esta exposición, aunque no significativo.

Se observó una tendencia de incremento del riesgo asociada al subgrupo terapéutico N02B que incluye analgésicos con salicilatos, no esperada por su signo inverso al esperado; la hipótesis de partida era que se observaría una reducción del riesgo de CCR en relación al uso de salicilatos. Dentro de este grupo, otro hallazgo paradójico fue el de la tendencia inversa a la esperada en el subgrupo N02B1A, de salicilatos, cuya tendencia fue hacia un incremento del riesgo. Por una parte, el efecto observado para el nivel N02B puede atribuirse al sistema de clasificación empleado; cuyo sistema basado tanto en la indicación terapéutica como en la estructura química implica la dispersión de los salicilatos y otros antiinflamatorios en diversos códigos. Por otra parte, la tendencia al incremento de riesgo asociada al grupo N02B1A de salicilatos fue paradójica e inesperada. No obstante, tras reagrupar los distintos medicamentos que incluyen salicilatos en su composición, procedentes de varios códigos, el grupo de salicilatos mostró una tendencia protectora, si bien es cierto que de todos modos, ésta fue menor a la esperada (ver Resultados, sección "[Selección de subgrupos de análisis](#)").

La tendencia al incremento de riesgo observada para los fármacos antipsicóticos se basó en una muestra de sólo 11 sujetos, 2 controles y 9 casos; expuestos a un total de 7 principios activos o asociaciones y con indicaciones dispersas (desde nerviosismo a dispepsia). A pesar de mostrar un estimador puntual muy marcado (OR = 4,1) y de tratarse de una asociación no descrita previamente, la heterogeneidad del grupo y sus características, junto con la inestabilidad estadística que supone el escaso número de controles expuesto a este tipo de fármacos, sugerían la posibilidad de un hallazgo al azar y desaconsejaba profundizar en su análisis.

Por último, se observaron otras tendencias al incremento de riesgo asociadas a los tratamientos respiratorios (OR de 1,45), a expensas del grupo terapéutico principal de antiasmáticos (OR de 1,47) y este a su vez a expensas de los

broncodilatadores por inhalación (OR = 1,57) y los corticoides por inhalación (OR = 1,70), con prevalencias de uso en torno al 5% entre los controles. La posibilidad de una mayor representación de pacientes con patologías neumológicas entre los casos sería plausible, si se considera que el hábito tabáquico es un factor de riesgo conocido para el CCR y se asocia claramente a la aparición de enfermedades que requieren tratamiento con inhaladores corticoides o broncodilatadores. No obstante, en el presente estudio la asociación entre CCR y tabaquismo no fue muy evidente, lo que no resulta consistente con que la asociación observada para los tratamientos broncodilatadores se debiera en realidad a una asociación con el hábito tabáquico.

Por otra parte, al tratarse de dos tratamientos de administración por vía inhalatoria, se valoró que la exposición a los mismos sería como mínimo escasa a nivel del colon, no existiendo una plausibilidad biológica clara para los broncodilatadores y siendo la plausibilidad para los corticoides inhalados poco consistente.

Si bien una proporción de la dosis de corticoides administrada por vía inhalada es ingerida y absorbida, en general dicha absorción se produce en las porciones iniciales del tubo digestivo, de modo que la cantidad de principio activo que alcanza el colon es presumiblemente mínima (357). Por otra parte, los efectos sistémicos de los corticoides inhalados son escasos (357), por lo que tampoco es plausible que se hubiera observado esta asociación de incremento de riesgo de forma secundaria a los efectos sistémicos de dicha medicación. No obstante, cabe recordar que una tendencia de magnitud similar y mismo sentido se observó asociada al uso de corticoides por vía oral (grupo H02A). Finalmente, aunque se descartó profundizar en el análisis de estas asociaciones al no alcanzar éstas la significación estadística y no existir una plausibilidad biológica clara, resulta interesante considerar esta asociación en futuros estudios.

Análisis de subgrupos

Laxantes

Antecedentes

La asociación entre constipación, uso de laxantes y cáncer colorectal se ha descrito en repetidos estudios epidemiológicos (ver Introducción, sección “[Constipación y uso de laxantes](#)”), aunque existen discrepancias en los resultados de los estudios, de modo que aparentemente existen más evidencias que descartan una asociación entre el ritmo deposicional, el uso de laxantes y el CCR, que evidencias a favor de dicha asociación. Se considera en general que la potencial confusión de varios factores relacionados simultáneamente con factores de riesgo determinantes del riesgo de CCR y con la constipación está tras los resultados contradictorios de la información disponible a este respecto ([194](#)).

Estimación de riesgos

En nuestro estudio, refirieron exposición crónica a laxantes aproximadamente un 20% de los casos y un 15% de los controles, siendo el OR global para el grupo terapéutico A06 “Laxantes” significativo, de 1,52 (IC95% de 1,05 a 2,21), coincidente con el riesgo referido en el metaanálisis de Sonnenberg ([325](#)). Aunque en prácticamente todos los subgrupos incluidos en la categoría A06 se observaron exposiciones algo mayores entre los casos que entre los controles, individualmente no fueron significativas; sólo en el caso del grupo químico A06A6 “otros laxantes”, integrado básicamente por laxantes osmóticos, la frecuencia de exposición fue significativamente más elevada entre los casos, con un OR de 2,46 y un número de exposiciones total de 23 (7 controles y 16 casos).

Respecto a las múltiples referencias al potencial carcinógeno de los laxantes antranoides encontradas en la revisión de los estudios publicados, el análisis independiente de los laxantes que contienen derivados antranoides en su

composición no ha evidenciado una asociación de riesgo clara con ninguno de estos principios activos, pero al agrupar todos los laxantes con componentes antraquinónicos en su fórmula (6 a 13) se ha observado un riesgo de 2,34 aunque tampoco alcanzó la significación (IC 95% de 0,88 a 6,22)

Respecto a las características de la utilización de los laxantes, cabe destacar que la prevalencia de uso en las mujeres fue el doble que en los varones. En ambos géneros el estimador puntual de riesgo fue similar, si bien sólo alcanzó la significación estadística en el subgrupo de mujeres, al disponer este subgrupo del mayor número de observaciones. Cuando la exposición se refirió con un patrón de uso regular el riesgo asociado fue mayor y significativo, así como lo fue para la duración de la exposición mayor de 2 años; ambas observaciones sustentan la posibilidad de que exista cierto grado de confusión por indicación.

La significación del riesgo asociado al uso de laxantes se observó en el subgrupo de pacientes con cáncer de recto, y en los que presentó la enfermedad en un estadio avanzado. Esta última asociación fue la de mayor magnitud (OR 2,98) y podría estar reflejando un uso de los laxantes vinculado al propio CCR o a lesiones precursoras del mismo; aquellos pacientes con una enfermedad más sintomática podrían requerir más uso de laxantes o bien el tratamiento sintomático paliaría temporalmente los síntomas retrasando la consulta médica y consecuentemente el diagnóstico. En este caso sería de esperar una menor duración de la utilización de laxantes en los casos; o bien al excluir aquellos casos y controles con una menor duración de la utilización de laxantes el riesgo habría desaparecido; al realizar estos análisis adicionales no se observó una modificación de los riesgos, siendo la duración del uso similar para los casos y los controles.

Influencia del genotipo tumoral en la asociación de riesgos

Si consideramos los dos posibles tipos tumorales descritos por Redston (291), aquellos con alteración de los genes reparadores de errores en el emparejamiento del ADN (MMR), de predominio en el lado derecho y más

rápida evolución, y los de predominio distal con alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores, el incremento de riesgo observado en este grupo sería probablemente a expensas de éstos últimos. Si asumimos que los laxantes actúan en realidad como marcador de una situación de constipación crónica, el mecanismo oncogénico más probable sería el de la exposición prolongada de la mucosa a potenciales carcinógenos (175) (194) (108) (149), y por lo tanto debido a la acumulación de sucesivas mutaciones en oncogenes y genes supresores en las porciones distales de la mucosa del colon, y en menor medida el recto. El riesgo asociado a laxantes fue más evidente en los tumores de recto.

De forma consistente con esta hipótesis, se observó significación del riesgo asociado al uso de laxantes entre los casos con el genotipo tumoral mutado para el oncogén k-ras, y el riesgo incrementado de CCR por utilización de laxantes sólo fue significativo para los sujetos sin signos de inestabilidad en microsatélites. No obstante, también se observó un mayor incremento del riesgo en aquellos casos en los que no se detectó mutación del gen supresor p53, en los que el estimador de riesgo (2,77) casi dobló el de los casos mutados (OR de 2,8 vs 1,5) aunque sin diferencias significativas. Cabe comentar que la observación consistente con el modelo fisiopatológico hubiera sido la inversa, es decir, un riesgo más evidente en los casos con alteración de p53, aunque hay que destacar que el número de observaciones y por tanto el poder para detectar diferencias fueron muy bajos.

Interpretación de los resultados

El presente estudio ha detectado un incremento del riesgo de CCR asociado a la utilización de laxantes, algo mayor para los tumores rectales y para los tumores diagnosticados en un estadio avanzado. Ningún tipo específico de laxante se ha asociado a un riesgo diferenciado del resto.

La asociación de mayor magnitud fue la relativa al incremento de riesgo de tumores en estadios avanzados en utilizadores crónicos de laxantes, lo que puede sugerir que el uso de los laxantes podría estar vinculado al propio CCR

o a lesiones precursoras del mismo; o bien el tratamiento sintomático paliaría temporalmente los síntomas retrasando la consulta médica y consecuentemente el diagnóstico. No obstante, al excluir los pacientes con uso más breve de laxantes no se redujo la magnitud de esta asociación.

El incremento global de riesgo asociado a un grupo heterogéneo en cuanto a la composición y la acción farmacológica de sus integrantes pero homogéneo en cuanto a la indicación (prácticamente la única indicación referida para el uso de laxantes fue el estreñimiento) puede indicar una asociación entre constipación y CCR, en vez de un efecto farmacológico tóxico o carcinogénico concreto de los principios activos utilizados que pueda inducir el riesgo de cáncer.

No obstante, al cruzar las referencias a un ritmo intestinal regular o irregular por parte de los sujetos con el uso de laxantes y el riesgo de CCR no se observó que la referencia de un ritmo intestinal irregular potenciara el riesgo asociado al uso de laxantes, ni que el ritmo intestinal irregular supusiera un incremento de riesgo, lo cual sugiere que la referencia por parte de los sujetos de ritmo intestinal “regular o “irregular” no refleja adecuadamente la presencia de constipación que requiera el uso de laxantes, ni marca en si misma un riesgo elevado de CCR. La otra pregunta empleada en la entrevista para referir el ritmo intestinal fue la del número de deposiciones diarias. Una vez más, de forma similar a la pregunta previa, es probable que la respuesta sea un mal reflejo de la situación de constipación, puesto que no hubo una relación clara entre la referencia de un número de deposiciones inferior a 1 y el uso de laxantes, ni con el riesgo de CCR; en realidad se observó un incremento de riesgo entre los sujetos con más de 1 deposición diaria y no expuestos a laxantes de forma crónica.. En cambio se observó que la referencia de 1 deposición diaria se asoció a un riesgo mayor de CCR entre los sujetos que refirieron uso de laxantes. Todo esto sugiere que probablemente los laxantes actúan como un buen marcador de constipación, y que la respuesta de los pacientes a las preguntas empleadas en la encuesta del estudio no fueron suficientemente informativas o selectivas.

Así, la exposición a laxantes puede reflejar una confusión por indicación, actuando como marcador de una situación de constipación crónica que puede condicionar el riesgo incrementado de CCR. Esta observación se sustenta en la mayor utilización de laxantes entre los sujetos que refirieron ingesta elevada de fibra, así como en la atenuación del efecto protector de la ingesta elevada de fibra en los utilizadores de laxantes durante periodos prolongados de tiempo. Puesto que la exploración del efecto de los laxantes ajustado por el consumo de fibra procedente de la dieta mostró que el riesgo asociado al consumo de laxantes no se modificó en función del consumo de fibra, puede considerarse que no existe confusión entre el consumo de fibra y el uso de laxantes, siendo pues más probable la hipótesis de que el efecto observado para los laxantes es debido a la constipación.

Aparentemente los incrementos de riesgo observados entre los usuarios de laxantes se han asociado con mayor frecuencia a un genotipo *k-ras* mutado, negativo para p-53 y sin inestabilidad en microsatélites, sugiriendo una patogenia marcada predominantemente por la activación de oncogenes más que por la inactivación de mecanismos supresores de tumores o reparadores de daños en el ADN. Si asumimos que la causa subyacente en el incremento de riesgo señalado por el consumo de laxantes es la constipación y/o la dieta pobre en fibra, y que su mecanismo carcinogénico puede radicar en la exposición prolongada de la mucosa a una elevada concentración de carcinógenos presentes en el contenido intestinal, las alteraciones genéticas señaladas, de tipo oncogénico, sustentan el mecanismo propuesto.

Conclusiones: utilización crónica de laxantes

- Se ha detectado un incremento del riesgo de CCR del 50% asociado a la utilización de laxantes.
- El riesgo ha sido mayor para los tumores rectales, de más del 80% y para los tumores diagnosticados en un estadio avanzado, de un 200%.

- Los riesgos observados son similares en magnitud a los descritos previamente en otros estudios epidemiológicos.
- Ningún tipo específico de laxante se ha asociado a un riesgo diferenciado del resto, aunque el OR ha sido mayor para el subgrupo de laxantes antranoides.
- Las alteraciones genéticas de los tumores sugieren predominio de activación de oncogenes respecto de la inhibición de mecanismos supresores o alteraciones en la reparación del ADN.
- Las asociaciones observadas sugieren un riesgo asociado a la constipación crónica más que al consumo de un tipo particular de laxantes, lo que sugiere que el efecto puede estar en relación con otros factores o hábitos, como la dieta, el sedentarismo o la obesidad.

Antidiabéticos

Antecedentes

Tanto la dieta occidental como el sedentarismo son dos de los factores de riesgo más claramente descritos para el CCR, y también para la diabetes tipo 2. Varios estudios han descrito de forma consistente una asociación entre varios parámetros propios de las fases iniciales de la DM-2 y un incremento del riesgo de CCR (ver Introducción, sección “Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico”). El mecanismo fisiopatológico subyacente propuesto es la resistencia a la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos y la hiperinsulinemia secundaria a ésta (117).

Estimación de riesgos

En la población general del estudio los casos refirieron exposición a antidiabéticos menos frecuentemente que los controles, siendo la reducción de riesgo global para el grupo terapéutico A10 del 43%. Esta observación es paradójica si consideramos las referencias de la bibliografía a un riesgo paralelo para la diabetes mellitus y el CCR; el hecho de que entre los controles

la prevalencia de diabetes sea mayor que entre los casos sugiere un sesgo de selección debido a la mayor morbilidad de la población diabética que la hace más propensa a la hospitalización por complicaciones propias de la diabetes o por otras causas relacionadas con sus hábitos físicos o fisiológicos. Por este motivo se consideró necesario realizar un análisis de sensibilidad restringido a la población diabética de ambos grupos (ver Análisis de sensibilidad: subgrupo de pacientes diabéticos).

Aunque para los hipoglucemiantes orales en general y para cada uno de los subtipos incluidos en el código A10B se observaron exposiciones similares entre los casos y los controles, o acaso algo menores entre los casos, sólo en el caso del grupo A10A1A (insulinas) la frecuencia de exposición fue significativamente distinta, mostrando una reducción de riesgo significativa del 61%.

Una parte de la exposición a los antidiabéticos fue debida exclusivamente a insulina, otra parte a insulina y antidiabéticos orales en tratamiento combinado y otra fue debida a hipoglucemiantes orales exclusivamente. Si se considera el tratamiento exclusivo o combinado con hipoglucemiantes orales como un marcador de hiperinsulinismo, y el tratamiento exclusivo con insulina como un marcador de déficit de secreción de insulina pancreática, pueden describirse dos situaciones metabólicas distintas que, de acuerdo con las hipótesis planteadas por Giovanucci y otros autores (117) (217), suponen situaciones de alto y bajo riesgo de desarrollo de CCR, respectivamente.

Al valorar de este modo la dependencia de insulina de los pacientes, se observó un efecto claramente distinto con un efecto marcadamente protector y significativo de la utilización exclusiva de insulina, con una reducción de riesgo global del 76%, y tanto más marcado cuanto más prolongada la utilización de insulina. La interpretación más correcta de esta observación, más que atribuir un efecto protector a la administración exógena de la hormona, probablemente sea que la necesidad de tratamiento con insulina es un marcador negativo de la hiperinsulinemia, verdadero factor de riesgo elevado, de modo que el

antecedente de utilización de insulina durante periodos prolongados actuaría como marcador de una situación de hipoinsulinismo prolongado. Del mismo modo, la observación de un riesgo de signo contrario al resto de estimadores para la exposición exclusivamente a antidiabéticos orales de duración inferior a 5 años sería un marcador del riesgo que supone la situación de hiperinsulinismo. Esta tendencia fue leve para la población general, pero muy evidente en el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos (ver Análisis de sensibilidad: subgrupo de pacientes diabéticos).

El efecto protector del tratamiento con insulina fue más evidente en tumores del recto y del colon izquierdo, y aparentemente similar para todos los estadios tumorales.

Si consideramos los dos posibles tipos tumorales descritos por Redston ([291](#)), y los resultados del análisis del genotipo de los tumores observados en este estudio, podríamos sugerir que el efecto de la hiperinsulinemia podría favorecer el tipo de tumor dependiente de alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores, puesto que la protección fue mucho más evidente en los tumores de recto y colon izquierdo y apenas se observó un caso con inestabilidad en microsatélites. No obstante, en el análisis no fue evidente ningún efecto diferencial de los genotipos tumorales sobre el riesgo de CCR asociado a antidiabéticos, aunque los números fueron muy pequeños y dificultaron la observación de diferencias.

Esto sería consistente con un mecanismo carcinogénico dependiente por una parte de los hábitos físicos y dietéticos (sedentarismo e ingesta pobre de fibra y dieta hipercalórica con elevado contenido en grasas, por lo tanto con elevada concentración de carcinógenos en la luz intestinal y probable enlentecimiento del tránsito intestinal) y por otra del intenso estímulo de crecimiento tumoral secundario a la presencia de factores de crecimiento relacionados con la insulina y su interacción con oncogenes, como k-ras. Se ha descrito que la insulina promueve la farnesilación de la proteína ras, paso necesario para su activación, y por otra parte la proteína *ras* está implicada en la transducción del

el factor de crecimiento relacionado con la insulina-1 (IGF-I), que a su vez participa en la regulación de la mitogenicidad celular y en la regulación de la apoptosis celular, con una acción final favorecedora del desarrollo de tumores (302) (118).

Análisis de sensibilidad: subgrupo de pacientes diabéticos

En el presente análisis existía una posibilidad evidente de confusión debida al desequilibrio de las muestras de casos y controles en la proporción de diabéticos, con una mayor representación de pacientes diabéticos entre los controles; resultaba plausible que este desequilibrio fuese debido a un sesgo de selección, favorecido por la mayor morbilidad de los pacientes diabéticos que motivase su representación excesiva en la población hospitalaria.

Para intentar minimizar este efecto se realizó un análisis restringido al subgrupo de pacientes diabéticos que resultó muy informativo. De este modo, al asegurar la condición diabética de la totalidad de la muestra analizada se eliminaba el efecto del posible sesgo de selección.

En este análisis se extremaron las tendencias apuntadas en el análisis general. Así, se observó una evidente reducción del 75% del riesgo asociada a la utilización exclusiva y prolongada de insulina, y un marcado incremento del 270% del riesgo para la utilización exclusiva de hipoglucemiantes orales en los 5 años previos al ingreso. Ambas observaciones sustentan firmemente la fiabilidad de los resultados del análisis, y permiten reafirmar la hipótesis de que la utilización prolongada a insulina es un marcador de hipoinsulinismo y por tanto de una situación de bajo riesgo, y que la utilización de hipoglucemiantes de inicio reciente es un marcador de la situación inversa.

Interpretación de los resultados

La observación de un efecto protector del grupo terapéutico de antidiabéticos puede haberse visto artefactada por la existencia de un número mayor de pacientes diabéticos entre los controles que entre los casos [60 vs. 43, OR =

0.59;(0.38-0.9)], muy especialmente si consideramos la elevada prevalencia de tratamiento farmacológico en esta enfermedad.

Este desequilibrio puede haber repercutido directamente en la aparición constante de OR protectores para todos los códigos incluidos en el grupo terapéutico estudiados en el análisis principal, aunque se ha observado un rasgo diferencial de mayor protección para el uso exclusivo de insulina y una tendencia al incremento del riesgo asociada al uso de hipoglucemiantes orales. No obstante, en el análisis de sensibilidad restringido a los pacientes que refirieron diabetes en uno y otro grupo se han continuado observando las mismas tendencias y asociaciones, con valores más extremos que en la población completa del estudio, por lo que puede mantenerse la hipótesis de que existe una verdadera asociación diferencial entre casos y controles en la utilización de antidiabéticos orales e insulina, efecto que resulta más evidente para la utilización prolongada de insulina (reducción del riesgo) y para la utilización reciente de antidiabéticos orales (incremento del riesgo). Este efecto diferencial en función de la duración de la diabetes ya había sido descrito previamente, coincidiendo los hallazgos del presente estudio con los ya publicados (142) (Ver introducción, sección “[Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico](#)”).

Ambos efectos, protector para uso prolongado de insulina y de incremento de riesgo para uso reciente de hipoglucemiantes orales, parecen ser menos evidentes para tumores de colon derecho, similares en todos los estadios diagnósticos y sin influencia clara de ningún genotipo tumoral.

En realidad cabe pensar que los resultados del estudio marcan claramente la asociación entre CCR y la diabetes mellitus tipo 2, y en particular con la situación de hiperinsulinemia propia del síndrome metabólico. El efecto protector referido para la insulina en tratamiento crónico sería un marcador inverso, al reflejar la carencia crónica de insulina propia de los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 o con una larga evolución de la diabetes tipo 2 con situación prolongada de agotamiento pancreático. Más que nuevas opciones

terapéuticas asociadas a exposiciones en relación con el tratamiento farmacológico de la diabetes, las asociaciones observadas parecen reflejar una situación clínica, la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, y su consecuencia clínica, la diabetes tipo 2, asociada al CCR y ya descrita previamente.

El establecimiento de relaciones causales entre factores de riesgo y una u otra enfermedad resulta difícil, puesto que la coincidencia temporal y la presencia de mecanismos comunes dificultan el discernimiento entre ambas. Tanto la incidencia de la DM-2 como la del CCR incrementan de forma paralela en los países desarrollados, en relación asimismo con el incremento de la prevalencia de obesidad, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

No obstante existen diversos trabajos experimentales y epidemiológicos que confieren solidez a la hipótesis de que un estado sostenido de hiperinsulinemia puede tener un papel promotor de la oncogénesis por sus acciones estimulantes de la división y el crecimiento celular, o bien un papel promotor del crecimiento de las células cancerosas al mantener de forma sostenida unas circunstancias de nutrición favorables.

En esta línea, recientemente un estudio ha explorado directamente la posible implicación de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico asociado a ésta en el cáncer colorrectal, mediante la medición del riesgo de muerte por CCR asociado a la respuesta anormal tras una sobrecarga de glucosa en sujetos no diabéticos y a la presencia de una o varias de las alteraciones típicas del síndrome metabólico (hipertensión sistólica, obesidad, hiperuricemia y frecuencia cardíaca elevada en reposo), observando una tendencia de incremento de riesgo directamente relacionada con la presencia de los signos del síndrome metabólico, tanto mayor cuantos más signos presentes (56) .

Un paso más en la implicación de este mecanismo procede de la observación de la interacción entre los antiinflamatorios no esteroideos y los receptores nucleares PPAR. Estos receptores nucleares, entre otras múltiples funciones, tienen un efecto regulador de la sensibilidad a la acción de la insulina, y se

considera que son piezas clave en la traducción del efecto de la dieta y el ejercicio físico a la fisiología celular; en realidad se ha propuesto que estos receptores constituirían el nexo molecular entre la dieta y la regulación genética. De hecho, la primera aplicación terapéutica de productos relacionados con estos receptores es la del tratamiento de la DM-2, en la que los agonistas PPAR gamma tienen un efecto de sensibilización a la insulina (105).

Se conoce el efecto preventivo del CCR de la utilización prolongada de antiinflamatorios no esteroides, y existen estudios específicos que muestran la implicación de la isoenzima COX-2 en este efecto preventivo. Varias de las prostaglandinas sintetizadas a partir de la acción de este enzima actúan como mensajeros específicos, bien mediante receptores de membrana acoplados a proteína G o mediante receptores nucleares, como los PPAR. Diversas evidencias experimentales sostienen que la regulación de la acción de la COX-2 es un paso limitante en la carcinogénesis; su sobreexpresión es suficiente para inducir tumores en modelos animales, y su inhibición reduce la aparición y la evolución de los mismos (42). Uno de los mecanismos por los que la acción de la COX-2 tendría un efecto carcinogénico podría ser la activación de los receptores nucleares PPAR por parte de los eicosanoides formados a partir de la acción de la COX-2.

Varios estudios han mostrado la implicación de los receptores PPAR gamma en la regulación de la resistencia a la insulina y asimismo en la inhibición de la degeneración cancerosa de los pólipos intestinales pre-malignos en modelos animales de cáncer. Existen trabajos clínicos en curso a este respecto y diversos compuestos agonistas de los receptores PPAR gamma han patentado la indicación preventiva del cáncer colorectal como una de las potenciales utilidades terapéuticas futuras (ver Introducción, sección “Antiinflamatorios no esteroides”).

La confluencia a nivel fisiológico de las dos líneas de prevención actualmente más aceptadas (dieta/ejercicio y AINEs) confiere una mayor plausibilidad a los

efectos observados y permite explicar mediante un mecanismo molecular común los efectos protectores frente al CCR de factores tan distintos como la utilización de un fármaco y los hábitos de vida y dieta. Estos nuevos conceptos aproximan la investigación un poco más a las causas últimas de la enfermedad, abren opciones al establecimiento de medidas preventivas multifactoriales que podrían ser más efectivas, e identifican nuevas dianas moleculares para el desarrollo de agentes preventivos farmacológicos que actúen de forma más específica en la prevención del CCR.

Conclusiones: utilización crónica de antidiabéticos

- Se ha observado un efecto protector del grupo terapéutico de antidiabéticos en la población general.
- Se ha comprobado la existencia de un número mayor de pacientes diabéticos entre los controles que entre los casos: no puede descartarse un sesgo de selección debido a la mayor morbilidad de la población diabética.
- No obstante, el análisis restringido a la población diabética ha demostrado un efecto fuertemente protector frente a CCR del uso exclusivo de insulina, y un marcado incremento de riesgo de CCR asociado al uso reciente de antidiabéticos orales, sugiriendo que la posibilidad de que los resultados se deban a un sesgo de selección es poco probable.
- Ambos efectos parecen ser menos evidentes para tumores de colon derecho, son similares en todos los estadios diagnósticos y no difieren al considerar los genotipos tumorales.
- Los resultados del estudio sugieren una asociación entre CCR y diabetes mellitus tipo 2, y en particular con la situación de hiperinsulinemia propia de las fases iniciales de la enfermedad. El efecto protector referido para la utilización de insulina como tratamiento crónico sería un marcador inverso, al reflejar la carencia crónica de insulina.

- Los riesgos observados parecen reflejar una situación predisponente al CCR ya descrita previamente.
- La implicación del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en el riesgo de CCR puede estar mediada al menos en parte por los receptores PPAR, los cuales también pueden estar implicados en el mecanismo de acción preventivo frente al CCR de los AINEs, lo que sugiere mecanismos moleculares confluyentes para ambos factores.

Preparados de hierro

Antecedentes

Existen referencias epidemiológicas repetidas y consistentes referentes a un potencial efecto carcinógeno del hierro, generalmente referidas al aporte de hierro procedente de la dieta o suplementos, o bien mediante la cuantificación de los depósitos endógenos de hierro. Estudios en modelos animales sugieren que este efecto es también inducible mediante aportes exógenos de hierro, por ejemplo como los que se emplean para suplementar la dieta en pacientes con colitis ulcerosa y también mediante aportes cualitativamente similares a los de la dieta humana. Distintos estudios mecanísticos sugieren que este efecto estaría mediado por el potencial reactivo del hierro intracelular, que generaría radicales libres, con daño oxidativo de las proteínas celulares y oxidación de las bases nucleicas, con inducción de daños en el ADN (Ver Introducción, sección [“Aporte de hierro”](#)).

Estimación de riesgos

En nuestro estudio la exposición a suplementos de hierro fue más prevalente entre los casos que entre los controles, con un OR asociado de 3,77 que fue significativo. En general (en 11 de las 28 exposiciones referidas) se refirió de forma genérica la utilización de hierro sin especificar el preparado comercial utilizado, por lo que no ha sido posible explorar las posibles diferencias en función del tipo de preparado empleado.

La utilización de preparados de hierro fue referida preferentemente por mujeres, tanto entre los casos como entre los controles. Un posible factor de confusión esperable, asociado a la exposición al hierro, podría ser la referencia a la utilización de suplementos de hierro durante el embarazo.

En el análisis de las características de la población incluida en el estudio se observó que los casos femeninos refirieron una mayor paridad que los controles; si consideramos que la utilización de hierro durante el embarazo puede ser una de los principales motivos de prescripción para este tipo de suplementos en mujeres, y que una mayor paridad se asocia a un menor riesgo de CCR, era plausible esperar un efecto protector frente al CCR de los preparados de hierro, y por tanto una mayor frecuencia de la exposición a expensas de las mujeres del grupo de control.

Figura 162. Exposición a suplementos de hierro por sexos

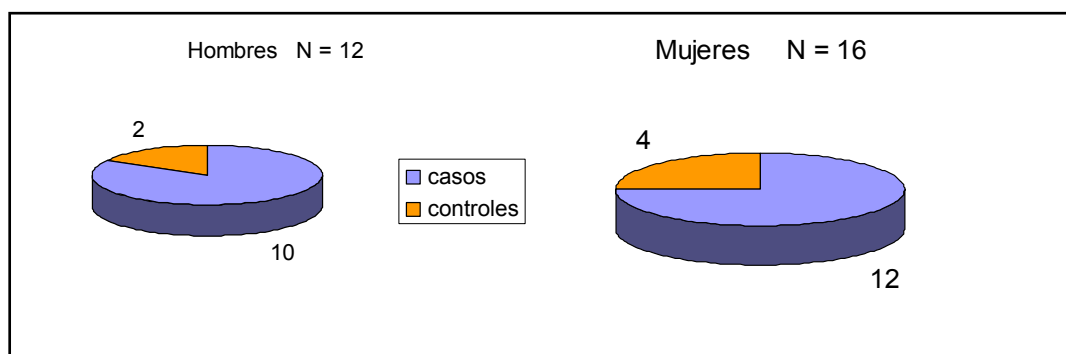


Figura elaborada a partir de la tabla “patrón de uso de los preparados de hierro”, en resultados, sección “Características de la exposición a preparados de hierro”

En cambio, el análisis de las características de la población expuesta crónicamente a preparados de hierro sugiere justo lo contrario, puesto que por una parte el efecto observado ha sido de incremento del riesgo, y no de protección, y por otra parte la prevalencia de la exposición a los preparados de hierro fue similar entre hombres y mujeres (12 varones y 16 mujeres), y esta similitud se mantuvo tanto entre los casos como entre los controles, siendo los riesgos asociados a la utilización de preparados de hierro similares entre

mujeres y varones, sugiriendo por lo tanto que no existen sesgos asociados al sexo en la asociación observada.

El análisis del riesgo asociado al uso de hierro en función de la paridad de las mujeres mostró que globalmente la paridad era un factor protector frente al CCR, pero que la utilización de preparados de hierro podía revertir dicho efecto. Cabe destacar, no obstante que el número de pacientes fue escaso y esta tendencia no fue significativa.

Al analizar la significación del riesgo asociado al uso de preparados de hierro, ésta se observó principalmente a expensas del subgrupo de pacientes con cáncer de colon derecho (con un OR de 10,1(IC 95% del 3,72 a 27,60), respecto de 1,79 (IC 95% 0,5 a 6,48) y 1,85 (IC 95% 0,51 a 6,72) para cáncer rectal o del colon izquierdo respectivamente). Puesto que los cánceres del colon derecho son cánceres de más difícil diagnóstico por su menor sintomatología inicial, y considerando que con frecuencia el diagnóstico se establece a partir del estudio de un síndrome anémico en el que se descubre sangre oculta en heces, cabría pensar que el incremento de riesgo observado para los suplementos de hierro podría deberse a un sesgo protopático, de modo que la propia enfermedad cancerosa estaría provocando la prescripción del hierro para tratar sus síntomas iniciales (ver introducción, sección “Características clínicas y diagnóstico”).

Respecto del estadio del tumor en el momento del diagnóstico se observaron riesgos similares para todos los estadios, si bien el riesgo asociado a la exposición fue algo menor y no significativo para el estadio D de Dukes (2,57 para estadio avanzado vs. 4,67 y 4,59 para los estadios intermedios o precoces de la enfermedad), lo cual es compatible con que el seguimiento médico de la enfermedad anémica que motivó la prescripción pueda haber contribuido a un diagnóstico más precoz de la enfermedad.

No obstante, la mayor parte de los casos con exposición a sales de hierro refirieron exposiciones prolongadas, de más de 2 años (3,92% del total de casos vs. 1,15% con exposición inferior a 2 años), con un incremento del riesgo

significativo de la exposición prolongada (OR de 4,46), mientras que exposiciones más breves mostraron un riesgo menor (OR 2,42) que no alcanzó la significación estadística; el tiempo promedio de utilización de los suplementos de hierro estuvo en torno a los 4 años.

Otra posibilidad es que la anemia motivo de la prescripción del hierro fuese debida a la presencia de pólipos intestinales, lesiones premalignas que pueden preceder al CCR en varios años; estas lesiones pueden ser motivo de sangrado crónico y haber motivado la prescripción de hierro. La aparición de adenomas puede preceder hasta en 8-10 años la degeneración neoplásica y el hecho de que el riesgo asociado a preparados de hierro se observase preferentemente en los tumores en estadios clínicos precoces sería compatible con esta situación. La presencia de adenomas colónicos no diagnosticados en estos pacientes es difícil de descartar, aunque sí se puede comentar que ninguno de los pacientes que recibieron tratamiento antianémico refirió el antecedente de pólipos intestinales.

Al analizar las tendencias observadas en función del genotipo tumoral, no se vio un efecto claro de los tres genotipos tumorales analizados sobre las asociaciones de riesgo; los números en cada una de las categorías fueron pequeños y el poder para detectar diferencias muy escaso.

Finalmente se exploró el efecto de la ingesta dietética de hierro en el riesgo asociado a la utilización de suplementos de hierro, con la intención de determinar si existía un sinergismo entre ambas fuentes de hierro que habría proporcionado solidez a la hipótesis de que el aporte elevado de hierro puede condicionar un aumento del riesgo de CCR. Tomando como referencia la el tercil más bajo de aporte dietético de hierro en ausencia de exposición a suplementos de hierro, se observó que la exposición a suplementos de hierro condicionó un aumento muy marcado de riesgo en todos los niveles de ingesta, que si bien fue máximo en el tercil superior, no fue distinto entre categorías al ser los números de pacientes en los distintos estratos muy pequeño y por lo

tanto los intervalos de confianza muy amplios; no pudo concluirse un efecto aditivo claro entre la dieta y el aporte medicinal de hierro.

Interpretación de los resultados

Existe una plausibilidad biológica aportada por diversos estudios pre-clínicos y diversos estudios de tipo epidemiológico que sugieren la asociación entre aportes elevados de hierro y el cáncer colorrectal (ver introducción, sección “Aporte de hierro”).

En nuestro estudio hemos observado un incremento significativo del riesgo de CCR asociado al uso crónico de preparados de hierro con una asociación de magnitud elevada, con OR entre 3,5 y 4. Aunque existe la posibilidad de que parte o toda la asociación observada pudiera deberse a sesgos, el sentido de la asociación y la distribución similar de los sexos entre casos y controles permiten descartar el potencial de confusión entre la mayor paridad y la utilización de suplementos de hierro durante el embarazo, y la duración de la exposición junto con la observación de riesgos más extremos con las exposiciones más prolongadas permiten descartar razonablemente la potencial confusión debida a la indicación del tratamiento con hierro con motivo de las manifestaciones iniciales de la propia enfermedad,

La mayor prevalencia de uso de preparados de hierro y la asociación de riesgo de mayor intensidad fueron observadas en el grupo de casos con cáncer del colon derecho. Éstas podrían estar reflejando de nuevo el factor de confusión relacionado con la sintomatología precoz del CCR; las exposiciones a hierro referidas podrían haberse indicado para tratar una anemia consecuencia del sangrado crónico de tumor. No obstante, el riesgo de CCR fue mayor cuanto más prolongada la duración de la exposición a hierro, lo que iría en contra de esta posibilidad.

Con objeto de valorar la secuencia temporal de la exposición respecto de la aparición del tumor se definió una ventana de 2 años entre la exposición y el diagnóstico de cáncer, para tratar de reducir el posible sesgo protopático por el

que los propios signos y síntomas de la enfermedad motivaran la indicación de hierro. Este análisis describió un riesgo aún más marcado al excluir los pacientes cuya exposición fue reciente, y aunque esto contradice el sesgo, podría ser compatible con sangrado prolongado por pólipos pre-neoplásicos, cuya aparición puede preceder hasta en 8-10 años la degeneración neoplásica.

Esta posibilidad vendría apoyada por el hecho de que el riesgo asociado a preparados de hierro se observó preferentemente en los tumores en estadios clínicos precoces en el momento del diagnóstico. Aunque ninguno de los sujetos que refirieron exposición previa a preparados de hierro refirió el antecedente de pólipos intestinales, no puede excluirse con los datos disponibles que una proporción importante de los casos recibiera tratamiento con hierro como consecuencia de una anemia crónica por sangrado de pólipos intestinales, y que parte de la asociación pueda ser en realidad reflejo de dicha situación.

El escaso número de pacientes en cada categoría limitó la posibilidad de obtener resultados significativos en el análisis de la influencia de los distintos genotipos tumorales sobre el riesgo observado, así como la exploración de una posible sinergia entre el aporte de hierro procedente de la dieta y los suplementos de hierro utilizados con intención terapéutica.

Conclusiones: utilización crónica de hierro

- Se ha observado un incremento de riesgo de CCR asociado a la utilización de preparados de hierro, con un OR significativo de 3,78.
- El riesgo se ha observado de forma similar para varones y mujeres a pesar de la mayor paridad referida por las mujeres del grupo control, sugiriendo que dicho riesgo está desvinculado de un potencial sesgo de indicación relacionado con la utilización de suplementos de hierro durante el embarazo.

- El incremento de riesgo es más evidente en el caso de tumores del colon derecho, y se observa principalmente en tumores en estadíos clínicos precoces.
- El análisis de riesgos restringido a la población con utilización de suplementos de hierro durante periodos superiores a 2 años ha demostrado un riesgo de CCR aún mayor, con un OR significativo de 4,46, sugiriendo que dicho riesgo no está condicionado por las manifestaciones clínicas iniciales del CCR, si bien no se puede descartar la implicación de pólipos adenomatosos pre-neoplásicos, cuyo periodo de latencia es mayor.
- Los resultados del estudio sugieren una asociación entre CCR y la utilización crónica de preparados de hierro como tratamiento antianémico, consistente con descripciones previas.

Fármacos cardiovasculares

Antecedentes

La coincidencia de muchos factores de riesgo ambientales que incrementan tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular (hipertensión, cardiopatía isquémica) como el de CCR ha hecho que las prevalencias de ambas enfermedades hayan crecido de forma simultánea con la expansión del modo de vida occidental. Tanto los factores dietéticos (ingesta elevada de grasas y azúcares, escasa ingesta de fibra y alimentos de origen vegetal) como los hábitos de vida (sedentarismo) y la obesidad han aumentado de forma importante en las últimas décadas, como lo ha hecho también la mortalidad por ambas enfermedades, que actualmente se cuentan entre las 3 principales causas de mortalidad en Occidente.

En consonancia con este hecho, más de un tercio de la población incluida en el estudio refirió hipertensión y/o dislipemia entre sus antecedentes, ambos conocidos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, y más de un 40% de los sujetos entrevistados refirieron el uso de alguna medicación para el

tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares, de modo que el grupo terapéutico cardiovascular fue el que incluyó el mayor número de exposiciones y por lo tanto el que contó *a priori* con el mayor poder estadístico para detectar diferencias entre casos y controles, de existir.

La coincidencia en los factores de riesgo de CCR y enfermedad cardiovascular justificaría que el presente estudio se hubiese observado un aumento del riesgo de CCR asociado a la presencia de hipertensión, dislipidemia o a los antecedentes cardiovasculares, detectado a partir de los antecedentes médicos recogidos durante la entrevista, o a partir del uso de medicaciones cardiovasculares como indicador de la presencia de este tipo de enfermedades y de sus factores de riesgo comunes. No obstante, el hallazgo ha sido de una asociación de signo inverso, protector, lo que ha motivado nuestro interés en el estudio más detallado de este grupo terapéutico.

Estimación de riesgos

Se observó globalmente un efecto de protección para la exposición al conjunto de fármacos del grupo cardiovascular. El efecto protector global del grupo terapéutico fue significativo, con un OR significativo para el grupo "C" de 0,67 basado en una diferencia en términos absolutos del 7% en la proporción de expuestos entre los casos (40,1%) y los controles (47,1%).

Al desglosar este grupo terapéutico en sus distintos subgrupos, no se observó que el efecto fuera debido principalmente a ninguno de ellos, sino que fue más o menos constante una cierta la tendencia a la reducción de riesgo en la mayoría de subgrupos, con estimadores de OR siempre inferiores a la unidad, sin alcanzar significaciones estadísticas a pesar del elevado número de exposiciones contenido en algunos grupos. Cabe destacar, por sus valores más extremos y próximos a la significación, los fármacos habitualmente empleados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (por ejemplo, los glucósidos cardiotónicos, con un OR de 0,67; los nitratos, con un OR de 0,57 y los diuréticos con un OR de 0,72), así como los bloqueantes beta-adrenérgicos, con un OR de 0,54, aunque ninguno de ellos mostró una

asociación significativa. El único subgrupo que mostró una tendencia inversa, de incremento de riesgo, fue el de los vasodilatadores cerebrales y periféricos, cuyo OR no significativo fue de 1,8.

Tanto la heterogeneidad de los fármacos comprendidos en el código de interés como la ausencia de un grupo terapéutico concreto responsable de la tendencia general sugieren que la observación del efecto protector de los fármacos cardiovasculares no es realmente debido a los fármacos utilizados, y que puede estar reflejando algún tipo de confusión o debilidad en la metodología seguida en el estudio, como una asociación común con otro tipo de factores realmente relacionados con el CCR , o bien una mayor morbilidad asociada a la enfermedad cardiovascular que aumente la propensión de los controles seleccionados a ingresar en el hospital.

Si asumiéramos que la observación es fruto de un sesgo sistemático, estaríamos refiriendo una sobrerrepresentación de patologías relacionadas con enfermedades cardiovasculares en el grupo de control, cuya consecuencia sería una exposición más frecuente a fármacos cardiovasculares entre los controles que entre los casos, con una estimación falsamente protectora para estos medicamentos. No obstante, cabe recordar que, por cuestiones operativas, en el presente estudio se produjo la situación inversa; la participación de los pacientes cardiológicos en otros estudios contemporáneos al presente redujo la inclusión de este tipo de pacientes a una representación testimonial entre los controles, por lo que el resultado esperable hubiese sido el contrario: un déficit de representación de los pacientes cardiológicos entre los controles que habría maximizado cualquier incremento de riesgo asociado a este tipo de exposición. Aún así no puede descartarse que los pacientes con alteraciones cardiovasculares presenten una mayor probabilidad de padecer otras patologías aparentemente no relacionadas pero con factores de riesgo comunes, como la artrosis, las hernias o las colecistitis, que tienen en común con la enfermedad cardiovascular la obesidad.

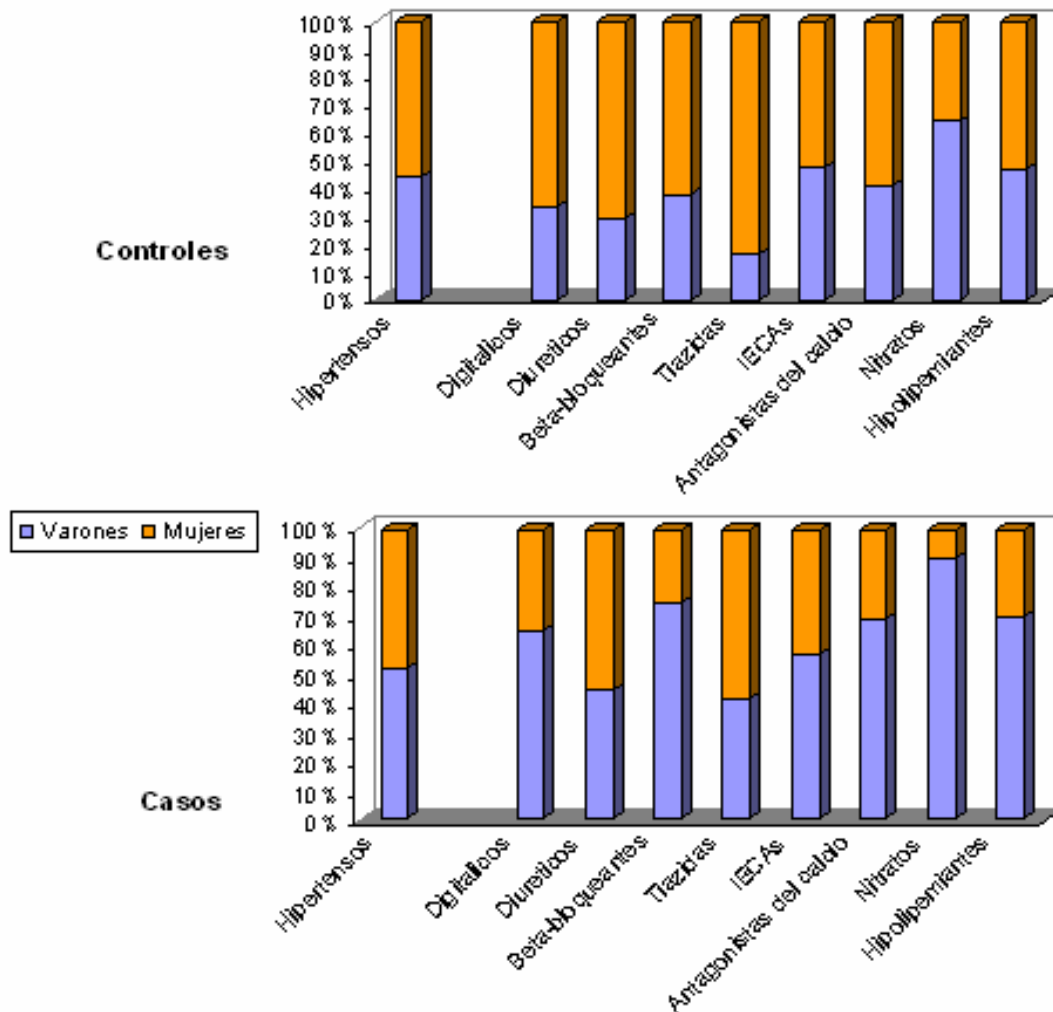
De las características de la exposición descritas, resulta llamativo que la diferencia entre grupos se observó principalmente por un mayor consumo de fármacos cardiovasculares en las mujeres del grupo de control, de las cuales un 55% refirieron esta exposición, vs un 40% en los varones de ambos grupos y en los casos femeninos.

Podría ser que la diferencia se debiese a una prevalencia de la enfermedad cardiovascular diferencial entre las mujeres de los dos grupos de estudio; en este caso la edad de las mujeres control debería ser mayor que la edad de los casos femeninos, puesto que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en mujeres suele ser mayor cuantos más años transcurren desde la menopausia. De hecho, se observó una edad más avanzada entre los sujetos expuestos a fármacos cardiovasculares que entre los que no refirieron esta exposición (70,5 vs 61,9 años, respectivamente). No obstante, cabe recordar que globalmente la edad de las mujeres del grupo de control fue similar a la edad de los casos femeninos (65,9 vs 65,4 años, respectivamente) y que tampoco hubo diferencias relevantes entre la edad de las mujeres expuestas entre los controles y los casos.

Respecto al tipo de fármaco empleado, la mayoría de los subgrupos responsables de la tendencia común correspondieron a medicación comúnmente empleada como tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva o de la hipertensión. La agrupación de códigos empleada para definir el grupo de fármacos antihipertensivos (ver método, sección “Fármacos cardiovasculares”) mostró una diferencia de un 15% en términos absolutos para la exposición de las mujeres del grupo de control (48% vs 33-35% en el grupo de controles varones y en los casos), lo cual es razonable si se considera que este grupo auna más del 80% de las exposiciones cardiovasculares. Las prevalencias de utilización de estos fármacos son compatibles con la proporción de pacientes que refirieron hipertensión entre sus antecedentes patológicos, proporción que también fue mayor entre las mujeres del grupo de control que entre los casos femeninos, con una diferencia similar en términos absolutos (39,8% vs 26,8%, diferencia del 13%) (ver

resultados, sección “Características de la exposición a fármacos cardiovasculares”). En una figura se ha resumido la contribución porcentual de cada sexo a cada exposición dentro del grupo “C”.

Figura 163. Contribución de cada sexo a la exposición a fármacos cardiovasculares



Aunque sobre un número de sujetos limitado, se observó un efecto protector más marcado y claramente significativo de la indicación de los fármacos cardiovasculares para tratamiento para la insuficiencia cardiaca congestiva (23 controles (5,5%) y 7 casos (1,6%), con un OR de 0,25 (IC 95% del 0,11 a 0,58)), observación que es consistente con el mayor efecto protector observado para los subgrupos de digitálicos, nitratos y diuréticos.

Como se ha comentado previamente, la selección de controles apenas incluyó sujetos procedentes del servicio de cardiología (solo en 6 de 416 ocasiones), y la diversidad de diagnósticos de ingreso (solo 4 diagnósticos quirúrgicos y traumatológicos fueron referidos como motivos de ingreso por más del 5% de los controles) va en contra de que hubiese una sobre representación de controles con diagnósticos de ingreso relacionados con las prescripciones cardiovasculares. Por lo tanto no es previsible que un sesgo de selección hubiera causado una mayor representación de mujeres con insuficiencia cardiaca congestiva entre los controles que entre los casos. De hecho, al agrupar todos los diagnósticos de ingreso que pudieran estar relacionados, clara o remotamente, con una insuficiencia cardiaca crónica, sólo 13 (3,1%) de los controles podrían haber ingresado con motivo de dicha patología o diagnósticos relacionados (Insuficiencia cardiaca (3 controles), arritmia (2 controles), cardiopatía (1 control), derrame pleural (7 controles)).

Asumiendo que la posibilidad de un sesgo de selección como causa de esta observación parece remota, se buscaron otras posibles explicaciones al efecto observado.

Una posibilidad considerada fue la coincidencia de dos o más exposiciones farmacológicas simultáneas cuyo resultado fuera una confusión sobre el efecto de una de ellas. Puesto que aparentemente la asociación parecía atribuible a un exceso de mujeres con la exposición de interés en el grupo de control, se revisaron posibles co-prescripciones propias de este grupo de edad y sexo (mujeres de edad superior a 60 años).

Se consideró en primer lugar la posible prescripción conjunta de fármacos cardiovasculares y tratamiento sustitutivo hormonal. Para el TSH se han descrito repetidamente efectos protectores frente al CCR, y puesto que en el periodo en el que se realizó el estudio se consideraba que el THS podía proteger frente a los eventos cardiovasculares, cabía la posibilidad de que las mujeres con mayor propensión a alteraciones cardiovasculares recibieran una mejor atención preventiva y recibieran tratamiento hormonal más

frecuentemente y por lo tanto estuvieran más protegidas frente al CCR. No obstante, cabe destacar que en el presente estudio la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo ha sido poco prevalente y no se ha asociado a un efecto de protección claro; al contrario, se ha referido una tendencia de incremento del riesgo para el uso de hormonas sexuales indicadas con motivo de la menopausia (2,5% vs 5,1, OR de 2,15 no significativo) o trastornos menstruales (0,5 vs 2,3, OR de 4,86 no significativo), por lo que consideramos que la posibilidad de que el efecto protector observado de los fármacos cardiovasculares se deba a su co-utilización con TSH es remota en el conjunto de datos estudiado.

Otra posibilidad que se consideró fue la de co-prescripción de AINEs, puesto que una de las patologías más prevalentes en el grupo de mujeres mayores de 60 años son los dolores músculo esqueléticos por artrosis o artritis, cuyo tratamiento más habitual, los antiinflamatorios no esteroides, había mostrado en este estudio un intenso efecto protector. Puesto que la prescripción de AINEs también se observó preferentemente en mujeres (ver resultados, sección “Características de la exposición a analgésicos/antiinflamatorios”), y considerando que tanto la hipertensión arterial como la retención hidrosalina son dos efectos adversos bien conocidos del tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroides, pudiendo la segunda además empeorar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca, se exploró la coincidencia de ambas exposiciones en los sujetos expuestos a fármacos cardiovasculares, considerando como AINEs tanto los salicilatos como los AINEs no salicílicos. Los resultados de esta exploración se muestran en Resultados, sección “[Características de la exposición a analgésicos/antiinflamatorios](#)”, y se resumen gráficamente a continuación.

Figura 164. Proporción de uso de AINEs entre los sujetos con antecedentes de hipertensión

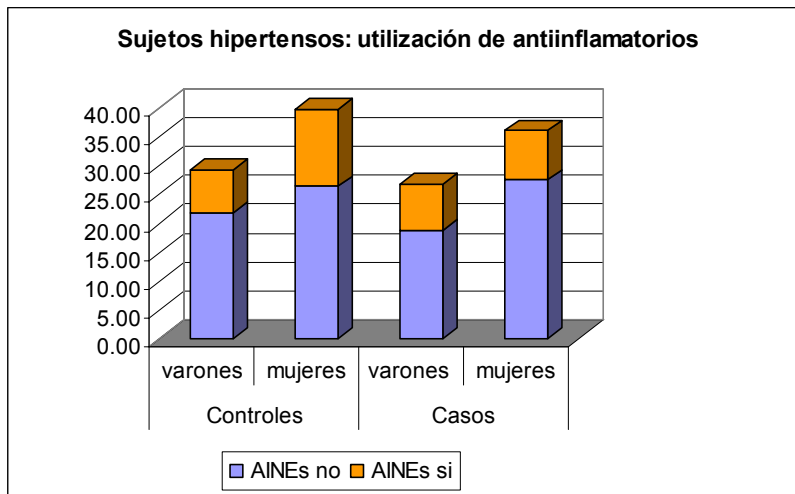
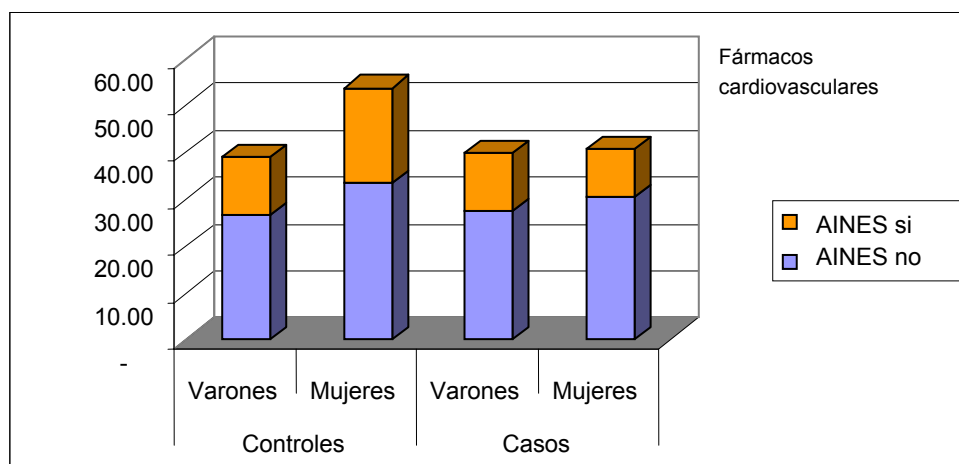


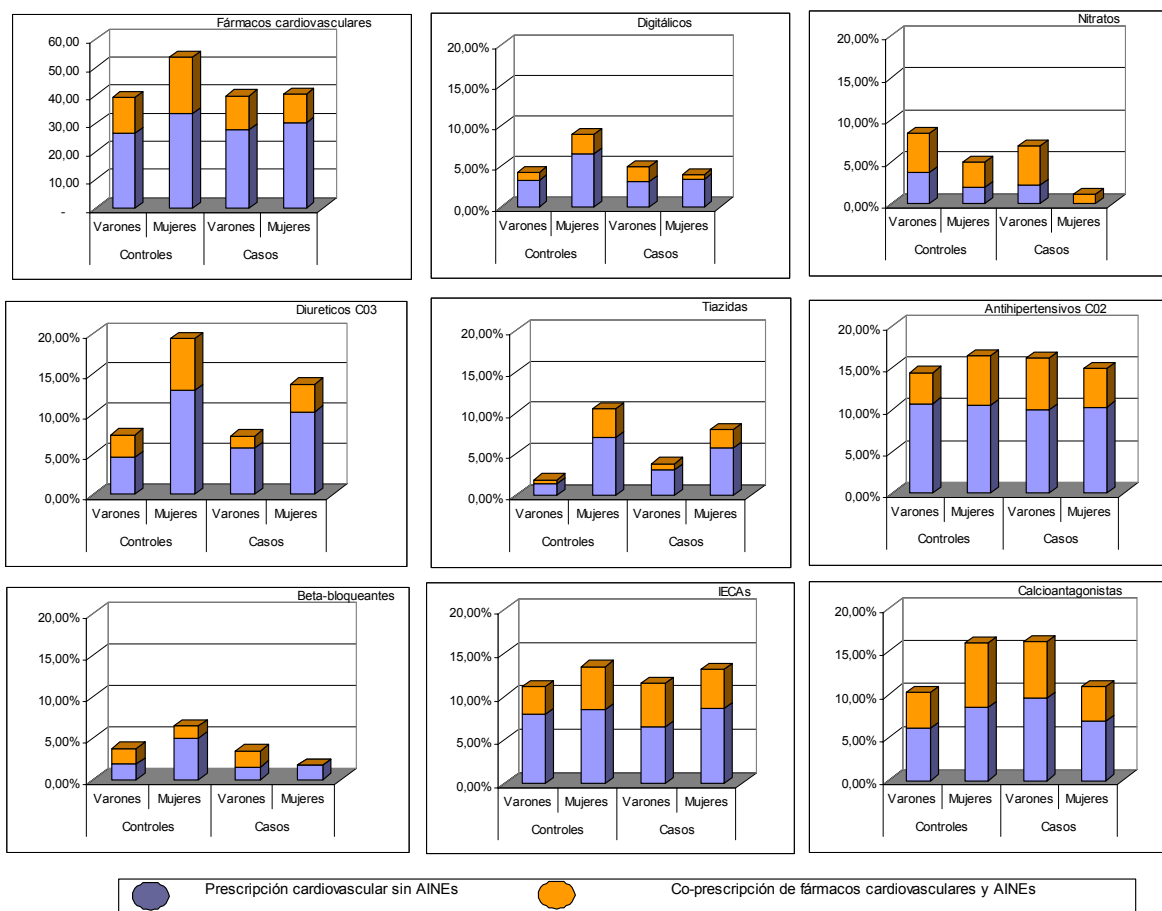
Figura 165. Co-utilización de fármacos cardiovasculares y AINEs



Se observó una tendencia hacia una mayor prevalencia de utilización crónica de AINEs entre las mujeres hipertensas del grupo de control, con una mayor utilización conjunta de AINEs y fármacos cardiovasculares en este subgrupo que en los otros 3. También fue evidente una prescripción conjunta de fármacos cardiovasculares y AINEs; al explorar algunos subgrupos terapéuticos se observó una tendencia a una mayor co-utilización de AINEs entre las mujeres del grupo control; la tendencia fue especialmente evidente para diuréticos y digitálicos.

No obstante, el análisis de las coprescripciones no mostró una interacción entre la utilización de salicilatos o de otros AINEs que justificara los hallazgos observados para la utilización de los fármacos cardiovasculares, de modo que en aquellos sujetos en los que se refirió la utilización de AINEs o salicilatos el riesgo fue similar al referido para este grupo terapéutico de forma independiente a la exposición conjunta a fármacos cardiovasculares, que no modificó sustancialmente los estimadores de riesgo.

Figura 166. Co-utilización de los subgrupos cardiovasculares y AINEs



Respecto a las características de la exposición, solo destacar que el efecto protector más evidente lo fue para tumores rectales, para los que se observó un efecto significativo de la exposición con un OR de 0,55. No se observó un efecto diferencial en función del estadio del tumor en el momento del

diagnóstico, ni tampoco fueron evidentes diferencias en función del genotipo k-ras o p53; en cuanto a la inestabilidad en microsatélites, se vio una asociación de incremento de riesgo, no significativa pero de signo inverso al resto de asociaciones observadas, para aquellos tumores con inestabilidad en microsatélites, mientras que los tumores negativos para RER tuvieron estimadores de riesgo protectores y similares al resto de observaciones sugiriendo que el efecto protector de la prescripción cardiovascular y sus factores asociados (AINES u otros) no sería tan evidente en aquellos tumores con alteraciones del sistema de reparación del ADN.

Interpretación de los resultados

La exposición crónica a fármacos cardiovasculares ha sido muy frecuente, reflejando el hecho de que este grupo terapéutico representa uno de los más consumidos por el grupo de edad más representado en el presente estudio. Al tratarse de un grupo terapéutico más numeroso, el poder del estudio para detectar diferencias significativas ha sido mucho mayor que para otras exposiciones más escasas, lo cual abre la posibilidad de que se hayan detectado pequeñas diferencias que no sean tan relevantes como aparentemente podría indicar el hecho de que se trate de hallazgos significativos. No obstante, cabe destacar que el estimador de riesgo para el grupo terapéutico ha sido bastante extremo, de 0,67, y relativamente constante para los grupos terapéuticos contenidos en la categoría cardiovascular; incluso en dos subgrupos (nitratos y bloqueantes beta-adrenérgicos) el estimador ha sido aún más extremo.

Esta observación de protección frente al CCR por la exposición a un grupo terapéutico heterogéneo cuyo denominador común de utilización es la enfermedad cardiovascular, una situación que esperaríamos ver asociada a incrementos de riesgo de CCR al tener ambas patologías varios factores de riesgo determinantes en común, ha sido inesperada.

Las dificultades para reclutar controles entre los ingresados en el servicio de cardiología sugieren *a priori* que la primera fuente potencial de confusión no es

responsable de la asociación observada. No obstante, la presencia de enfermedades cardiovasculares puede asociarse a otras entidades patológicas que pueden favorecer el ingreso hospitalario, de modo que algún otro tipo de sesgo de selección menos evidente puede haberse producido.

El siguiente factor explorado fue el de posibles co-utilizaciones de los fármacos cardiovasculares con otros fármacos cuyo efecto fuese también protector, y cuyas exposiciones pudieran estar asociadas o ser responsables de la asociación observada. Estas posibles utilizaciones conjuntas se buscaron preferentemente entre aquellos fármacos utilizados de forma preferente por las mujeres, puesto que el exceso de controles expuestos parecía ser atribuible a ellas.

Ya que para la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas se han descrito repetidamente efectos protectores frente al CCR, y como en el periodo en el que se realizó el estudio se consideraba que el THS podía proteger frente a los eventos cardiovasculares, cabía la posibilidad de que las mujeres con mayor propensión a alteraciones cardiovasculares recibieran una mejor atención preventiva y recibieran tratamiento hormonal más frecuentemente y por lo tanto estuvieran más protegidas frente al CCR.

Descartada la terapia hormonal sustitutiva por no haber mostrado efectos protectores en nuestro estudio, los AINEs fueron siguiente hipótesis explorada, puesto que la diferencia fue a expensas de las mujeres del grupo control y la prescripción de AINES fue mayor también en ese grupo (ver resultados, sección [“Características de la exposición a analgésicos/antiinflamatorios”](#)). Asimismo, el efecto protector de estos fármacos en el presente estudio ha sido intenso y consistente.

Al haber observado una tendencia a la mayor co-prescripción de antiinflamatorios y analgésicos/antiinflamatorios entre las mujeres del grupo de control supusimos que parte del efecto protector podría deberse a esta co-prescripción. Tanto la hipertensión arterial como la retención hidrosalina son dos efectos adversos bien conocidos del tratamiento crónico con

antiinflamatorios no esteroides, pudiendo la segunda además empeorar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca. Por otra parte, las indicaciones de insuficiencia cardiaca e hipertensión son aquellas en las que más ha destacado la tendencia a la reducción del riesgo de CCR observada en relación con el uso de fármacos cardiovasculares. La coincidencia de la exposición a los dos tipos de fármacos, cardiovasculares y AINEs, considerando como AINEs tanto los salicilatos como los AINEs no salicílicos, supondría una explicación plausible de, al menos, parte del efecto observado. No obstante, el riesgo asociado a la exposición a AINEs o a salicilatos no se vio modificado sustancialmente por la presencia o ausencia de la exposición a fármacos cardiovasculares, ni fue sustancialmente distinto el riesgo asociado a los fármacos cardiovasculares al excluir los casos con co-prescripción de ambos.

Por último, no se ha identificado un patrón clínico claro para un tipo de tumor que pueda verse influido en mayor o menor medida por esta exposición.

Conclusiones: utilización crónica de fármacos cardiovasculares

- Se ha observado una prevalencia de uso de fármacos cardiovasculares muy elevada y mayor entre los controles que entre los casos, mostrando una asociación significativa de signo protector frente al CCR.
- No se puede descartar la presencia de sesgos sistemáticos en la selección de los controles que hayan podido contribuir a esta asociación.
- La asociación observada no puede atribuirse a un grupo terapéutico concreto dentro de la categoría, y parece ser atribuible a una mayor proporción de mujeres expuestas en el grupo de control.
- Se ha descartado que la reducción de riesgo pudiera deberse a una mayor utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroides entre las mujeres del grupo de control.

Terapia genitourinaria

La terapia genitourinaria se exploró conjuntamente para hombres y mujeres dentro del primer cribaje de los riesgos, independientemente de que su análisis estaba planificado para el subgrupo de mujeres dentro del diseño del estudio. Al desglosar las exposiciones entre hombres y mujeres se observó una tendencia notable para las hormonas sexuales en el grupo de varones, correspondiente a los tratamientos del adenoma de próstata. Se han descrito, por tanto, resultados para ambos subgrupos, si bien el análisis detallado se ha realizado solo para el THS en mujeres.

Antecedentes

En repetidos estudios epidemiológicos se ha evidenciado una reducción consistente en torno al 20% del riesgo de CCR entre las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo, y especialmente en aquellas en las que la exposición al tratamiento es reciente; aparentemente el efecto protector se atenúa varios años después de cesar la administración de TSH. Este beneficio se sitúa entre las ventajas del THS, junto con la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de los síntomas vasomotores propios de la privación de estrógenos, y se contraponen a estos el incremento del riesgo de cáncer de mama y los riesgos de tromboembolismo; los beneficios preventivos cardiovasculares propuestos a partir de estudios epidemiológicos no se han confirmado en ensayos clínicos, y pueden incluso verse aumentados por el THS. Actualmente se considera que el THS solo mantiene un beneficio/riesgo adecuado en el tratamiento a corto plazo de los síntomas vasomotores y en la prevención de la osteoporosis de casos seleccionados (Ver introducción, secciones de “Evidencias epidemiológicas” y “Ensayos clínicos”).

Al tratarse de un tratamiento crónico que podía verse representado en una proporción importante de la población estudiada, ya que la edad promedio de la muestra era claramente postmenopáusica, por lo consistente del efecto protector frente al CCR descrito en estudios previos y por haberse propuesto

un mecanismo fisiopatológico plausible para su acción protectora se planificó *a priori* su análisis en detalle.

Por lo que respecta a los varones, se discute brevemente la plausibilidad de la tendencia observada en relación con los tratamientos para el adenoma de próstata.

Estimación de riesgos

Mujeres

En el subgrupo de mujeres (201 controles y 175 casos), el rasgo más característico fue la escasa prevalencia de utilización de hormonas sexuales, en torno a un 15% y generalmente con un patrón regular. La indicación principal para el uso de hormonas sexuales fue la contracepción, en aproximadamente un 10% de las mujeres, seguida del tratamiento de los síntomas menopáusicos y los trastornos menstruales, englobando ambos casos un 5% o menos de las mujeres. No se observó ninguna tendencia consistente de riesgos asociados a una u otra indicación. La frecuencia de la exposición fue prácticamente idéntica para casos y controles en cuanto a la indicación de contracepción, para un total de 35 mujeres, y coherente con la pregunta de la encuesta epidemiológica al respecto, en la que solo 37 mujeres refirieron el uso de contraceptivos en alguna ocasión durante su vida. Las otras dos indicaciones se refirieron a 14 y 5 mujeres respectivamente, de modo que a pesar de que se observaron más mujeres expuestas a hormonas sexuales entre los casos, con una tendencia inversa a la esperable en función de los resultados de otros estudios previos, no se pudo concluir ninguna tendencia clara. Asimismo, la escasez de exposiciones determinó la dificultad para observar efectos de la duración de la exposición, su cronología respecto del diagnóstico, su relación con las características del tumor o la utilización de un tipo u otro de hormona.

Esta escasez es consistente con las referencias a la escasa utilización del TSH, en parte atribuida a la aceptabilidad del tratamiento por parte de las

mujeres y en parte a la reticencia a su prescripción por parte de los médicos; en los estudios llevados a cabo para valorar el porcentaje de mujeres que están en THS, en los países en los que está más extendido su uso menos del 20% de las mujeres lo toman (344). En los estudios realizados en nuestro país, el porcentaje de mujeres menopáusicas que afirman estar en THS es inferior al 5 % (214), cifra que es muy consistente con la observada en el presente estudio.

Se observó un único hallazgo significativo en todo el análisis realizado para este grupo terapéutico, y referido a un mayor riesgo con un OR de 4,3 asociado a la presencia del genotipo no mutado para p53, si bien el hecho de que se trate de un hallazgo aislado y no asociado a otras evidencias de incremento o disminución de riesgo asociado a TSH hace que atribuyamos este hallazgo al azar.

Hombres

La aparición de una tendencia hacia el incremento del riesgo asociado al tratamiento del adenoma de próstata, con un OR de 2,5, podía deberse por una parte a la presencia de más varones de mayor edad entre los casos; en realidad hubo más varones entre los casos que entre los controles (60% vs 51%), si bien las diferencias no fueron significativas, y la edad fue algo mayor entre los casos, si bien la diferencia fue mínima y no significativa. Se descartaron asimismo la presencia de una mayor proporción entre los casos de sujetos que refiriesen antecedentes de otros cánceres en la entrevista epidemiológica. Por último, puesto que la representación de patologías urológicas en la población de control fue amplia y diversa, representando un 15% de los motivos de ingreso de los controles, no es probable por lo tanto que la asociación fuera debida a una exclusión sistemática del grupo control de pacientes con adenoma de próstata como motivo de ingreso.

Interpretación de los resultados

Hemos constatado una muy baja prevalencia de la utilización de TSH entre las mujeres incluidas en el presente estudio, a pesar de tratarse de un grupo de

edad en el que las mujeres eran tributarias de haber recibido tratamiento previamente al ser mayoritariamente postmenopausicas y tener una prevalencia de enfermedades cardiovasculares importante; cabe recordar que en el periodo del estudio la indicación de prevención cardiovascular era importante para la prescripción de TSH, pues las evidencias existentes en aquel momento sugerían un beneficio cardiovascular del TSH que se veía reflejado en las recomendaciones habituales parra este tipo de tratamiento. A pesar de este escenario, la realidad es que la frecuencia de exposiciones a TSH fue muy baja, en consonancia con lo referido en estudios realizados en los años previos al estudio en otras localizaciones del Estado Español (214).

Esta baja prevalencia de exposición ha dificultado el hallazgo de asociaciones relevantes, observando por otra parte tendencias de signo inverso al esperado, es decir, de incremento de riesgo, si bien cabe pensar que la muestra de mujeres expuesta difícilmente puede considerarse representativa de la incluida en los estudios sobre los que se basa la descripción del efecto protector del TSH.

Hemos observado una tendencia no significativa que refiere un posible aumento del riesgo de CCR en varones asociado al uso de tratamientos para el adenoma de próstata; tras valorar las posibles fuentes de confusión del estudio, no hemos encontrado explicación alternativa a la causalidad de la asociación observada en nuestro estudio más que la de que se trate de una observación casual, debida bien a la exposición medicamentosa o bien a la patología de base que la motiva, es decir, el adenoma de próstata.

No hemos hallado descripciones previas de asociaciones claras en uno u otro sentido, más que la referencia a que el antecedente de un cáncer previo aumenta la posibilidad de sufrir un CCR en el futuro. Puesto que el adenoma de próstata puede preceder la degeneración cancerosa del tejido prostático, no puede descartarse que la observación de un incremento de riesgo pueda reflejar este hecho.

Por otra parte, los medicamentos empleados para el tratamiento del adenoma de próstata tienen en general un componente antiandrogénico, ya sean fármacos de síntesis o bien preparados a partir de extractos vegetales. No hemos encontrado referencias sobre una posible relación entre la acción antiandrogénica de este tipo de preparados y un incremento del riesgo de CCR, si bien está descrita la implicación de determinadas hormonas sexuales en el desarrollo de los tumores colorectales (ver introducción, sección “Tratamiento hormonal sustitutivo”, “Mecanismo propuesto”).

En cambio si hemos hallado referencias recientes a la posible relación entre el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la aparición del adenoma de próstata, de forma similar a las observaciones ya descritas sobre el CCR (Ver Discusión, sección “Antidiabéticos”). Así, se ha descrito una consistente asociación entre los signos típicos del síndrome metabólico (obesidad, DM-2, hipertensión, enfermedad aterosclerosa, dislipidemia, hiperuricemia y resistencia a la insulina) y la hiperplasia benigna de próstata, de modo que se propone que la hiperplasia benigna de próstata es una manifestación más a incluir dentro del conjunto de alteraciones que definen el síndrome metabólico.

Asimismo se ha observado que la presencia del síndrome metabólico incrementa el riesgo de cáncer de próstata con manifestación clínica, y se propone que la hiperinsulinemia subyacente en el síndrome metabólico es un promotor del cáncer de próstata ([131](#)).

Así pues, es posible que la asociación que hemos observado no esté relacionada con los fármacos empleados en el tratamiento del adenoma de próstata, y que en realidad refleje la posibilidad de que esta enfermedad comparta con el CCR mecanismos patogénéticos que se reflejan en la asociación de ambas entidades, detectada en nuestro estudio a partir de la medicación utilizada.

Conclusiones: utilización crónica de terapia genitourinaria y hormonas sexuales

- Se ha observado una escasa exposición de las mujeres incluidas en el estudio al tratamiento hormonal sustitutivo.
- La exposición a hormonas sexuales indicada con motivo de síntomas menopáusicos o trastornos menstruales ha sido más frecuente en los casos que en el grupo de control, observándose una tendencia no significativa hacia un incremento de riesgo de CCR asociada al uso crónico de TSH, que resulta paradójica respecto a los resultados de otros estudios.
- El número de exposiciones ha sido insuficiente para poder explorar adecuadamente las características de las asociaciones correspondientes a este grupo.
- Entre los varones se ha observado asimismo una tendencia hacia un incremento del riesgo de CCR asociado al uso crónico de tratamientos para el adenoma de próstata.
- Esta tendencia podría reflejar una asociación entre la medicación y el CCR o bien entre la enfermedad que motiva la prescripción y el CCR; se han propuesto mecanismos patogénicos comunes entre la patología prostática y el CCR.
- No obstante, se han descartado posibles sesgos derivados de la metodología empleada para la selección de los casos y se mantiene una manifiesta asociación con la medicación referida, y asimismo se ha descrito la implicación de las hormonas sexuales en diversos procesos relacionados con el desarrollo de tumores; por lo tanto no puede descartarse una posible asociación debida a la medicación que podría considerarse en futuros estudios de factores de riesgo para el CCR.

Analgésicos y antiinflamatorios

Antecedentes

En múltiples estudios tanto de tipo experimental como epidemiológicos se ha evidenciado de forma repetida y consistente un efecto inhibitor de la formación de tumores en el colon de los antiinflamatorios no esteroides. Existen tanto estudios mecanísticos realizados en animales como estudios epidemiológicos realizados en entornos distintos y con metodologías diferentes en los que se ha constatado un efecto protector de la administración crónica de fármacos antiinflamatorios y en particular del uso crónico de aspirina. Los estudios referentes al mecanismo de acción sugieren que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es el principal medio por el que se ejerce esta acción, si bien existen hipótesis en estudio que sugieren la implicación de otros mecanismos moleculares, como la inhibición de determinados receptores nucleares como los PPAR. Finalmente, la realización de ensayos clínicos en sujetos de alto riesgo, como los miembros de familias afectadas por la poliposis adenomatosa familiar, ha proporcionado una mayor firmeza al papel de los antiinflamatorios no esteroides en la prevención del CCR, de modo que actualmente se considera una de las pocas alternativas prometedoras para establecer medidas preventivas de tipo farmacológico en la prevención del CCR (Ver introducción, sección "[Antiinflamatorios no esteroides](#)").

Estimación de riesgos

En el presente estudio observamos una muy amplia utilización de antiinflamatorios y otros analgésicos no opioides relacionados; un 32,5% de la muestra refirió el uso crónico de este tipo de medicamentos. Esto es acorde con la elevada prevalencia de uso de este tipo de fármacos para el intervalo de edad de los sujetos que se incluyeron; en estudios de prevalencia de uso de analgésicos en la población general se han referido prevalencias del 42,6% entre las mujeres y 27,2% entre los hombres, principalmente a expensas de las personas mayores de 45 años (6) y del 35% para mujeres y del 25% para

varones referidas a la utilización continuada de varios analgésicos durante al menos 1 mes al año, principalmente a expensas de las personas mayores de 51 años (260), con prevalencias para el uso casual o anecdótico de analgésicos sin prescripción superiores incluso al 70%.

En nuestro estudio se observó una mayor utilización de analgésicos y antiinflamatorios entre los controles que entre los casos, casi un 37% respecto a un 28,5%, lo que ha dado lugar a un OR protector significativo de 0,70 para todo el grupo terapéutico.

Al considerar los distintos tipos o familias de fármacos incluidos entre los antiinflamatorios y analgésicos, se ha observado la tendencia protectora más extrema asociada al uso de antiinflamatorios no esteroides no salicílicos (AINES), cuyo uso fue referido por un 14,7% de los controles y un 5,7% de los casos, dando un OR global para el subgrupo de 0,36 marcadamente significativo, y atribuible principalmente a la familia de fármacos con estructura química de tipo fenilalcanoico (diclofenaco, naproxeno y similares con un OR de 0,34 e intervalo de confianza entre 0,22 y 0,59). Esta familia ha sido, por otra parte, la más numerosamente representada dentro del subgrupo de AINES, con un 80% de las exposiciones del grupo, y si bien los AINES de la familia química de los oxicames han mostrado un estimador de riesgo similar (OR de 0,32), el hecho de que solo hubiera 8 exposiciones en total ha reducido la posibilidad de detectar diferencias significativas atribuibles a éstos. Estas observaciones han sido compatibles con las referencias previas a un efecto protector de los antiinflamatorios no esteroides no salicílicos.

También ha sido destacable la identificación de un OR protector inesperado para paracetamol, que ha mostrado un OR de 0,55 significativo como consecuencia de un uso referido por aproximadamente un 18% de los controles y un 10% de los casos. Este hallazgo es contrario a nuestras expectativas, puesto que en numerosas ocasiones se ha explorado la posible influencia del paracetamol en la aparición o prevención de diversos tipos de cánceres, con

resultados controvertidos y generalmente negativos (ver introducción, sección “Evidencias epidemiológicas”).

La utilización de pirazolonas, referida por una proporción en torno al 4–5% de la muestra, ha mostrado el único OR dentro del grupo terapéutico que sugiere un incremento de riesgo, con un estimador de 1,55 aunque no significativo. El grupo de pirazolonas estuvo integrado básicamente por la propifenazona, con una utilización en torno al 3%, y en menor medida por el metamizol, un producto muy ampliamente empleado como analgésico en nuestro medio pero cuyo uso fue referido por menos del 2% tanto en los casos como en los controles.

Los salicilatos no han demostrado un efecto protector tan evidente como se esperaba observar en base a los estudios previos publicados, y de hecho no han demostrado un efecto protector significativo como grupo de fármacos, sino solo una tendencia con un OR de 0,79. Los salicilatos descritos proceden de diversos grupos terapéuticos con indicaciones distintas y se han descrito bajo una categoría única que ha englobado desde el uso como profilaxis cardiovascular al uso frecuente como tratamiento de cefaleas, o el uso esporádico para tratamiento de dolores de todo tipo; cada indicación puede pues haber tenido características distintas, y esta heterogeneidad podría explicar en parte la falta de efecto observada.

Globalmente el consumo de analgésicos/antiinflamatorios fue mayor entre las mujeres que entre los varones, y especialmente en el grupo de control, aunque los estimadores de riesgo ajustados no mostraron riesgos muy distintos por sexos. Esta utilización por parte preferentemente de las mujeres es habitual y está descrita repetidamente en diversos estudios y diversos entornos (6) (260).

Claramente el beneficio observado fue a expensas de las exposiciones regulares; en algún grupo esto fue muy evidente, por ejemplo para los AINEs, el uso regular mostró un OR de 0,24, significativo, y el uso esporádico un OR de 0,65, no significativo; para el paracetamol, el OR asociado al uso regular fue

de 0,42 y significativo, mientras que el uso esporádico se asoció a un OR de 0,77 no significativo;

La indicación de salicilatos como profilaxis cardiovascular y como tratamiento de la cefalea o migraña fueron las más frecuentes, ambas con un estimador de riesgo muy similar y análogo al del grupo de los salicilatos en general, 0,74. La única indicación que se asoció a un estimador aparentemente distinto fue la de tratamiento de dolores ósteoarticulares, cuyo estimador fue del 0,14 aunque no significativo. Estas diferencias en función de la indicación podrían explicar en parte lo inesperado de la ausencia de efecto protector claro de los salicilatos en nuestro estudio; casi la mitad de los salicilatos empleados en la profilaxis cardiovascular eran preparados sustancialmente distintos de la aspirina convencional; así observamos 20 sujetos entre los 31 controles que fueron tratados o bien con formas de absorción retardada con baja disponibilidad sistémica (tromalyt®, 17 casos) o bien con salicilatos distintos de la aspirina (triflusal, 3 casos); entre los 29 casos que refirieron exposición a salicilatos, esto ocurrió en 14 pacientes tratados con Tromalyt® y 2 con triflusal.

En el caso de los AINEs no salicílicos no hubo grandes diferencias en función del motivo de la indicación, siendo los estimadores siempre francamente protectores, si bien la exposición con motivo de artropatías mostró una estimación más extrema, con un OR de 0,29 aunque sobre pocos casos. La indicación de artropatías pudiera estar indicando un uso más continuado y prolongado y tal vez a dosis más elevadas que las indicaciones relacionadas con el tratamiento del dolor.

Se observó claramente un mayor beneficio de los analgésicos/ antiinflamatorios en uso prolongado, efecto que fue más evidente para los AINEs no salicílicos y el paracetamol. En el caso de los salicilatos el uso de menos de 5 años y sin exposición actual se asoció a OR de incremento del riesgo, sugiriendo que la tendencia observada hacia un efecto protector depende del hecho que la exposición a salicilatos sea continuada.

El principio activo individualmente asociado con OR más protectores fue el diclofenaco, que se asoció a un OR significativo de 0,27; el paracetamol también alcanzó la significación con un OR de 0,58. Para los demás principios activos no hubo suficiente muestra como para determinar la significación de los OR observados.

Respecto a la localización del tumor, el efecto protector mostró valores algo más extremos para el cáncer de colon izquierdo en el caso de los salicilatos, no mostró una preferencia por ninguna localización en el caso del paracetamol y pareció mostrar una cierta tendencia a ser más evidente en las porciones más distales del intestino en el caso de los AINEs de la familia de los fenilalcanoicos. Respecto al estadio, no se vio una preferencia muy evidente por ningún estadio en el momento del diagnóstico, en ninguno de los grupos estudiados.

En lo referente al genotipo de los tumores, tampoco fue evidente ningún efecto diferencial de los fármacos según el tipo de alteración detectada en el tumor.

En cambio, el análisis adicional realizado sobre la influencia de diversos polimorfismos del enzima COX- en la asociación de riesgos se identificó un polimorfismo (el denominado PTGS2.9850 o COX2.9850) que estuvo presente en un 4% de los casos estudiados para esta determinación y en un 8,5% de los controles, asociado a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal. No se observaron resultados significativos para el resto de polimorfismos explorados. El incremento de riesgo asociado a la presencia del polimorfismo 9850 fue mayor en varones, mayor para tumores rectales, mostró asociaciones marcadas con los hábitos enólico y tabáquico, y anulaba el efecto preventivo de los AINEs, de modo que los sujetos que presentaban este polimorfismo y recibieron AINEs mostraron un riesgo similar que los no expuestos. La presencia de este polimorfismo podría estar determinando una conformación de la isoenzima que reduciría la afinidad de los AINEs o reduciría sus efectos.

Interpretación de los resultados

Las observaciones del presente estudio son consistentes en cuanto se ha observado una clara reducción del riesgo de CCR asociada al uso regular de antiinflamatorios no esteroides, tanto mayor cuanto más prolongada ha sido la exposición a los mismos. Esta observación ha mostrado un muy intenso efecto protector con una reducción del riesgo de hasta el 80% para la utilización durante 5 o más años que continúa en la actualidad. Se trata de una asociación ya conocida (ver introducción, sección “Antiinflamatorios no esteroides”).

Por otra parte, ha sido paradójico no observar un efecto similar para los salicilatos; no se ha observado el efecto esperado para aspirina en magnitud y significación. La observación de efectos protectores claramente más intensos para los antiinflamatorios no esteroides se ha referido en numerosas ocasiones, es esperable y puede deberse por una parte a la mayor regularidad y duración del consumo de este tipo de fármacos, empleados generalmente en el tratamiento de dolores crónicos osteomusculares, o también a la actividad inhibidora COX-2 de la aspirina, menor que la de los AINEs, lo que sería consecuente con lo que hay descrito a nivel mecanístico y experimental.

Respecto a la debilidad del efecto observado para los salicilatos en nuestro estudio, es posible que los salicilatos de este estudio no sean convencionales y haya una diferencia con los otros estudios en relación con la proporción de sujetos que refirieron el uso de aspirina como prevención cardiovascular y en el tipo de aspirina usado para la profilaxis cardiovascular. La especialidad Tromalyt®, referida por prácticamente la mitad de los sujetos que refirieron el uso de acetilsalicílico como prevención de accidentes vasculares, consiste en una preparación con recubrimiento entérico y liberación sostenida de acetilsalicílico destinada a proporcionar concentraciones suficientes de acetilsalicílico en la circulación portal para obtener una acetilación de las plaquetas a este nivel, pero alcanzando concentraciones de acetilsalicílico mínimas a nivel sistémico. Según la ficha técnica de este preparado (211), las cápsulas contienen ácido acetilsalicílico en forma de micropellets de liberación

sostenida que dan lugar a concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico más bajas y más tardías que otros preparados de AAS de liberación normal. Es posible que las dosis de principio activo proporcionadas por este preparado, si bien suficientes para ejercer su acción preventiva cardiovascular, pudieran no ser suficientemente elevadas en la circulación sistémica como para ejercer un efecto preventivo a nivel del tejido colónico. Conjuntamente estas diferencias pueden haber minimizado el efecto protector de la aspirina, que por otra parte se ha descrito en estudios epidemiológicos para el uso crónico de dosis a partir de 300 mg (104). No obstante, la dosis mínima eficaz de aspirina en la prevención del CCR es un tema abierto y motivo de debate (154).

Otra posible fuente de confusión sería la existencia de un sesgo de indicación, de modo que el beneficio referido en otros estudios se refiriese en realidad a los motivos que causan la utilización crónica de analgésicos; en este caso, si existiera un hecho diferencial de nuestro entorno en relación con otros países y el paracetamol fuese el fármaco preferido en nuestro medio para el tratamiento de dolores comunes en detrimento de la aspirina, los resultados serían consistentes con la relación entre la indicación del analgésico y el riesgo de CCR.

La utilización de paracetamol está muy extendida en nuestro medio; de hecho, en el periodo estudiado el paracetamol fue el principio activo más prescrito en el Estado Español a cargo del Sistema Nacional de Salud, con el doble de recetas que el ácido acetilsalicílico.

Aunque no disponemos de datos de ventas, es posible que exista una diferencia en el tipo de consumo entre acetilsalicílico y paracetamol de modo que mientras éste último sea prescrito por un facultativo, el acetilsalicílico sea consumido por iniciativa propia del paciente; esto puede haber provocado una infraestimación por parte de los pacientes de la utilización de acetilsalicílico, omitiendo su referencia o atribuyéndole un patrón de uso esporádico al tratarse de automedicación. Esto explicaría que entre las principales indicaciones de la

utilización de aspirina destaque el uso como prevención cardiovascular, indicación habitualmente prescrita por un médico.

Tabla 167. Principios activos más prescritos a cargo del SNS

Principio activo	Ranking			Nº envases		
	1996	1997	1998	1996	1997	1998
Paracetamol	1	1	1	17.106.341	18.067.128	20.170.546
Amoxicilina	2	2	2	11.434.792	10.722.322	10.320.366
Almagato	3	4	6	9.408.852	9.053.554	8.536.218
Ranitidina	4	3	5	9.342.671	9.394.965	9.043.268
Diclofenaco	5	5	4	8.967.708	8.913.214	9.209.383
Acetilsalicílico	6	6	3	7.928.318	8.835.621	9.821.492
Omeprazol	7	7	7	6.641.506	6.993.252	7.671.829
Metamizol	9	8	8	5.993.309	6.402.141	6.921.966
Enalapril	10	9	9	5.790.141	6.286.938	6.713.744

Fuente: Indicadores de la prestación farmacéutica. Recopilado por Publicaciones y Medios Telemáticos S.L en: <http://www.pmfarma.com/estadisticas/?grupoS=Moleculas>

Otra posibilidad que se ha considerado es que el paracetamol fuera utilizado de forma indistinta con la aspirina para el tratamiento de dolores banales pero más fácil de recordar que la aspirina. No obstante, la exploración del efecto del uso indistinto de uno u otro principio activo sugirió que esto no es así, puesto que solo 18 controles y 10 casos refirieron utilizar ambos principios activos simultáneamente.

Aún así, las diferencias entre controles y casos en la utilización de paracetamol resultan muy evidentes y la asociación de paracetamol con una reducción del riesgo de CCR es muy consistente, con una clara dosis respuesta especialmente en la referencia de uso remoto.

El paracetamol es un fármaco muy ampliamente utilizado, su elevada prevalencia de uso facilita la descripción de diversas asociaciones epidemiológicas de signo variado que no siempre corresponden a verdaderos

efectos farmacológicos, sino a distintos tipos de sesgos. Así, en un estudio de cohortes realizado en Dinamarca a partir de una base de datos de prescripciones de base poblacional, se estudió la mortalidad global y por causas asociada a la utilización crónica de paracetamol. A partir de casi 50,000 personas que recibieron prescripciones de paracetamol entre 1989 y 1995 se evaluó la mortalidad durante 1996. Se observó un incremento de la mortalidad de casi el doble entre las personas con prescripciones de paracetamol, con un máximo en aquellos con prescripciones en el año previo y un riesgo progresivamente menor a medida que la prescripción se prolongaba, especialmente en el caso de los cánceres. Las conclusiones de este estudio fueron que paracetamol es un fármaco prescrito con frecuencia a pacientes con enfermedades crónicas o graves y por eso se asocia a tasas de mortalidad elevadas, y que los resultados del estudio eran un ejemplo de confusión por indicación, al cual el diseño del estudio, basado en bases de datos de prescripciones, era especialmente propenso (202).

Estos mismos autores revisan en un artículo diversos ejemplos de sesgo por indicación en estudios epidemiológicos que han estudiado el efecto de analgésicos de uso frecuente en diversas enfermedades, como la prevención del infarto agudo de miocardio con aspirina, el riesgo de insuficiencia renal asociado a analgésicos, y la mortalidad por cáncer, el riesgo de sangrado intestinal y el riesgo de asma asociados a paracetamol. Los conocimientos previos sobre el riesgo asociado a un medicamento o sobre sus efectos protectores tienen un efecto en el uso futuro de fármacos y en la elección de los pacientes que utilizan especialidades que no requieren prescripción médica. Así, con frecuencia se ha observado un incremento de determinados riesgos asociados a productos que se creía que estaban exentos de riesgo unos años después de la publicación de los resultados iniciales. Por esto es importante que los estudios epidemiológicos caractericen bien las enfermedades y los condicionantes de las prescripciones de los pacientes estudiados, para evitar conclusiones sesgadas (312).

No obstante, esto es improbable que haya ocurrido en nuestro estudio por diversas razones; hemos descrito una clara relación de dosis respuesta para el efecto preventivo de paracetamol frente al CCR, de modo que el uso prolongado de paracetamol proporciona una mayor protección que el uso reciente, lo que le confiere plausibilidad. No hemos observado un efecto paralelo para el uso indistinto de paracetamol y/o aspirina, que pudiera justificar un sesgo de recuerdo que favoreciera la referencia de paracetamol, cuya especialidad “Gelocatil ®” es muy popular en nuestro medio.

Asimismo, el efecto protector de paracetamol frente al CCR no está descrito y no es probable que el efecto protector de la aspirina y otros AINEs frente al CCR condicione la selección de paracetamol como analgésico; el efecto esperable habría sido inverso. La preferencia de paracetamol frente a aspirina podría responder al temor a los riesgos de sangrado intestinal descritos para ésta, que son ampliamente conocidos; entonces cabría pensar que la observación referida a paracetamol estaría relacionada con un efecto paralelo protector del riesgo de sangrado y del CCR, lo cual no es plausible a priori, puesto que para los AINEs se ha observado un efecto contrario.

Más remotamente, la preferencia por el uso de paracetamol podría estar condicionada por la dispepsia o la intolerancia gastrointestinal a los demás AINEs; es posible que los pacientes sensibles a este tipo de efecto adverso tengan otro tipo de molestias que condicionasen una dieta distinta, más saludable, y que este hecho pudiera condicionar un efecto de confusión. La exploración del riesgo asociado al uso de paracetamol en función de la ingesta calórica diaria no sugiere este hecho.

Por último, existe la posibilidad de que la asociación beneficiosa descrita fuera debida al motivo de utilización de la medicación. En este caso se refirió la utilización del paracetamol como tratamiento de cefaleas o dolores no articulares en un 85% de las ocasiones; puesto que los riesgos se observaron por igual en hombres y mujeres y para las distintas indicaciones, la falta de

especificidad en la causa de la utilización tampoco sugiere que la enfermedad o síntoma subyacente sea la causa de la observación descrita.

Por estos motivos hemos considerado como posible la implicación de paracetamol como agente protector frente al riesgo de CCR, a pesar de las numerosas referencias a la falta de efecto de este fármaco en el riesgo de cáncer en general y del CCR en particular (ver introducción, sección “Antiinflamatorios no esteroides”).

Aunque el paracetamol tiene afinidad por las enzimas COX-1 y 2, su acción antiinflamatoria es muy escasa, y no se conoce bien cual es su principal mecanismo de acción. Por lo tanto, los mecanismos por los que ejercería un hipotético efecto preventivo frente al cáncer no serían, en principio, comunes con otros AINEs. Entre los mecanismos de acción alternativos propuestos para el paracetamol se ha sugerido la existencia de un nuevo isoenzima de la cicloxigenasa, una COX-3, que estaría expresado principalmente en sistema nervioso central y que sería el mediador del efecto analgésico del paracetamol. Se ha sugerido que este isoenzima sería también inducible por el mismo gen que codifica COX-2, pero que tendría características diferenciales, y que el paracetamol tendría un efecto preferente por este enzima. Otros mecanismos que se han propuesto para la acción de paracetamol son la inhibición de la formación de óxido nítrico resultante de la activación de la sustancia P y de la estimulación del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) (28). En un modelo experimental de carcinogénesis intestinal inducida por dimetilaminobifenilo en ratas, un modelo que reproduce el efecto de las aminas heterocíclicas de la dieta, el paracetamol es capaz de inhibir la carcinogénesis incluso a concentraciones subterapéuticas; en base a estas observaciones se ha propuesto que el paracetamol puede actuar previniendo el efecto carcinogénico de las aminas heterocíclicas procedentes de la dieta (386).

No hemos encontrado más referencias al posible efecto protector de paracetamol en el CCR.

Finalmente, cabe destacar que durante el periodo del estudio aún no se había comercializado ninguno de los inhibidores selectivos de la COX-2 disponibles actualmente en el mercado (celecoxib, rofecoxib), por lo que no se pudo valorar en este estudio su potencial efecto protector. Estudios muy recientes sugieren que el beneficio de estos fármacos podría no ser tan evidente como el esperado. En un estudio de casos y controles publicado recientemente se ha estudiado el efecto de la exposición a diversos AINEs, incluyendo inhibidores COX-2 selectivos, durante 3 meses o más en pacientes de 65 o más años que se sometieron a algún tipo de procedimiento diagnóstico relacionado con el estudio de una posible neoplasia del colon. Se identificaron 730 pacientes con adenomas del colon, 179 con cáncer colorrectal y los restantes 2568 pacientes fueron los controles. Se vio que tanto la exposición a rofecoxib como a AINEs no selectivos, redujeron el riesgo de adenoma colorrectal con ORs significativos en ambos casos de 0,67 y de 0,41 respectivamente, y que tanto rofecoxib como celecoxib fueron protectores frente a ambos diagnósticos con ORs significativos de 0,64 y 0,73 respectivamente, si bien los AINEs no selectivos fueron aparentemente más protectores que los inhibidores COX-2 selectivos con OR significativos de 0,47 (285). La realización de nuevos estudios en el futuro ayudarán a aclarar el papel de estos fármacos y de la ciclooxigenasa 2 sobre el proceso carcinogénico del CCR.

A pesar de carecer de datos sobre inhibidores selectivos de la COX-2, hemos realizado un ejercicio en el sentido de explorar el efecto de los distintos AINEs estudiados en nuestro estudio en función de la selectividad relativa de los principios activos estudiados por las isoenzimas COX-1 y COX-2, a partir de los datos bibliográficos sobre su afinidad *in vitro*, (ver gráfica, reproducida a continuación a partir de introducción, sección “Antiinflamatorios no esteroides”). En base a estos datos, vemos que el diclofenac, el fármaco que se asoció individualmente con una mayor protección en nuestro estudio, es uno de los AINEs “clásicos” con mayor afinidad por la isoenzima COX-2, algo mayor que su afinidad por la isoenzima 1 que también es muy elevada. También el paracetamol, que tiene muy escasa afinidad por estas enzimas, muestra

también una cierta preferencia por la isoenzima 2, con IC50 por este isoenzima de magnitud similar a las de naproxeno.

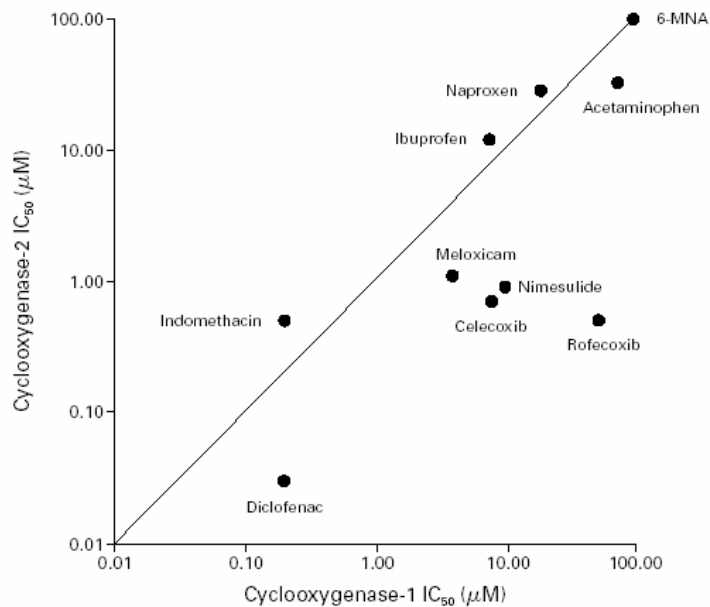


Figure 2. Concentrations of Various Drugs Required to Inhibit the Activity of Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 by 50 Percent (IC₅₀) in Assays of Whole Blood.

Each point is the mean of three or four values.²²⁻²⁶ Drugs plotted below the diagonal line indicating equivalence are more potent inhibitors of cyclooxygenase-2 than drugs plotted on or above the line. 6-MNA denotes 6-methoxy-2-naphthylacetic acid.

Se ha identificado un polimorfismo de la COX-2 que se ha identificado como factor de riesgo (COX2.9850) y que es relativamente frecuente (4% entre los casos y 7% entre los controles) que condiciona un aumento del riesgo de CCR, especialmente en varones, mayor para tumores rectales, en relación con los hábitos enólico y tabáquico, y que anula el efecto preventivo de los AINEs, de modo que los sujetos que presentan este polimorfismo y reciben AINEs muestran un riesgo similar que los no expuestos. La presencia de este polimorfismo podría estar determinando una conformación de la isoenzima que reduciría la afinidad de los AINEs o reduciría sus efectos, y podría emplearse para identificar sujetos de alto riesgo así como aquellos en los que una estrategia preventiva basada en la administración de antiinflamatorios podría ser ineficaz.

Conclusiones: utilización crónica de analgésicos/antiinflamatorios

- Se ha observado una reducción del riesgo de CCR asociado a la utilización de analgésicos/antiinflamatorios, con un OR significativo de 0,7.
- La exposición se ha observado de forma más prevalente entre las mujeres, aunque los riesgos han sido similares para los dos sexos.
- La asociación más intensa se ha observado para los AINEs no salicílicos, en particular para la familia química de los antiinflamatorios fenilalcanoicos, y en concreto del diclofenaco, con un OR de 0,27.
- El efecto protector observado para salicilatos ha sido menor del esperado, aunque con una relación de dosis respuesta para la duración de la exposición; la utilización de los salicilatos a dosis bajas y en fórmulas de liberación sostenida para la prevención cardiovascular en un aparte importante de los sujetos expuestos puede haber reducido la magnitud del efecto observado.
- Se ha observado un efecto protector para paracetamol significativo, con un OR significativo de 0,55 y una clara relación de dosis respuesta, que no se había descrito previamente y para el cual se han descartado diversos factores de confusión.
- No se ha observado un patrón clínico de tumores en los que el efecto observado haya sido más o menos manifiesto.
- Se ha identificado el polimorfismo de la COX-2 (COX2.9850) en un 4% de los casos y en un 7% de los controles que se asocia a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal y reduce el efecto protector de los antiinflamatorios.

Hipouricemiantes

Antecedentes

El ácido úrico es un producto final del catabolismo de las bases púricas y pirimidínicas; se forma por la oxidación de estas bases y se elimina por vía renal en unas dos terceras partes, mientras que el tercio restante se elimina por vía gastrointestinal donde es metabolizado por las bacterias. Su acumulo en la circulación sistémica suele ser debido o bien a un exceso de producción (hiperuricemia metabólica, poco frecuente), o bien por déficit en su eliminación a nivel renal (hiperuricemia renal, que representa más del 80% de los casos) (165).

Cuando las concentraciones de ácido úrico superan un determinado umbral (lo cual ocurre en aproximadamente un 5% de los sujetos hiperuricémicos) se produce cristalización del mismo dando lugar a los ataques de gota por deposición de cristales en las articulaciones. La eliminación de concentraciones sostenidamente elevadas de ácido úrico en la orina, por otra parte, propicia la aparición de nefro y urolitiasis de ácido úrico. La gota es prácticamente exclusiva de varones; menos de un 5% de los casos se ven en mujeres (165).

Se considera que la obesidad es el principal factor predisponente más importante para la hiperuricemia y la gota; condiciona tanto un incremento en la producción de ácido úrico como una disminución en su eliminación. La ingesta crónica de alcohol y los estados de cetosis alcohólica, ayuno y/o la cetoacidosis diabética aumentan los niveles de ácido mediante inhibición competitiva de la eliminación de ácido úrico a nivel renal, por un exceso de ácidos orgánicos segregados por un mecanismo idéntico al del ácido úrico. Los diuréticos también interfieren la eliminación de ácido úrico e incrementan su reabsorción. Otros factores que incrementan los niveles de ácido úrico en la sangre son la dieta rica en proteínas y los estados catabólicos. Algunos déficits enzimáticos que se asocian a disminución de la glucosa como sustrato (p ej el déficit de glucosa 6-fosfatasa) también se han descrito como precipitantes o causantes de hiperuricemia (165).

El alopurinol es un inhibidor de los últimos pasos en la transformación de las purinas en ácido úrico. El alopurinol se administra por vía oral y se elimina con una semivida corta, de 2-3 horas, por biotransformación hacia aloxantina, su principal metabolito activo. La aloxantina tiene una semivida de eliminación muy prolongada, se excreta principalmente por vía renal y es probablemente responsable de la mayor parte de la acción del fármaco. Casi el 80% el alopurinol se transforma a aloxantina o bien es eliminado por vía renal; un 20% del alopurinol administrado se excreta inalterado por heces en las 48-72 horas siguientes a su administración. Actúa como sustrato inhibidor de la enzima xantina oxidasa, enzima encargada de los pasos finales en la formación de ácido úrico a partir de los nucleótidos purínicos (AMP y GMP) (145).

En resumen, el metabolismo de las bases purínicas y pirimidínicas se produce por dos vías, una a partir de la adenosina monofosfato (AMP) y otra a partir de la guanidina monofosfato (GMP). La AMP pierde su grupo fosfato mediante la acción de una 5'-nucleotidasa, dando adenosina que a su vez pasa a inosina tras perder un grupo amina mediante la acción de una deaminasa; posteriormente la inosina se hidroliza formando hipoxantina y d-ribosa. La hipoxantina pasa a xantina, y ésta a ácido úrico, ambas por oxidación mediada por la xantina oxidasa. Por su parte, la GMP pasa a guanosina tras perder su grupo fosfato por la acción de la 5'-nucleotidasa y luego se hidroliza a guanina y ribosa; al perder un grupo amino por acción de una deaminasa forma xantina; ésta pasa a ácido úrico por acción de la xantina-oxidasa, en un paso común con la vía de degradación procedente del AMP. Por último el ácido úrico se excreta por vía urinaria como producto final de esta vía.

Por su parte, tanto la adenina como la guanina junto con la hipoxantina pueden reentrar en la vía de síntesis de nucleótidos mediante acción de la adenosina fosforibosiltransferasa, o mediante la acción de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa. Puesto que el catabolismo de las bases purínicas es muy importante y constante, existe un aporte celular constante de guanina y de hipoxantina. En situaciones en las que las vías de reutilización de estos

productos están inactivas se produce un exceso de hipoxantina que produce daños tisulares similares a la gota, entre otras alteraciones.

El principal sustrato de la xantina oxidasa es la hipoxantina, y en menor grado la xantina. Ambos sustratos se oxidan para formar ácido úrico, de modo que la inhibición de la xantina oxidasa resulta en una diversificación de la presencia de derivados purínicos en el plasma y en la orina; puesto que cada derivado tiene su propia solubilidad independiente y las solubilidades de la hipoxantina y la xantina son mayores que las del ácido úrico, se alejan las concentraciones de cada uno de ellos de las que potencialmente pueden provocar depósito de cristales y la consecuente artritis o aparición de cálculos renales o nefropatía. Éste es el mecanismo de la acción terapéutica del alopurinol (145).

No existen descripciones previas de que la utilización de fármacos hipouricemiantes pueda estar relacionada con un incremento del riesgo de cáncer, ni tampoco existen descripciones en este sentido para la hiperuricemia, más que por la concurrencia frecuente entre factores de riesgo comunes para la hiperuricemia y el cancer, como pueden ser el consumo crónico de alcohol, la obesidad o la dieta. Se ha descrito una asociación entre hiperuricemia y cáncer de páncreas (103), pero en otros estudios se ha buscado repetidamente una relación entre hiperuricemia e incremento de la mortalidad, observando una relación entre la hiperuricemia y el riesgo de muerte cardiovascular (351) (364), pero sin observar ningún aumento del riesgo de cáncer, e incluso se ha llegado a proponer que la hiperuricemia podía tener un papel protector frente al cáncer mediado por una acción antioxidante que prevendría el daño del ADN (351)

Se ha descrito el incremento del riesgo de cáncer de próstata asociado al ácido úrico (173) así como un aumento de la mortalidad por cáncer de cualquier localización también relacionada con las concentraciones de ácido úrico, en mujeres (198) y en varones (264) pero también se ha llegado a descartar completamente la existencia de ningún tipo de relación (139).

Estimación de riesgos

La exposición a fármacos hipouricemiantes en el presente estudio fue referida por una proporción del 1,4% de los controles (IC 95% para la proporción del 0,7% al 3,1%) y del 5,7% en los casos (IC 95% para la proporción del 3,8% al 8,3%). Las estimaciones de consumo referidas a una parte de la población de referencia indicaron un consumo de 3,5 dosis diarias definidas por cada 100 habitantes durante el periodo estudiado. Salvando las distancias entre los dos tipos de estimaciones de exposición (a partir de datos de gasto farmacéutico en el entorno ambulatorio vs encuesta farmacológica en pacientes hospitalarios), se puede considerar que la exposición referida por los controles es compatible con una muestra fiable de la exposición real, mientras que la exposición de los casos si puede representar una prevalencia de uso claramente mayor, principalmente a expensas de los varones (9,2%, IC 95% de la proporción del 6,3% al 13,3%).

La exposición referida en el estudio ha sido muy homogénea, principalmente en varones y de larga duración, con un patrón regular de utilización. Esto es consistente con las características de la hiperuricemia, que se observa principalmente en varones y que recibe tratamiento de forma generalmente crónica. El riesgo referido lo ha sido principalmente entre los varones, puesto que solo 3 mujeres (2 controles y 1 caso) refirieron esta exposición; al limitar el análisis al grupo de hombres, la asociación observada fue de incremento de riesgo, con un OR de 5,23, claramente significativo.

Puesto que el consumo crónico y elevado de alcohol se relaciona con la aparición de CCR, tal como hemos visto en este mismo estudio, y también con la hiperuricemia, uno de los posibles motivos para explicar la asociación observada era la de una posible confusión con el consumo de alcohol.

En el estudio se observó el doble de sujetos que refirieron ingesta enólica superior al 60 gramos diarios entre los casos que entre los controles (9,6% vs. 19%), pero considerando que la proporción de sujetos expuestos a hipouricemiantes fue 4 veces superior entre los casos que entre los controles,

la diferencia no quedaría explicada solamente por este hecho. Al describir los casos y los controles que refirieron consumo prolongado de alcohol (de 40 años o más) o consumo diario del equivalente a cantidades consideradas altas de etanol (60 gramos diarios o más) no se observó una relación clara entre este consumo y la exposición a hipouricemiantes; de hecho, a igualdad de categorías de consumo, la exposición a hipouricemiantes fue mucho más elevada entre los casos que entre los controles, e incluso la exposición entre los casos fue mayor entre los sujetos que refirieron consumos inferiores a 60 gramos diarios que entre los consumidores de cantidades mayores. La observación es lógica si consideramos que la ingesta referida en la entrevista está claramente influenciada por el consumo actual y que la ingesta de alcohol en sujetos con hiperuricemia con frecuencia precipita crisis gotosas; por ello la recomendación médica habitual de evitar la ingesta enólica suele ser obedecida por los pacientes

Respecto a las características de la exposición, el riesgo fue tanto mayor cuanto más prolongada la exposición, con un OR de 12, significativo para la utilización durante 5 años o más. El riesgo mostró aparentemente una tendencia a ser mayor cuanto más proximal el tumor, con un OR de 4,54 en colon derecho, si bien no hubo significación en las diferencias entre las distintas localizaciones. No hubo un riesgo diferencial en función del estadio clínico del tumor.

En cuanto al genotipo tumoral, aparentemente el riesgo asociado a hipouricemiantes fue mayor para los tumores con inestabilidad en microsatélites y genotipo mutado para K-ras; este patrón se correspondería con procesos de oncogénesis basados en alteraciones de los genes responsables de la reparación de errores de emparejamiento y con la aparición de errores en el ADN que no serían reparados; la aparición de mutaciones en oncogenes como K-ras sería una de las consecuencias. Esto sería compatible con la tendencia a un mayor riesgo de tumores proximales asociado a los hipouricemiantes.

Interpretación de los resultados

Los resultados pueden considerarse consistentes, considerando los datos de consumo en la población general referidos a parte de la población de referencia estudiada y al periodo del estudio, puesto que la proporción de controles que refirieron la exposición a hipouricemiantes puede considerarse similar a la población general expuesta; el hecho de que la exposición entre los casos sea mucho más elevada que los datos de consumo locales sugiere que realmente estamos observando una sobre exposición de los casos, y no una infraestimación por selección sesgada de los controles.

Respecto a la plausibilidad de la implicación del alopurinol como factor de riesgo para el CCR, cabe recordar que es un fármaco que se excreta en un 20% inalterado por heces en las 48-72 horas siguientes a su administración, lo que sugiere que se produce cierta exposición tópica de la mucosa colónica al fármaco especialmente en administración crónica, por lo que sería plausible que ejerciera algún tipo de acción promotora del CCR a nivel del colon.

Respecto al mecanismo de acción, podría especularse que al tener las células cancerosas un crecimiento y una actividad metabólica más rápida que las células normales, tendrían mayores requerimientos de nucleótidos como precursores del ADN y el ARN que las células normales (por ello son más sensibles que éstas a los fármacos antineoplásicos inhibidores de la biosíntesis de nucleótidos). Tal vez el aumento de la disponibilidad de hipoxantina secundaria al efecto del alopurinol pudiera ejercer un efecto opuesto al de los antineoplásicos, aumentando la disponibilidad de sustrato para las vías de síntesis alternativas de nucleótidos y escapando de este modo cualquier limitación a la replicación y al crecimiento de células neoplásicas vinculada a la disponibilidad de nucleótidos. Por otra parte, pudiera darse que la mayor disponibilidad de guanósina por síntesis de novo a partir de la hipoxantina facilitase un desequilibrio en la disponibilidad de un tipo de nucleótido respecto a otro, favoreciendo la aparición de errores en la replicación y las consecuentes mutaciones pre-neoplásicas.

En nuestro estudio se ha observado un mayor riesgo asociado al uso de alopurinol para los tumores proximales y con inestabilidad en microsatélites, sugiriendo que el efecto de los hipouricemiantes podría estar relacionado con la vía carcinogénica relacionada con alteraciones en la reparación de los errores de transcripción del ADN. Se ha propuesto que una hipermetilación de los genes encargados de la reparación de los errores en el emparejamiento de los pares de bases podría estar en el origen de este tipo de alteraciones; por otra parte, la xantina-oxidasa, para la que el alopurinol es un sustrato inhibidor, está implicada en la biotransformación de diversos agentes productores de radicales libres hidroxilo, así como en la biotransformación del alcohol etílico en sustancias potencialmente carcinógenas como el acetaldehído, que se han relacionado con procesos de hipermetilación (45).

Una importante evidencia en contra de estas hipótesis es que en las descripciones de pacientes con déficits importantes o totales de la xantina oxidasa no se ha referido ningún incremento del riesgo de tumores, y el déficit solo se traduce en una enfermedad por depósito de hipoxantina y xantina, similar a la enfermedad gotosa.

Por otra parte, tampoco se ha descrito un incremento de riesgo de cáncer para los síndromes congénitos de deficiencias enzimáticas que cursan con inactividad de las enzimas encargadas de la degradación de las purinas y que cursan con acumulación de los precursores del ácido úrico; estas enfermedades cursan con alteraciones neurológicas y en ocasiones musculares, pero no se caracterizan por un incremento del riesgo de cáncer.

Por último, el hecho de que el alopurinol es un tratamiento muy ampliamente utilizado desde hace décadas junto con las repetidas referencias a la ausencia de incrementos o reducciones del riesgo de cáncer en referencia a la hiperuricemia sugieren que, de existir este tipo de asociación, podría haber sido descrita con anterioridad.

Conclusiones: utilización crónica de hipouricemiantes

- Se ha observado una asociación entre la utilización crónica de fármacos hipouricemiantes y un incremento significativo del riesgo de CCR, con un OR significativo de 3,62.
- El riesgo puede atribuirse a una exposición más elevada entre los casos, puesto que las prevalencias de utilización referidas por los controles son compatibles con datos locales de consumo y la infrarepresentación de la exposición entre los controles por sesgo de selección puede descartarse razonablemente.
- Se ha observado un mayor riesgo para los tumores proximales y con inestabilidad en microsatélites, sugiriendo que el efecto puede estar relacionado con alteraciones en la reparación de los errores de transcripción del ADN.
- Este tipo de alteraciones se han relacionado con mecanismos de hipermetilación o de alteraciones en el potencial oxido-reductor; el alopurinol, principal principio activo hipouricemiante referido en el estudio, tiene actividades metabólicas relacionadas con este tipo de reacciones químicas.
- No se tienen referencias previas a un incremento de riesgo de CCR asociado a la utilización de hipouricemiantes, ni tampoco asociado a enfermedades que cursan con situaciones metabólicas similares a las inducidas por el tratamiento hipouricemiante.
- Sí se han referido incrementos de riesgo asociados al síndrome metabólico, del cual la hiperuricemia, motivo de la exposición observada, constituye uno de los síntomas.
- La asociación observada puede considerarse nueva y tributaria de ser explorada con mayor detenimiento.

Integración de los resultados

En el presente estudio se han observado una serie de alteraciones variadas, referidas a incrementos de riesgo de CCR asociados a laxantes, a preparados de hierro, a preparados para el tratamiento del adenoma de próstata y a hipouricemiantes, y por otra parte se han observado efectos protectores frente al CCR de la utilización crónica de la insulina como tratamiento exclusivo, de la utilización de fármacos para enfermedades cardiovasculares y de los fármacos analgésicos/antiinflamatorios.

Así, la asociación de incremento de riesgo observada para el uso crónico de laxantes, más que indicar un riesgo farmacológico parece estar indicando una mezcla de factores entre los que se cuentan una dieta poco saludable, obesidad y escaso ejercicio físico; por su parte, la reducción de riesgo asociada a la utilización de insulina nos indica probablemente que un estado de hipoinsulinismo es de muy bajo riesgo para desarrollar un CCR, lo cual viene reforzado por numerosos y consistentes trabajos que sostienen el papel promotor del cáncer de la situación inversa, el hiperinsulinismo. Esta situación metabólica se cree que resulta de la influencia sostenida del sedentarismo, la dieta occidental y una cierta predisposición familiar a la obesidad de predominio troncular, hipertensión, hiperuricemia, dislipidemia y otras alteraciones que se engloban en el concepto del síndrome metabólico.

De las asociaciones observadas en nuestro estudio, destacan 4 que pueden considerarse relacionadas con el síndrome metabólico en algunos aspectos: los laxantes, relacionados con la dieta occidental y el sedentarismo; la insulina, relacionada con la situación de hipoinsulinismo que en este caso es protector; las medicaciones para el tratamiento del adenoma de próstata, enfermedad para la que se ha sugerido la implicación causal del hiperinsulinismo; y los antiinflamatorios no esteroides, para los que se ha propuesto que la acción preventiva del CCR posiblemente viene mediada por los receptores PPAR, implicados también en la regulación de la sensibilidad a la insulina.

El síndrome metabólico está caracterizado fisiológicamente por la resistencia periférica a la acción de la insulina, la cual se ha propuesto que viene mediada al menos en parte por la acción de los receptores PPAR. Estos receptores aparentemente se regulan por los lípidos y la glucemia circulantes, y determinan la situación de anabolismo o de consumo de energía en función de los aportes cuantitativos y cualitativos de la dieta, y de los requerimientos energéticos condicionados por la actividad física. Los receptores PPAR, traductores de los efectos de los factores ambientales higiénico-dietéticos, son también activados por la acción de los antiinflamatorios no esteroides, fármacos para los que se ha referido repetidamente su efecto protector para el CCR, efecto que hemos comprobado en nuestro estudio.

La situación de hiperinsulinismo resultante de la resistencia a la acción de la insulina determina una situación propicia para el desarrollo de tumores, por una situación en la que existe una mayor actividad de factores de crecimiento relacionados con la insulina, para los que se ha referido repetidamente un efecto promotor de tumores, y por una situación de aporte energético sostenido propicio al crecimiento tumoral.

También se ha propuesto que este mecanismo puede subyacer en otros tipos de tumores como el cáncer de próstata, el cual, como el CCR, tiene un estadio pre-tumoral consistente en un adenoma benigno que potencialmente puede degenerar en adenocarcinoma maligno. Puede que la observación de nuestro estudio pueda estar indicando esta asociación fisiopatológica entre los dos tipos de tumores, o proporcionando nuevos argumentos para sugerir su plausibilidad.

De la consistencia de estas observaciones se deduce fácilmente la coherencia de las recomendaciones básicas para la prevención de las enfermedades de tipo cardiovascular y tumoral más habituales en nuestro entorno: evitación de las dietas hipercalóricas y aumento de la proporción de fibra vegetal en la dieta, ejercicio físico moderado y regulación del peso. Esta coincidencia no es casual, y probablemente está reflejando que las principales causas de morbimortalidad

en la cultura occidental son de origen ambiental y por lo tanto modificables en una gran proporción.

Por otra parte, el efecto de los AINEs y la implicación de los receptores PPAR sugieren que pueden desarrollarse nuevas estrategias preventivas de tipo farmacológico, fruto del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del CCR, que pueden complementar las estrategias higiénico dietéticas en la población general y ser especialmente útiles en poblaciones de alto riesgo.

Por último, la observación de otros factores de riesgo como el referido para la utilización de suplementos de hierro nos recuerda la naturaleza plurifactorial del CCR, así como el hecho de que, a pesar de que determinadas hipótesis pueden sugerir un mecanismo central para la aparición de la enfermedad sobre el cual articular estrategias preventivas y terapéuticas, la carcinogénesis colorrectal es un proceso muy complejo del cual todavía quedan muchos aspectos por esclarecer.

Conclusiones

- Se ha realizado un estudio de casos y de controles que ha incluido un total de 436 casos representativos de cáncer colorrectal y 416 controles hospitalarios de edad y sexo similares.
- Se han comprobado en el presente estudio los principales factores demográficos y de antecedentes personales y fisiológicos que condicionan un incremento del riesgo de cáncer colorrectal.
- Se han comprobado en el presente estudio los principales factores demográficos y de antecedentes personales y fisiológicos que condicionan una reducción del riesgo de cáncer colorrectal.
- Se han descrito 2547 exposiciones crónicas a diversos fármacos referidas por un total de 691 sujetos, 345 casos y 346 controles.
- Se ha observado una reducción del riesgo de CCR asociado a la utilización de analgésicos/antiinflamatorios, con un OR significativo de 0,7.
- La asociación más intensa se ha observado para los AINEs no salicílicos, en particular para la familia química de los antiinflamatorios fenilalcanoicos, y en concreto del diclofenaco, con un OR de 0,27.
- El efecto protector observado para salicilatos ha sido menor del esperado, aunque con una relación de dosis respuesta para la duración de la exposición; la utilización de los salicilatos a dosis bajas y en fórmulas de liberación sostenida para la prevención cardiovascular en un aparte importante de los sujetos expuestos puede haber reducido la magnitud del efecto observado.
- Se ha observado un efecto protector para paracetamol significativo, con un OR significativo de 0,55 y una clara relación de dosis respuesta, que no se había descrito previamente y para el cual se han descartado diversos factores de confusión.

- No se ha observado un patrón clínico de tumores en los que el efecto de los fármacos analgésicos/antiinflamatorios haya sido más o menos manifiesto.
- Se ha identificado un polimorfismo de la COX-2 (COX2.9850), presente en un 4% de los casos y en un 7% de los controles, que se asocia a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal y reduce el efecto protector de los antiinflamatorios.
- Se ha observado una escasa exposición de las mujeres incluidas en el estudio al tratamiento hormonal sustitutivo, con una tendencia al incremento de riesgo en relación con el uso crónico de este tipo de tratamiento que resulta inversa a la descrita en otros trabajos.
- El número de exposiciones ha sido insuficiente para poder explorar adecuadamente las características de las asociaciones correspondientes al tratamiento hormonal sustitutivo.
- Se ha detectado un incremento del riesgo de CCR del 50% asociado a la utilización de laxantes. Este riesgo es similar en magnitud a los descritos previamente en otros estudios epidemiológicos.
- El riesgo asociado a la utilización de laxantes ha sido mayor para los tumores rectales y para los tumores diagnosticados en un estadio avanzado; las alteraciones genéticas de los tumores sugieren un mecanismo carcinogénico con predominio de activación de oncogenes respecto de la inhibición de mecanismos supresores o alteraciones en la reparación del ADN.
- Las asociaciones del uso de laxantes con dietas pobres en fibra y hábito intestinal irregular sugieren un riesgo asociado a otros factores como la constipación crónica el consumo bajo de fibra, el sedentarismo o la obesidad del cual el consumo de laxantes puede actuar como marcador.
- Se ha observado un efecto protector del grupo terapéutico de antidiabéticos en la población general, en el cual destaca un efecto

fuertemente protector atribuible al uso exclusivo y prolongado de insulina.

- Se ha comprobado una mayor prevalencia de pacientes diabéticos entre los controles que entre los casos. Aunque no puede descartarse un sesgo de selección debido a la mayor morbilidad de la población diabética, el análisis restringido a la población diabética ha confirmado un intenso efecto protector frente al CCR del uso exclusivo de insulina, y un marcado incremento de riesgo de CCR asociado al uso reciente de antidiabéticos orales.
- Los riesgos observados parecen reflejar una asociación entre CCR y diabetes mellitus tipo 2 y en particular con la situación de hiperinsulinemia propia de las fases iniciales de la enfermedad ya descrita previamente. El efecto protector referido para la utilización de insulina como tratamiento crónico sería un marcador inverso, al reflejar la carencia crónica de insulina.
- Se ha observado un incremento de riesgo de CCR asociado a la utilización de preparados de hierro, con un OR significativo de 3,78, consistente con descripciones previas.
- El incremento de riesgo atribuible al hierro es más evidente en el caso de tumores del colon derecho, y se observa principalmente en tumores en estadíos clínicos precoces.
- El análisis de riesgos restringido a la población con utilización de suplementos de hierro durante periodos superiores a 2 años sugiere que el incremento de riesgo observado no está condicionado por las manifestaciones clínicas iniciales del CCR, si bien no se puede descartar la implicación de pólipos adenomatosos pre-neoplásicos, cuyo periodo de latencia es mayor.

- Se ha observado una prevalencia de uso de fármacos cardiovasculares muy elevada y mayor entre los controles que entre los casos, mostrando una asociación significativa de signo protector frente al CCR.
- Se han descartado sesgos sistemáticos en la selección de los controles que hayan podido contribuir a la asociación entre fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y un menor riesgo de CCR; esta asociación parece ser atribuible a una mayor proporción de mujeres expuestas en el grupo de control.
- La valoración de posibles co-prescripciones como factores asociados a la reducción de riesgo por fármacos cardiovasculares sugiere que la asociación podría deberse a una mayor utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroides entre las mujeres del grupo de control.
- Entre los varones se ha observado una tendencia hacia un incremento del riesgo de CCR asociado al uso crónico de tratamientos para el adenoma de próstata. Esta tendencia podría reflejar una asociación entre la medicación y el CCR o bien entre la enfermedad que motiva la prescripción y el CCR, ya que se han propuesto mecanismos patogénicos comunes entre la patología prostática y el CCR.
- Se ha observado una asociación entre la utilización crónica de fármacos hipouricemiantes y un incremento significativo del riesgo de CCR, con un OR significativo de 3,62.
- Se ha observado un mayor riesgo asociado a hipouricemiantes para los tumores proximales y con inestabilidad en microsatélites, sugiriendo que el efecto puede estar relacionado con mecanismos medados por alteraciones en la reparación de los errores de transcripción del DNA.
- La asociación observada entre CCR y exposición crónica a hipouricemiantes puede considerarse nueva y tributaria de ser explorada con mayor detenimiento.

- Varias de las observaciones estudiadas sugieren mecanismos carcinogénicos comunes en los que de una forma u otra se implica la disregulación de la insulina y/o sus factores de crecimiento relacionados.
- La confluencia de varias observaciones en un mismo mecanismo probablemente está reflejando que las principales causas de morbimortalidad en la cultura occidental son de origen ambiental y por lo tanto modificables en una gran proporción.
- El efecto protector de los AINEs y la implicación de los receptores PPAR sugieren que pueden desarrollarse nuevas estrategias preventivas de tipo farmacológico que pueden complementar las estrategias higiénico dietéticas en la población general y ser especialmente útiles en poblaciones de alto riesgo.
- La observación de otros factores de riesgo, como la utilización de suplementos de hierro, nos recuerda que la naturaleza plurifactorial del CCR es un proceso complejo del cual todavía quedan muchos aspectos por esclarecer.

Referencias

1. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control* 1991;2:307–314
2. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44: 833–9.
3. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL, Sampliner RE, Parish D, Koonce K, Fales L. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1156- 1162
4. American Cancer Society, Cancer facts and figures 2002, disponible en <http://www.cancer.org/downloads/STT/CancerFacts&Figures2002TM.pdf>
5. American Cancer Society: Cancer Reference; Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. En: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_colon_and_rectum_cancer_staged.asp
6. Antonov KI, Isacson DG. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 485-94
7. Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Ediciones Doyma. Barcelona 1992
8. Augustsson K, Skog K, Jägerstad M, et al.: Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 1999; 353: 703- 707
9. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Ediciones Doyma, S.A. Barcelona 1994
10. Baron JA, Beach M, Mandel JS, Vanstolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ, Bond JH, Greenberg AD. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-107

11. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al.: Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57- 62
12. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström. *Basic Epidemiology*. World Health Organization. Geneve 1993
13. Bennett A, Del Tacca M. *Proceedings: Prostaglandins in human colonic carcinoma*. *Gut* 1975; 16: 409
14. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al.: American Society of Clinical Oncology: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3586-3588
15. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-942
16. Bergsma-Kadijk JA, van 't Veer P, Kampman E, Burema J. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology*. 1996;7:590-7
17. Bingham SA: Diet and large bowel cancer. *J R Soc Med* 1990; 83: 420-422
18. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al , for the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361:1496-501
19. Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett* 1987; 37:147-151
20. Block GE, Enker WE: Survival after operations for rectal carcinomas in patients over 70 years of age. *Ann Surg* 1971; 174: 521-527
21. Bockus HL, Willard JH, Bank J. Melanosis coli. The etiologic significance of the anthracene laxatives: a report of forty- one cases. *JAMA* 1933, 101:1-6
22. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the

- determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257
23. Borrelli F, Mereto E, Capasso F, Orsi P, Sini D, Izzo AA, Massa B, Boggio M, Mascolo N. Effect of bisacodyl and cascara on growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in the rat colon. *Life Sci* 2001; 69: 1871-1877
 24. Bostick RM, Potter JD, Fosdick L, et al.: Calcium and colorectal epithelial cell proliferation: a preliminary randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 132-141
 25. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non- dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38–52.
 26. Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53: 4230-4237
 27. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, et al.: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1302- 1317
 28. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 5):S202-10
 29. Boutron MC, Faivre J. Diet and the adenoma-carcinoma sequence. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 (Suppl), 95-98
 30. Boutron MC, Faivre J: Alcohol, tobacco and the adenoma-carcinoma sequence: a case-control study in Burgundy, France. *Gastroenterology* 1993; 104 (suppl): A-390
 31. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *Br J Med* 2000; 321: 805-808
 32. Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP, Cherian S, Hueffed M, Rabinovitch PS. Microsatellite instability in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* 1996; 56: 1237–1240

33. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK. Mutation in the ADN mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258–261
34. Bruce WR, Corpet DE. The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology: experimental tests using precursor lesions. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:Suppl 2:41-47
35. Burkitt DP. Related disease -- related cause? *Lancet* 1969;2:1229-1231
36. Buset M, Lipkin M, Winawer S, et al.: Inhibition of human colonic epithelial cell proliferation in vivo and in vitro by calcium. *Cancer Res* 1986; 46: 5426-5430
37. Butt JH, Morson BC: Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 865–868
38. Byers RJ, Marsh P, Parkinson D, Haboubi NY. Melanosis coli is associated with an increase in colonic epithelial apoptosis and not with laxative use. *Histopathology [Oxf.]* 1997; 30: 160-164
39. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen re- 928 REVIEW placement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:517–23
40. Calle, EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38
41. Calvert PM, Frucht H. The Genetics of Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137:603-612
42. Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286
43. Carpenter LM. Is the study worth doing?. *Lancet* 1993; 342: 221-223
44. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Farreras V, Rozman C, Eds. *Medicina Interna*. 14ª Ed. Harcourt, Madrid, 2000: 261-272
45. Castro GD, Delgado de Layno AM, Costantini MH, Castro JA. Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of ethanol to acetaldehyde and free

- radicals in rat breast tissue. Its potential role in alcohol-promoted mammary cancer. *Toxicology*. 2001; 160: 11-8
46. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Fuchs CS. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Int Med* 2004; 140: 157-66
 47. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, Mueller NE. Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 305-15
 48. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1888-1896
 49. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al: A multivariate analysis of clinical and pathologic variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698-704
 50. Chisholm DJ; Campbell LV; Kraegen EW. Pathogenesis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24 :782-4
 51. Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *J Nutr*. 2002;132 (Suppl): 2413S-2418S
 52. Chute CG, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Baron JA, Rosner B, et al. A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes Control* 1991;2:117-24.
 53. Cleave TL. The saccharine disease. Bristol, England: Wright, 1974
 54. Cobo E, Buekens P. Necesidad y limitaciones del ajuste. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:702-708
 55. Cohen A, Willett C, Tepper JE, et al: Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379- 381
 56. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:385-91
 57. Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, Hunter DJ. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk

- Index. Risk Index Working Group, Harvard Centre for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 2000, 11: 477-488
58. Cole TRP, Sleightholme HV. ABC of colorectal cancer: The role of clinical genetics in management. *Br Med J* 2000; 321: 943-946
59. Collet JP, Sharpe C, Belzile E, Boivin JF, Hanley J, Abenham L. Colorectal cancer prevention by non-steroidal anti-inflammatory drugs: effects of dosage and timing. *Br J Cancer* 1999;81:62–68
60. Colorectal Cancer Progress Review Group. National Institute of Health. *Conquering Colorectal Cancer: A Blueprint for the Future*. April 2000. En: http://osp.nci.nih.gov/prg_assess/default.htm
61. Cox DG, Pontes C, Guino E, Navarro M, Osorio A, Canzian F, Moreno V for the Bellvitge Colorectal Cancer Study Group. Polymorphisms in prostaglandin synthase 2 / cyclooxygenase 2 (PTGS2 / COX2) and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*: advanced online publication 1 June 2004; doi:10.1038/sj.bjc.6601906
62. Cramer DW, Harlow B, Titus- Ernstoff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER. Over-the- counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998; 351: 104–107
63. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998; 58: 3455-3460
64. Datta M. You cannot exclude the explanation you have not considered. *Lancet* 1993; 342: 345-347
65. Davis FG, Furner SE, Persky V, Koch M. The influence of parity and exogenous female hormones on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1989;43:587–90.
66. De la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003; 349: 209-210
67. DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1290-1297
68. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary iron and cancer of the rectum: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 501-508

69. Deschner EE, Lytle JS, Wong G, Ruperto JF, Newmark HL. The effects of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumour incidence. *Cancer* 1990; 66: 2350-2356
70. Doerr RJ, Abdel-Nabi H, Krag D, et al: Radiolabeled antibody imaging in the management of colorectal cancer. *Ann Surg* 214:118–124, 1991
71. DuBois RN, Gupta R, Brockman J, Reddy BS, Krakow SL, Lazar MA. The nuclear eicosanoid receptor, PPARgamma, is aberrantly expressed in colonic cancers. *Carcinogenesis* 1998; 19: 49-53
72. Dukas L, Platz EA, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Bowel movement, use of laxatives and risk of colorectal adenomatous polyps among women [United States]. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 907-914
73. Dukas L, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS, Rosner B, Giovannucci EL. Prospective study of bowel movement, laxative use and risk of colorectal cancer among women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:958- 964
74. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188
75. Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 1–22
76. Egan KM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Rosner BA, Colditz GA. Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:988–993
77. EPIC group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain., I. Foods. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (Suppl 1): S91-9.
78. EPIC group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I.I. Nutrients. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (Suppl 1): S100-9
79. FDA- CDER Freedom of information Reading Room: Summary Basis of Approval. Celebrex; application number NDA 20998/S007.

80. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990; 247: 49-56
81. Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumours. *Science* 1987; 238: 193- 197
82. Fearon ER, Vogelstein B A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767
83. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Versión 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001. Last updated on: 03/02/2001. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
84. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0.IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press, 1999. Last updated on 17/01/2002. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
85. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, Talamini R, Negri E, Parazzini F, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:329–33.
86. Filella X, Molina R, Grau JJ, et al.: Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216: 55-59
87. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027–1038
88. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*, 2001 345: 433- 442
89. Fleiss, "Statistical Methods for Rates and Proportions", 2nd Ed., Wiley,1981, pp. 38-45
90. Flood A, Velie EM, Sinha R, Chatterjee N, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A. Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 59- 68
91. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res*2000;60:245–248

92. Forgacs I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988; 29: 417-421
93. Forman D: Meat and cancer: a relation in search of a mechanism. *Lancet* 1999; 353: 686-687
94. Friedenreich CM, Brant RF, Riboli E. Influence of methodologic factors in a pooled analysis of 13 case-control studies of colorectal cancer and dietary fiber. *Epidemiology* 1994; 5: 66-79
95. Friedenreich CM: Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287-301
96. Friedman GD, Ury K. Initial screening for carcinogenicity of commonly used drugs. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:723–733
97. Friis S, Nielsen GL, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Thulstrup AM, Blot WJ, Lipworth L, Vilstrup H, Olsen JH. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *Int J Cancer* 2002; 97: 96-101
98. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al.: Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169-176
99. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1669- 1674
100. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Giovannucci EL. The Influence of Folate and Multivitamin Use on the Familial Risk of Colon Cancer in Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2002; 11: 227-234
101. Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 309-314
102. Furner SE, Davis FG, Nelson RL, Haenszel W. A case–control study of large bowel cancer and hormone exposure in women. *Cancer Res* 1989; 49:4936–40
103. Gapstur SM, Gan PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 200; 283:2552-8

104. García-Rodríguez LA, Huerta-Álvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of non-steroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology* 2000;11:376–381
105. Gelman L, Fruchart JC, Auwerx J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:932-43
106. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Steineck G. Diet, body mass and colorectal cancer: a case- referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1990; 46: 832-838
107. Gerhardsson de Verdier M, London S. Reproductive factors, exogenous female hormones, and colorectal cancer by subsite. *Cancer Causes Control* 1992;3:355–60.
108. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Lacroix A, Boyle P. Epidemiology of sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history and colon cancer: a case-control study among French Canadians in Montreal. *Cancer Detect Prev* 1998; 22: 396-404
109. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993 ; 328: 1313-1316
110. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327–34
111. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 192-199
112. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609–614

-
113. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-2397
 114. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 183-191
 115. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-524
 116. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132(Suppl): 2350S-2355S
 117. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6:164-179
 118. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002; 31: 925-943
 119. Glynn JR. A question of attribution. *Lancet* 1993; 342: 530-532
 120. Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P, et al.: A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 718-723
 121. Goldbohm RA, Van der Brandt PA, Van 't Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. Prospective study on alcohol consumption and the risk of cancer of the colon and rectum in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 1994; 5:95- 104
 122. Gonzalez-Garcia I, Moreno V, Navarro M, Marti-Rague J, Marcuello E, Benasco C, Campos O, Capella G, Peinado MA. Standardized approach for microsatellite instability detection in colorectal carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:544-9.
 123. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, Page DL, (Eds.) *AJCC Cancer Staging Handbook. TNM Classification of Malignant Tumours.* 6th Ed. Springer-Verlag, New York 2002.
 124. Grisso JA. Making comparisons. *Lancet* 1993; 342: 157-160

125. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705–12.
126. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999; 106: 574–582
127. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al.: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69-77
128. Gupta RA, Dubois RN. Controversy: PPARgamma as a target for treatment of colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 266-269
129. Gupta RA, Tan J, Krause WF, Geraci MW, Willson TM, Dey SK, DuBois RN. Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13275-13280
130. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105: 3-7
131. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press.* 2004;13:47-55
132. Hardell L, Fredrikson M, Axelson O. Case–control study on colon cancer regarding previous disease and drug intake. *Int J Oncol* 1996; 8: 439–444
133. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer: Molecular basis for risk factors *Br Med J* 2000; 321: 886-889
134. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *Oncol Rep* 1999;6:71–73
135. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPAR delta is an APC-regulated target of non-steroidal anti- inflammatory drugs. *Cell* 1999; 99: 335-345
136. Heilbrun LK, Nomura A, Hankin JH, Stemmermann GN. Diet and colorectal cancer with special reference to fiber intake. *Int J Cancer* 1989;44:1-6

-
137. Heini AF; Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 1997;102:259-64
138. Hendrickse CW, Jones CE, Donovan IA, Neoptolemos JP, Baker PR. Oestrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and human colonic cancer cell lines. *Br J Surg* 1993; 80: 636–640
139. Hiatt RA, Fireman BH. Serum uric acid unrelated to cancer incidence in humans. *Cancer Res.* 1988; 48: 2916-8
140. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial [EVTET]. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–967.
141. Howe GR, Benito E, Castelleto R. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-1896
142. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2] and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542–547
143. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up [HERS II]: Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58–66.
144. Ikawa H, Kameda H, Kamitani H, Baek SJ, Nixon JB, Hsi LC, Eling TE. Effect of PPAR activators on cytokine-stimulated cyclooxygenase-2 expression in human colorectal carcinoma cells. *Exp Cell Res* 2001; 267: 73-80
145. Inset PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents. En: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Ed. McGraw-Hill Professional (USA), 2001.
146. Instituto Nacional de Estadística. España en cifras 1997. Disponible en : <http://www.ine.es>.

-
147. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536–540
 148. Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer (Seattle, Washington, USA
 149. Jacobs EJ, White E. Constipation, laxative use, and colon cancer among middle aged adults. *Epidemiology* 1998; 9:385-391
 150. Jacobs LR: Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 747-760
 151. Jacobs LR: Relationship between dietary fiber and cancer: metabolic, physiologic, and cellular mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 183: 299-310
 152. Jaffe BM. Prostaglandins and cancer: an update. *Prostaglandins* 1974; 6: 453–461
 153. Jamrozik KD, English DR. Case- control studies. *Med J Austr* 1991; 155: 167-172
 154. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-1968
 155. Jen J et al Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer *N Engl J Med* 1994 Jul 28; 331: 213-221
 156. Jick H, García- Rodriguez LA, Pérez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet* 1998; 352: 1767-1770
 157. Jick H, Vessey MP. Case control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 1-7
 158. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, et al. Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5:1418–1423
 159. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C Dechaud H, Rinaldi S, Zeleniuch- Jacquotte A, Shore RE, Riboli E. Serum C-Peptide, Insulin-

- Like Growth Factor [IGF]-I, IGF-Binding Proteins, and Colorectal Cancer Risk in Women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1592–1600
160. Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P, et al.: Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994;139: 16-29.
161. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146–58.
162. Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997; 28:276-281
163. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999; 80: 693-698
164. Keller JJ, Offerhaus GJ, Polak M, Goodman SN, Zahurak ML, Hylind LM, Hamilton SR, Giardiello FM Rectal epithelial apoptosis in familial adenomatous polyposis patients treated with sulindac. *Gut* 1999 ; 45: 822-828
165. Kelley WN, Palella TD. Gout and related disorders of purine metabolism. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*, 15th Ed. McGraw-Hill (USA), 2001
166. Kessler II. Cancer mortality among diabetics. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44: 673–686
167. Kewenter J, Ahlman H, Hulten L: Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann Surg* 1978; 188: 824–828
168. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvberg A, Friend KE. The effects of insulin-growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-244
169. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:1188–1192

170. Kritchevsky D. The effect of over- and undernutrition on cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995 4: 445-51
171. Knekt P, Hakama M, Järvinen R, et al.: Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 136-139
172. Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res.* 1985; 45: 1437-1443
173. Kolonel LN, Yoshizawa C, Nomura AM, Stemmermann GN. Relationship of serum uric acid to cancer occurrence in a prospective male cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3:225-8
174. Kopec JA, Esdaile JM. Bias in case-control studies. A review. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44: 179-186
175. Kotake K, Koyama Y, Nasu J, Fukotomi T, Yamaguchi N. Relation of family history of cancer and enviromental factors to the risk of colorectal cancer. A case-control study. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 195-202
176. Kritchevsky D: Dietary guidelines. The rationale for intervention. *Cancer* 1993; 72(Suppl): 1011-1014
177. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715
178. Kumar SP, Roy SJ, Tokumo K, Reddy BS. Effect of different levels of caloric restriction on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 1990; 50: 5761-5766
179. Kune GA, Kune S, Field B, Watson LF. The role of chronic constipation, diarrhea, and laxative use in the etiology of large-bowel cancer. Data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 507-512
180. Kune GA, Kune S, Watson LF. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 1990; 13: 9-17
181. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; 48: 4399-4404

182. Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18: 97-111
183. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer. Data from the Melbourne colorectal cancer study. *Z Gastroenterol* 1993; 31:140-143
184. Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 1987; 9: 21-42.
185. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002; 113 (suppl 2): 63-70
186. Kutchera W, Jones DA, Matsunami N, Groden J, McIntyre TM, Zimmerman GA, White RL, Prescott SM. Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 4816-4820
187. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. History of selected diseases and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1991;27: 582-586
188. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1007-1010
189. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635-639
190. Ladenheim J, García G, Titzer D, Herzenberg H, Lavori P, Edson R, et al. Effect of sulindac on sporadic colonic polyps. *Gastroenterology* 1995; 108:1083-1087
191. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Comunicación en ciencias de la salud, división de biomedical systems group SA. Barcelona 2001
192. Leach FS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R. Mutations of mutS homolog in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225
193. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al.: Colorectal cancer and diet in an Asian population--a case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1989; 43: 1007-1016

194. LeMarchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Association of a sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57:4787-4794
195. Leon DA. Failed or misleading adjustment for confounding. *Lancet* 1993; 342: 479-451
196. Leonard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JR, et al: Cancer in colitis: Assessment of the individual risk of clinical and histological criteria. *Gastroenterology* 1977; 73: 1280–1289
197. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. a case-control study from the canton of Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2115-2119
198. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42: 257-67
199. Lewis, J.D. Prevention and treatment of colorectal cancer: Pay now or pay later. *Ann Intern Med* 2000, 133: 647
200. Lin HJ, Lakkides KM, Keku TO, Reddy ST, Louie AD, Kau IH, et al. Prostaglandin H synthase 2 variant (Val511Ala) in African Americans may reduce the risk for colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1305-15
201. Lipkin M, Newmark H: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1381-1384
202. Lipworth L, Friis S, Mellemkjaer L, Signorello LB, Johnsen SP, Nielsen GL, McLaughlin JK, Blot WJ, Olsen JH. A population-based cohort study of mortality among adults prescribed paracetamol in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 796-801
203. Logan RF, Little J, Hawtin PG, Hardcastle JD. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *BMJ.* 1993 ; 307: 285-9

204. Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992;12:1327–1330
205. Lok E, Scott FW, Mongeau R, Nera EA, Malcolm S, Clayson DB. Caloric restriction and celular proliferation in various tissues of the female Swiss Webster mouse. *Cancer Lett* 1990; 51: 67-73
206. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, et al.: A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59-68
207. Longnecker MP, Sandler DP, Haile RW, Sandler RS. Phenolphthalein-containing laxative use in relation to adenomatous colorectal polyps in three studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1210-1212
208. Lund EK, Fairweather-Tait SJ, Wharf SG, Johnson IT. Chronic exposure to high levels of dietary iron fortification increases lipid peroxidation in the mucosa of the rat large intestine. *J Nutr* 2001; 131: 2928-2931
209. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non- polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-818
210. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas: the Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1760-1766
211. Madaus S.A. Ficha técnica de TROMALYT 75, TROMALYT 150 y TROMALYT 300. Consultada en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
212. Mandel J, Church T, Bond J, Ereder F, Geisser M, Mongin S, Snover D, Schuman L. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-1607
213. Manousos O, Day NE, Trichopoulos D, et al.: Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1983; 32: 1-5.
214. Martínez FJ, Varela E, Suárez S. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva: prevalencia en el municipio de Lugo. *Aten Primaria* 1994; 14: 1052-6
215. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948–55

216. Mayer RJ. Gastrointestinal tract cancer. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine, 15th Ed. McGraw-Hill (USA), 2001
217. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:687-695
218. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, Jazmaji V. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps: Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994;47:525-536
219. McLellan EA, Medline A, Bird RP. Sequential analyses of the growth and morphological characteristics of aberrant crypt foci: putative preneoplastic lesions. *Cancer Res* 1991; 51: 5270-5274
220. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas: the Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1760-1766
221. McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:1201-1207
222. Meier CR, Schmitz S, Jick H. Association between acetaminophen or nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of developing ovarian, breast, or colon cancer. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 303-9
223. Mereto E, Frenchia L, Ghia M. Effect of aspirin on incidence and growth of aberrant crypt foci induced in the rat colon by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett* 1994; 76: 5-9
224. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 225-236
225. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740-1752

226. Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ, Swede H. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 903-6
227. Moreno V, Sánchez V, Galcerán J, Borràs JM, Borràs J, Bosch FX. Riesgo de enfermar y morir por cáncer en Catalunya. *Med Clin [Barc]* 1998; 110: 86-93
228. Mori H, Yoshimi N, Iwata H, Mori Y, Hara A, Tanaka T, Hawaii K. Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxy- anthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. *Carcinogenesis [Lond]* 1990; 11:799-802
229. Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:7950–7954
230. Morson BC: Cancer and ulcerative colitis. *Gut* 1966; 7: 425–426
231. Muscat JE, Stellman SD, Wynder EL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994; 74: 1847-54
232. Nakamura GJ, Schneiderman LJ, Klauber MR. Colorectal cancer and bowel habits. *Cancer* 1984 ;54:1475-1477
233. Nascimbeni R, Donato F, Ghirardi M, Mariani P, Villanacci V, Salerni B. Constipation, anthranoid laxatives, melanosis coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 753- 757
234. National Cancer Institute. Prevention of Colorectal Cancer. Health Professional Version. En: <http://www.nci.nih.gov>. Última actualización consultada 19/6/2003.
235. National Cancer Institute. Report of the colorectal cancer progress group: Etiology. Abril 2000. En:<http://osp.nci.nih.gov/cprreport/etiology.htm>
236. Nauss KM, Locniskar M, Newberne PM: Effect of alterations in the quality and quantity of dietary fat on 1,2-dimethylhydrazine- induced colon tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 1983; 43: 4083-4090
237. Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr Rev* 2001; 59: 140-148

238. Neugut AI, Garbowski GC, Lee WC, et al.: Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 91-95
239. Neugut AI, Jacobson JS, DeVivo I: Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 159-176
240. Newberne PM, Bueche D, Riengropitak S, Schrage TF. The influence of dietary levels of vitamin A and fat on colon cancer. *Nutr Cancer* 1990; 13: 235-242
241. Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cancer of the large bowel in women in relation to alcohol consumption: a case-control study in Wisconsin (United States)
242. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1067–1071
243. Newmark HL, Lipkin M, Maheshwari N. Colonic hyperplasia and hyperproliferation induced by a nutritional stress diet with four components of Western-style diet. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82: 491-496
244. Nigam AK, Savage FJ, Boulos PB, Stamp GWH, Liu D, Pignatelli M. Loss of cell-cell and cell- matrix adhesion molecules in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993; 68: 507-514
245. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002; 98: 241-256
246. Norrish AE, Jackson RT, McRae CU. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. *Int J Cancer* 1998;77:511–515
247. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618–1619
248. Nunez MT, Tapia V, Toyokuni S, Okada S. Iron-induced oxidative damage in colon carcinoma [Caco-2] cells. *Free Radic Res* 2001; 34: 57-68

-
249. Nusko G, Schneider B, Ernst H, Wittekind CH, Hahn EG. Anthranoid laxative is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case-control study. *Gut* 2000; 46: 651-655
250. Nusko G, Schneider B, Ernst H, Wittekind CH, Hahn EG. Melanosis coli--a harmless pigmentation or a precancerous condition. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 313- 318
251. Nusko G, Schneider B, Muller G, Kusche J, Hahn EG. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorrectal neoplasma. *Pharmacology* 1993; 47 [suppl1]: 234-241
252. O'Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case- control study. *J Chronic Dis* 1985; 38: 435-441
253. Odone-Umpleby HC, Williamson RCM: Carcinoma of the large bowel in the first four decades. *Br J Surg* 1984; 71: 272-277
254. Oshima CT, Wonraht DR, Catarino RM, Mattos D, Forones NM. Estrogen and progesterone receptors in gastric and colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3155-3158
255. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in *Apc delta716* knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 [COX-2]. *Cell* 1996; 87: 803-809
256. Ota S, Bamba H, Kato A, Kawamoto C, Yoshida Y, Fujiwara K. COX-2, prostanoids and colon cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 [suppl]: 102-106
257. Paganini-Hill A, Chao A, Ross R, Henderson B. Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *Br Med J* 1989;299:1247-50.38
258. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YE, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263: 1625-1629
259. Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001;108:7-13

-
260. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Ostchega Y. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 315-26
261. Peleg II, Lubin MF, Cotsonis GA, Clark WS, Wilcox CM. Long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and other chemopreventors and risk of subsequent colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1319- 1326
262. Peltomaki P, de la Chapelle A. Mutations predisposing to hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Adv Cancer Res* 1997; 71: 93–119
263. Peters RK, Pike MC, Chang WW, Mack TM. Reproductive factors and colon cancers. *Br J Cancer* 1990;61:741–8
264. Petersson B, Trell E. Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men: relation to death from cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287: 7-9
265. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, Wakabayashi N, Shen Y, Zimmerman S, Godio L, Rodrigues-Bigas M, Su LK, Sherman J, Kelloff G, Levin B, Steinbach G; FAP Study Group. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002 ; 50: 857-860
266. Phillips RL, Snowdon DA: Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 307-317
267. Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:661-670
268. Pocock S, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard R, Boissel JP. A Score for Predicting Risk of Cardiovascular Death in Adults with Elevated Blood Pressure *Br Med J* 2001; 323:75-81
269. Ponder BAJ, Wilkinson MM. Direct examination of the clonality of carcinogen-induced colonic epithelial dysplasia in chimeric mice. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 967-976

-
270. Porta M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestión de poder. *Med clin (Barc)* 1989; 92: 223-228
271. Porta M, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica: ¿estadísticamente significativo o clínicamente importante?. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 463-468
272. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, Fosdick L, Elmer P, Wood J, et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case–Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5: 779–84
273. Potter JD, McMichael AJ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 557-569
274. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: a case–control study. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:703–9.
275. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499–545
276. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916-932.
277. Potter JD. Fiber and Colorectal Cancer — Where to Now?. *N Engl J Med* 1999, 340: 223-224
278. Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1039–1040.
279. Potter JD. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; 268: 1573- 1577
280. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1470: M69-M78
281. Pretlow TP, O'Riordan MA, Pretlow TG, Stellato TA. Aberrant crypts in human colonic mucosa: putative preneoplastic lesions. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 16: 55-62.

282. Prihartono N, Palmer JR, Louik C, Shapiro S, Rosenberg L. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:443-7.
283. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M: Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 897-900
284. Ragozzino M, Melton LJ 3d, Chu CP, Palumbo PJ. Subsequent cancer risk in the incidence cohort of Rochester, Minnesota, residents with diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1982;35:13-19
285. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Bardou M. The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):404-12
286. Read TE, Read JD, Butterly LF: Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med*, 1997; 336: 8-12
287. Reddy B, Engle A, Katsifis S. Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989; 49: 4629-4635
288. Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 487-491
289. Reddy BS, Hedges AR, Laakso K, et al.: Metabolic epidemiology of large bowel cancer: fecal bulk and constituents of high-risk North American and low-risk Finnish population. *Cancer* 1978; 42: 2832-2838
290. Reddy BS: Dietary fat and its relationship to large bowel cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 3700-3705
291. Redston M. Carcinogenesis in the GI Tract: From Morphology to Genetics and Back Again. *Modern Pathology* 2001; 14: 236-245
292. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000, 355: 1211-1214

293. Risch HA, Howe GR. Menopausal hormone use and colorectal cancer in Saskatchewan: a record linkage cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:21–8.
294. Rodríguez C, Henley SJ, Calle EE, Thun MJ. Paracetamol and risk of ovarian cancer mortality in a prospective study of women in the USA. *Lancet* 1998; 352: 1354–1355
295. Roncucci L, Stamp D, Medline A, Cullen JB, Bruce WR. Identification and quantification of aberrant crypt foci and micro adenomas in the human colon. *Hum Pathol* 1991; 22: 287- 294.
296. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PP, Shapiro S. A hypothesis: non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 355–358
297. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-6
298. Roy HK, Karolski WJ, Ratashak A. Distal bowel selectivity in the chemoprevention of experimental colon carcinogenesis by the non-steroidal anti-inflammatory drug nabumetone. *Int J Cancer* 2001; 92: 609-615
299. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-1702
300. Salleras L. La investigación en poblaciones humanas. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 264-268).
301. Sandler RS. Aspirin prevention of colorectal cancer: more or less?. *Ann Int Med* 2004; 140:224-225
302. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I [IGF-I], IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972–980
303. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3785-3789
304. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper R, Kikendall JW, Cahill J, Freedman L, Marshall J, Schoen RE,

- Slattery M, for The Polyp Prevention Trial Study Group. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1149-1155
305. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1147-54.
306. Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem* 2000; 203: 87-93
307. Seow-Choen F, Vijayan V, Keng V. Prospective randomized study of sulindac versus calcium and calciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 1763-1766
308. Seril DN, Liao J, Ho KL, Warsi A, Yang CS, Yang GY. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1266- 1278
309. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res* 1999 15; 59: 5704-5709
310. Sharpe CR, Collet JP, McNutt M, Belzile E, Boivin JF, Hanley JA. Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage. *Br J Cancer* 2000;83:112-120
311. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse -a risk for colorectal cancer?. *Gut* 1993; 34: 1099-1101
312. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sorensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther* 2002; 9: 199-205
313. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
314. Singh PN, Fraser GE: Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 761-774

-
315. Singh S, Paraskeva C, Gallimore PH, Sheppard MC, Langman MJ. Differential growth response to oestrogen of premalignant and malignant colonic cell lines. *Anticancer Res* 1994;14:1037–1341
316. Singh S, Poulsom R, Hanby AM, Rogers LA, Wright NA, Sheppard MC. Expression of oestrogen receptor and oestrogen-inducible genes pS2 and ERD5 in large bowel mucosa and cancer. *J Pathol* 1998; 184:153–160
317. Slattery ML, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11: 541-548
318. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer -- beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80
319. Slattery ML, Potter JD, Friedman GD. Tobacco use and colon cancer. *Int J Cancer* 1997; 70: 259- 264
320. Slattery ML, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 913-919
321. Slattery ML, Potter JD, Sorenson AW. Age and risk factors for colon cancer (United States and Australia): are there implications for understanding differences in case–control and cohort studies? *Cancer Causes Control* 1994;5:557–63
322. Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR. Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 989-999
323. Slattery ML, Sorenson AW, Ford MH. Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 504-514.
324. Smirnoff P, Liel Y, Gnainsky J, Shany S, Schwartz B. The protective effect of estrogen against chemically induced murine colon carcinogenesis associated with decreased CpG island methylation and increased mRNA and protein expression of the colonic vitamin D receptor. *Oncol Res* 1999; 11: 255–64
325. Sonnenberg A, Muller AD. Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacology* 1993; 47 [suppl 1]: 224-233
326. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of

- celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1946-1952
327. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al: Prognostic indications of colon tumours: The Gastrointestinal Tumour Group Experience. *Cancer* 1986; 57: 1866–1870
328. Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR, Potter JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1-15
329. Steinmetz KA, Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 325-357
330. Steinmetz KA, Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 427-442
331. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, Yoshizawa C. Prospective study of alcohol intake and large bowel cancer. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1414-1420
332. Stubs P. *The anatomie of abuses.* London, 1585:61
333. Sugimura T: Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. *Mutat Res* 1985; 150: 33- 41
334. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993; 72: 1171-1
335. Sutherland LA, Bird RP. The effect of chenodeoxycholic acid on the development of aberrant crypt foci in the rat colon. *Cancer Lett* 1994;76:101-107
336. Takahashi M, Minamoto T, Yamashita N, Kato T, Yazawa K, Esumi H. Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Lett* 1994; 83: 177-184
337. Takayama T, Takahashi SKY, Nojiri MOS , Sakamaki S, Kato J, Kogawa K, Miyake H, Niitsu Y. Aberrant Crypt Foci of the Colon as Precursors of Adenoma and Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277-1284
338. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Conti E, Montella M, Francheschi S. Aspirin and ovarian cancer: an Italian case–control study. *Ann Oncol* 2000; 11:1171–1173

339. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, et al.: Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 622-629
340. Terry P, Ekblom A, Lichtenstein P. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2001; 91: 585-587
341. Terry P, Giovannucci E, Michels KB. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 525-533
342. Terry PD, Miller AB, Rohan TE: Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191-194
343. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109
344. Thompson W. Estrogen replacement therapy in practice: trends and issues. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173: 990-3
345. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, et al. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1491-1500
346. Thun MJ, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of gastrointestinal tract cancers in the American Cancer Society prospective studies. *Prev Med* 1995; 24:116-118
347. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:252-266
348. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993;53:1322-1327
349. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CJ Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-1596
350. Tikkanen L, Matsushima T, Natori S. Mutagenicity of anthraquinones in the salmonella pre-incubation test. *Mutat Res* 1983; 116: 297-304
351. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, Odaka M, Yamaguchi M, Yosida H, Morisawa H, Murayama T. Does hyperuricemia

- affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000;10: 403-9
352. Tortola S, Marcuello E, Gonzalez I, Reyes G, Arribas R, Aiza G, Sancho FJ, Peinado MA, Capella G. p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1375-81.
353. Troisi R, Schairer C, Chow WH, Schatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:130–138
354. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705–716
355. Ulrich CM, Potter, JD. Testing for colon neoplasia susceptibility variants at the human COX2 locus. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 1572-1573
356. Umar A, Viner JL, Richmond E. Chemoprevention of colorectal carcinogenesis. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 2-26
357. Udem BJ, Lichtenstein LM. Drugs for the treatment of asthma. En: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Ed. McGraw-Hill Professional (USA), 2001
358. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van Der Sluis T, Koudstaal J, de Vries EG, Kleibeuker JH. Influence of a highly purified senna extract on colonic epithelium. *Digestion* 2000;61:113- 20
359. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van der Sluis T, Zwart N, de Vries EG, Kleibeuker JH. Apoptosis induction by sennoside laxatives in man; escape from a protective mechanism during chronic sennoside use? *J Pathol* 2001; 194: 493-499
360. van Gorkom BA, Timmer-Bosscha H, de Jong S, van der Kolk DM, Kleibeuker JH, de Vries EG. Cytotoxicity of rhein, the active metabolite of sennoside laxatives, is reduced by multidrug resistance-associated protein 1. *Br J Cancer* 2002; 86:1494-1500
361. van Stolk R, Stoner G, Hayton WL, Chan K, DeYoung B, Kresty L, Kemmenoe BH, Elson P, Rybicki L, Church J, Provencher K, McLain D, Hawk E, Fryer B,

- Kelloff G, Ganapathi R, Budd GT. Phase I trial of exisulind [sulindac sulfone, FGN-1] as a chemopreventive agent in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Cancer Res* 2000 Jan;6[1]:78-89
362. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990; 21(12 Suppl 4):12–23
363. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8698-8702
364. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000; 36: 1072-8
365. Vickers MR, Collins N. Progress on the WISDOM trial—Women’s International Study of long duration oestrogen after the menopause. *Climacteric* 2002; 5 [suppl 1]: 133–134.
366. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–1249; (WEST)
367. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumour development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532
368. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol*. 1983; 24: 83-7
369. Walter NI, Bennett RE, Axelsen RA. Melanosis coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic epithelial cells. *Am J Pathol* 1988; 131: 465-476
370. Wargovich MJ, Baer AR: Basic and clinical investigations of dietary calcium in the prevention of colorectal cancer. *Prev Med* 1989; 18: 672-679
371. Wargovich MJ, Eng VW, Newmark HL, et al.: Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1205-1207

372. Wargovich MJ, Isbell G, Shabot M, et al.: Calcium supplementation decreases rectal epithelial cell proliferation in subjects with sporadic adenoma. *Gastroenterology* 1992; 103: 92-97
373. WCRF Panel. Diet, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, D.C.: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997
374. Weindruch R; Albanes D; Kritchevsky D. The role of calories and caloric restriction in carcinogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:79-89
375. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003548
376. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulindependent (type 2) diabetes mellitus. In: Kahn R, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Malvern, Pa: Lea and Febiger; 1994:240-264
377. Weiss NS, Daling JR, Chow WH. Incidence of cancer of the large bowel in relation to reproductive and hormonal factors. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 57–60
378. Westendorf J, Poginsky B, Dominiak M, Schmidt J, Marquardt H. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutat Res* 1990; 340:1-12
379. White E, Jacobs EJ, Daling JR. Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 42-50
380. Whittemore AS, Wu, Williams AH, Lee M. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 915-926
381. Wiesner GL, Platzner P, Buxbaum S, Lewis S, MacMillen M, Olechnowicz J, Willis J, Chakravarti A, Elston RC, Markowitz SD. Testing for colon neoplasia susceptibility variants at the human COX2 locus. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:635–639
382. Wiggers T, Arends JW, Volovics A: Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. 1988; *Dis Colon Rectum* 31: 33-38
383. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998;147: 816–825

384. Willett W: The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989; 338: 389-394
385. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-1672
386. Williams GM, Iatropoulos MJ. Inhibition by acetaminophen of intestinal cancer in rats induced by an aromatic amine similar to food mutagens. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 357-62
387. Winawer SJ, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560
388. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1977-1981
389. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, Fischer R, Osswald H, Bunte H. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813-830
390. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, Albert PS, Slattery M, Pinsky J, Caan B, Paskett E, Iber F, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Weissfeld J, Schatzkin A, for the Polyp Prevention Study Group. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the polyp prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1799–1805
391. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

392. Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 1987;55:687–94.
393. Wu GD. A nuclear receptor to prevent colon cancer. *N Engl j Med* 2000; 342: 651-653
394. Wu-Williams AH, Lee M,Whittemore AS, Gallagher RP, Jiao DA, Zheng S, et al. Reproductive factors and colorectal cancer risk among Chinese females. *Cancer Res* 1991;51:2307–11.
395. Yang CY, Chiu HF: Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from rectal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 528-532.
396. Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR gamma pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1379-1383
397. Zetter BR. Adhesion molecules in tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 219-229
398. Zhang Y, Xiong Y. A p53 amino-terminal nuclear export signal inhibited by ADN damage-induced phosphorylation. *Science*. 2001; 292:910-915
399. Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al.: A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 221-225.

Anexo: Listado de estimadores de riesgo

Tabla 168. Reducción de riesgo no significativa (límite superior del IC95% superior a 1.2)

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
A04	Antieméticos y procinéticos intestinales	0,6813	0,2476	1,8744
A04A	Antieméticos	0,6813	0,2476	1,8744
A04A1	Antieméticos uso general	0,839	0,0521	13,5058
A04A2	Estimulantes motilidad: ortopramidas y asoc.	0,662	0,2239	1,9572
A04A2A	Ortopramidas solas	0,5291	0,1687	1,6591
A05	Terapia hepatobiliar	0,509	0,0452	5,7363
A05B	Medicamentos para alteraciones hepáticas	0,9226	0,0568	14,9824
A05B1A	Hepatoprotectores	0,9226	0,0568	14,9824
A06A5A	Laxantes salinos	0,9913	0,3632	2,7055
A07	Antidiarreicos, antiinfec, y antiinfl. intestinales	0,4178	0,0754	2,3164
A07B	Otros antidiarreicos	0,2958	0,0304	2,8775
A07B1A	Inhibidores de la motilidad intestinal	0,2958	0,0304	2,8775
A10B	Antidiabéticos orales	0,7663	0,4334	1,3549
A10B1	Antidiabéticos orales	0,7943	0,4515	1,3973
A10B1A	Antidiabéticos orales: sulfonilureas	0,7964	0,4136	1,5336
A10B1C	Antidiabéticos orales: inhibidores absorción oral	0,7387	0,1445	3,7764
A11C	Vitaminas a y d, incluyendo combinaciones	0,6079	0,0993	3,7197
A11D	Vitamina b1 y combinaciones con b6 y b12	0,8893	0,0552	14,3193
A11D1	Vitamina b1 y combinaciones con b6 y b12	0,8893	0,0552	14,3193
A11D1B	Asociación de b1, b6 y b12	0,8893	0,0552	14,3193
A12	Suplementos minerales, excluido hierro	0,68	0,3478	1,3297
B01A	Anticoagulantes	0,6211	0,2871	1,3437
B01A1A	Anticoagulantes orales	0,6211	0,2871	1,3437
B01B	Inhibidores de la agregación plaquetaria	0,7237	0,377	1,3892
B01B1A	Inhibidores de la agregación plaquetaria	0,7237	0,377	1,3892
B04	Hipolipemiantes	0,9565	0,5704	1,604
B04A	Hipolipemiantes	0,9565	0,5704	1,604
B04A1A	Hipolipemiantes	0,9565	0,5704	1,604
C01A	Cardiotónicos	0,6718	0,3637	1,2409
C01A1A	Cardiotónicos digitálicos	0,6718	0,3637	1,2409
C01B	Antiarrítmicos	0,6182	0,1927	1,9828

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
C01B1A	Antiarrítmicos	0,6182	0,1927	1,9828
C01D	Antianginosos	0,8618	0,596	1,246
C01D1A	Vasodilatadores coronarios	0,6248	0,1941	2,0108
C01D2A	Antagonistas del calcio	0,954	0,6388	1,4247
C01D3B	Nitratos con vasodilatadores coronarios u otros	0,6034	0,1584	2,2991
C02	Antihipertensivos	0,8963	0,6167	1,3027
C02B	Hipotensores, incluyendo asoc no diuréticas	0,879	0,596	1,2964
C02B4	Inhibidores del sistema renina-angiotensina	0,8923	0,5909	1,3475
C02B4A	Inhibidores de la angiotensina-convertasa	0,8735	0,5776	1,3209
C02B5A	Alfabloqueantes	0,7322	0,2773	1,9331
C02C	Asociaciones de hipotensores	0,6799	0,2474	1,8686
C02C2A	Asociaciones de hipotensores y diuréticos	0,5644	0,1801	1,7682
C03A	Tiazidas y combinaciones	0,8978	0,5006	1,6103
C03A1	Tiazidas y combinaciones	0,8978	0,5006	1,6103
C03A1A	Tiazidas	0,945	0,4012	2,2258
C03A1B	diuréticos potentes con ahorradores de potasio	0,8048	0,3767	1,7195
C05A	Antivaricosos y antihemorroidales	0,4728	0,0848	2,6348
C05A1A	Antihemorroidales tópicos con corticoides	0,4519	0,0397	5,1403
C05B	Antivaricosos tópicos	0,3021	0,0307	2,9708
C05B1A	Antivaricosos tópicos	0,3021	0,0307	2,9708
C05C	Antivaricosos sistémicos	0,6225	0,2317	1,6722
C05C1A	Antivaricosos y vasoprotectores sistémicos	0,6225	0,2317	1,6722
C07A1A	Betabloqueantes cardioselectivos solos	0,5828	0,2212	1,5355
C07A1B	Betabloqueantes no cardioselectivos solos	0,3967	0,1039	1,5155
D	Terapia dermatológica	0,7088	0,1163	4,3204
D07	Corticoides tópicos	0,3588	0,0368	3,5023
G03A1A	Anticonceptivos hormonales	0,4267	0,132	1,3787
G03C	Estrógenos y combinaciones	0,4393	0,0451	4,2761
G03C1A	Estrógenos y afines	0,4393	0,0451	4,2761
G04B2A	Medicamentos contra cálculos renales	0,8998	0,0556	14,5613
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	0,7866	0,4738	1,3061
M01A	antirreumáticos no esteroídicos	0,7866	0,4738	1,3061
M01A1	Antiinflamatorios no esteroídicos	0,7866	0,4738	1,3061
M03	Miorrelajantes	0,2088	0,023	1,8934
M03B	Otros miorrelajantes sistémicos	0,2088	0,023	1,8934

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
M03B1	Miorrelajantes acción central, antiespasmódicos	0,2088	0,023	1,8934
M03B1A	Miorrelajantes de acción central solos	0,457	0,0401	5,2059
N02B1B	Paracetamol y derivados	0,7697	0,4817	1,2299
N02B2A	Asociaciones de salicilatos y paracetamol	0,4786	0,0429	5,3403
N02B2C	Otras asociaciones de analgésicos	0,2022	0,024	1,707
N03	Antiepilépticos	0,6235	0,2001	1,9433
N03A	Antiepilépticos	0,6235	0,2001	1,9433
N03A1A	Antiepilépticos	0,6235	0,2001	1,9433
N04	Antiparkinsonianos	0,4184	0,0802	2,1825
N04A	Antiparkinsonianos	0,4184	0,0802	2,1825
N04A2	Antiparkinsonianos no anticolinérgicos	0,2036	0,024	1,7311
N04A2A	Antiparkinsonianos dopaminérgicos: levodopa	0,3578	0,0368	3,4795
N06	Psicoanalépticos excluyendo antiobesidad	0,6863	0,3736	1,2607
N06A1A	Antidepresivos tricíclicos y afines	0,2687	0,0564	1,2811
N06A3A	Antidepresivos inhibidores recaptación 5HT	0,7678	0,317	1,8598
N06E	Tónicos del sistema nervioso central	0,7095	0,0436	11,534
N06E1A	Tónicos del sistema nervioso central	0,7095	0,0436	11,534
R03A2A	Broncodilatadores adrenérgicos vía sistémica	0,5277	0,0469	5,9315
R05A	Asociaciones antigripales sin antiinfecciosos	0,919	0,054	15,6455
R05A1A	Asociaciones antigripales con analgésicos	0,919	0,054	15,6455
V	Varios	0,7522	0,257	2,2015
V01	Alergenos	0,839	0,0521	13,5058
V01A	Alergenos	0,839	0,0521	13,5058
V01A1A	Alergenos	0,839	0,0521	13,5058
V02	Modificadores inespecíficos de la inmunidad	0,5214	0,0464	5,8545
V02B	Inmunosupresores	0,5214	0,0464	5,8545
V02B1B	Inmunosupresores	0,5214	0,0464	5,8545

Tabla 169. Aumento de riesgo no significativo (límite inferior del IC95% menor a 0.85)

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
A02	Antiácidos, antiflatulentos, antiulcerosos	1,2112	0,8308	1,7658
A02A	Antiácidos, antiflatulentos	1,2673	0,7451	2,1557
A02A1	Antiácidos solos	1,1935	0,6821	2,0882
A02A1A	Antiácidos solos, monocomponentes	1,1427	0,6183	2,1121
A02A1B	Antiácidos solos, combinaciones	1,753	0,637	4,8238
A02A2A	Antiflatulentos solos	1,5385	0,1351	17,5255
A02A6A	Otras combinaciones de antiácidos	3,1997	0,3539	28,9295
A02B	Antiulcerosos	1,4053	0,8561	2,3067
A02B1A	Antihistamínicos h2	1,4062	0,7919	2,4971
A02B3A	Inhibidores de la bomba de potasio-H ⁺	1,3327	0,5863	3,0291
A03	antiespasmódicos	1,2802	0,3387	4,8389
A03A	antiespasmódicos y anticolinérgicos	1,0318	0,2541	4,1899
A03A1A	antiespasmódicos anticolinérgicos	1,0318	0,2541	4,1899
A06A1A	Laxantes emolientes y lubricantes	1,1488	0,0706	18,6877
A06A2A	Laxantes estimulantes	1,5652	0,7561	3,2403
A06A3A	Laxantes incrementadores del bolo intestinal	1,1446	0,3934	3,33
A06A4A	Laxantes por vía rectal	1,0115	0,4541	2,253
A06A6B	Combinaciones de laxantes	3,1841	0,3269	31,0114
A08	Terapia antiobesidad excluidos dietéticos	2,8016	0,2489	31,5373
A08A	Terapia antiobesidad	2,8016	0,2489	31,5373
A08A1	Terapia antiobesidad	2,8016	0,2489	31,5373
A08A1C	Otros productos antiobesidad	2,8016	0,2489	31,5373
A11	Vitaminas	1,1655	0,425	3,196
A11C2A	Vitaminas D	1,6309	0,1448	18,3698
A12A	Suplementos de calcio	1,0816	0,3841	3,0456
A12A1	Suplemento de calcio, solo o con vitamina D	1,1508	0,3793	3,4913
A12A1A	Suplementos de calcio	1,1508	0,3793	3,4913
A13	Tónicos y reconstituyentes	1,217	0,0752	19,6905
A13A	Tónicos y reconstituyentes	1,217	0,0752	19,6905
B03C	Acido fólico solo	1,0913	0,0667	17,8474
C02C1A	Asociaciones de rauwolfia y diuréticos	1,5038	0,1341	16,8638
C04	Vasodilatadores cerebrales y periféricos	1,5531	0,631	3,8222
C04A	Vasodilatadores cerebrales y periféricos	1,5531	0,631	3,8222

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
C04A1A	Vasodilatadores cerebrales y periféricos	1,5531	0,631	3,8222
D07B	Corticoides tópicos en combinaciones	1,1273	0,0691	18,3931
G03	Hormonas sexuales y estimulantes genitales	1,2068	0,6727	2,1651
G03A	Anticonceptivos hormonales	1,0508	0,5037	2,1921
G03D	Progestágenos y combinaciones	1,3802	0,0848	22,4593
G03D1A	Progestágenos	1,3802	0,0848	22,4593
G03H	Inhib. gonadotropinas y hormonas sexuales	2,8016	0,2489	31,5373
G03H1A	Inhib. gonadotropinas y hormonas sexuales	2,8016	0,2489	31,5373
G04A	antisépticos y antiinfecciosos urinarios	1,0681	0,2615	4,3633
G04A1A	Antiinfecciosos urinarios solos	1,0214	0,2009	5,1935
H02	Corticoides	1,5863	0,7048	3,5707
H02A	Corticoides sistémicos solos	1,5863	0,7048	3,5707
H02A1A	Corticoides	1,9247	0,7085	5,2281
H03A	Hormonas tiroideas	3,2188	0,6403	16,1812
H03A1A	Hormonas tiroideas	3,2188	0,6403	16,1812
J	Terapia antiinfecciosa vía sistémica	1,639	0,7636	3,5181
J01	Antibióticos	2,1672	0,7406	6,342
J01C	Penicilinas de amplio espectro	3,3119	0,6798	16,1355
J01C2A	Penicilinas de espectro frente a Gram.-positivo	2,2662	0,4323	11,8803
J03	Quimioterápicos sistémicos	2,281	0,2049	25,3867
J03B	Otros quimioterápicos	1,1273	0,0696	18,2552
J03B3A	Nitroimidazoles	1,1273	0,0696	18,2552
J04	Antituberculosos, incluyendo estreptomina	1,8902	0,4739	7,5389
J04A	Antituberculosos, incluyendo estreptomina	1,8902	0,4739	7,5389
J04A1A	Antituberculosos solos	1,6487	0,1423	19,0954
L	Terapia antineoplásica	2,4959	0,2522	24,7043
L01	Antineoplásicos	2,4959	0,2522	24,7043
M	Aparato locomotor	1,0916	0,7221	1,6503
M01A1B	antirreumáticos no antiinflamatorios: sales de oro	1,1273	0,0691	18,3931
M04A1A	Medicamentos contra ataques agudos de gota	1,8255	0,164	20,3248
N	Sistema nervioso	1,0516	0,7855	1,408
N02	Analgésicos	1,1836	0,8521	1,644
N02B1C	Pirazolonas	1,7822	0,8012	3,9642
N02B2B	Asociaciones con codeína	1,758	0,5759	5,3666
N02C	Antimigrañosos	1,5104	0,5098	4,4749

Código ATC	Descripción	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
N02C1A	Medicamentos para la fase aguda de la migraña	1,3244	0,4329	4,052
N05	Psicolépticos	1,1281	0,7531	1,6898
N05A1A	Antipsicóticos solos	3,7764	0,7909	18,0313
N05B	Ansiolíticos e hipnóticos	1,1122	0,7341	1,685
N05B1	Ansiolíticos e hipnóticos	1,1495	0,7389	1,7882
N05B1A	Benzodiazepinas de acción larga	1,4107	0,7511	2,6496
N05B1B	Benzodiazepinas de acción corta	1,0155	0,5717	1,8038
N05B1C	Otros ansiolíticos o hipnóticos no barbitúricos	1,0922	0,2163	5,5151
N05B2A	Asociaciones ansiolíticas o hipnóticas	2,4653	0,2202	27,6007
N06C	Combinaciones psicolépticas y psicoanalépticas	1,3103	0,3212	5,3454
N06C1A	Antidepresivos con ansiolíticos y antipsicóticos	1,3103	0,3212	5,3454
P	Antiparasitarios	1,8603	0,165	20,9737
P01	Antiparasitarios	1,8603	0,165	20,9737
P01D	Antimaláricos	1,8603	0,165	20,9737
P01D1A	Antimaláricos	1,8603	0,165	20,9737
R03A	Broncodilatadores y otros antiasmáticos	1,3815	0,8098	2,3566
R03A2B	Teofilina y derivados	1,7482	0,6444	4,743
R05	Antigripales y antitusígenos	2,2665	0,6847	7,5024
R05C	Expectorantes incluyendo balsámicos	4,0827	0,8566	19,4585
R05C2A	Mucolíticos y expectorantes	3,4431	0,7043	16,8331
R06	Antihistamínicos vía sistémica	4,5253	0,4993	41,0102
R06A	Antihistamínicos sistémicos	3,2683	0,3323	32,145
R06A1A	Antihistamínicos vía sistémica solos	3,2683	0,3323	32,145
S	Órganos de los sentidos	2,2459	0,6878	7,3339
S01	Antiinfecciosos oftalmológicos	2,2459	0,6878	7,3339
S01E	Antiglaucoma	6,242	0,7561	51,5308
S01E2A	Mióticos tópicos	3,3232	0,3403	32,4569
S01E2B	Betabloqueantes tópicos	6,242	0,7561	51,5308
S01P	Otros oftalmológicos	1,3597	0,2202	8,396
S01P2A	Otros oftalmológicos tópicos	1,3597	0,2202	8,396