

2. MAGNITUD DEL PROBLEMA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CCR

2.1.1 INCIDENCIA DE CCR

El Cáncer Colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. En la actualidad, constituye la segunda neoplasia tanto en varones como en mujeres, tras el cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. Cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de muerte por cáncer (1).

Existe una variabilidad importante entre países en términos de incidencia de CCR; las tasas más elevadas se observan en países más desarrollados (Europa, EE.UU, Oceanía) y las más bajas en países africanos e India. (Tabla 1) (Tabla 2)

Las tasas de incidencia observadas en España se sitúan en niveles medios si bien en los últimos años se ha detectado una tendencia al aumento. A nivel regional también se ha apreciado cierto nivel de variabilidad en la tasa de incidencia de CCR.(3) Al igual que en EEUU y otros países europeos, el CCR en la Región de Murcia es el segundo en frecuencia en hombres y en mujeres. La tasa de 25,9/100000 habitantes observada en el periodo 1983-84 se ha incrementado hasta 49,4/100000 en el periodo 1994-1996, lo que representa un aumento cercano al 50 %.

TABLA 1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CCR A NIVEL MUNDIAL (HOMBRES)

País/Región	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa bruta	TAE(W)	Muertes	Tasa bruta	TAE(W)	1-año	5-años
Mundo	550465	17.6	20.1	278446	8.9	10.2	423416	1515221
Países desarrollados	353390	60.8	40.0	159914	27.5	17.7	290177	1072683
Países en vías de desarrollo	196037	7.7	10.2	118025	4.6	6.2	133239	442538
África Oriental	4019	3.1	6.1	3723	2.9	5.6	2928	673

Fuente: IARC, Globocan 2002. TAE(W): Tasa ajustada por edad

TABLA 2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CCR A NIVEL MUNDIAL (MUJERES)

País/Región	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa bruta	TAE(W)	Muertes	Tasa bruta	TAE(W)	1-año	5-años
Mundo	472687	15.4	14.6	250532	8.1	7.6	362911	1315195
Países desarrollados	312341	50.9	26.6	153980	25.1	12.3	252367	946179
Países en vías de desarrollo	159664	6.5	7.7	96184	3.9	4.7	110544	369016
África Oriental	2997	2.3	4.1	2761	2.1	3.8	2159	5023

Fuente: IARC, Globocan 2002. TAE(W): Tasa ajustada por edad

Se estima que en los próximos años el aumento en la incidencia de CCR continúe su trayectoria ascendente, lo cual hace necesario el establecimiento de medidas preventivas a nivel institucional que traten de controlar el problema emergente que supone el importante aumento de este tipo de patología a nivel poblacional.

Las altas incidencias observadas en el mundo occidental se deben por un lado a factores ambientales y por otro, al progresivo envejecimiento poblacional propio de estas sociedades. Los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones emigrantes de entornos de baja incidencia a otros de alta incidencia revelan que las tasas de incidencia en estos sujetos se iguala rápidamente a las de la población autóctona (17). Este hecho deja abierta la hipótesis del gran papel que los factores exógenos juegan en la patogenia del CCR (fig 1).

Otros hecho que debe ser señalado es la diferente tasa de incidencia observada entre hombres y mujeres; en todas las series poblacionales y registros de casos se observa una diferencia significativa a favor del género masculino (2)(3). A este efecto se han formulado diversas hipótesis que tratan de explicar las diferencias observadas (3). En el análisis por edad, se observa que más del 90 % de los casos de cáncer se produce por encima de los 50 años de edad; este hecho explica que el punto de corte para incluir a pacientes en programa de cribado se sitúe en el entorno de esta edad (18).

Como se ha comentado anteriormente la tendencia de la incidencia de CCR es ascendente a nivel mundial. Este hecho es más acusado cuando nos referimos a poblaciones de economías emergentes y de áreas urbanas de países en vías de desarrollo. Un dato interesante a reseñar es la evolución diferente observada en EE.UU, a partir de los años 80 se ha detectado una paulatina disminución en las tasas de incidencia, que se cree producida por los cambios dietéticos inducidos durante este periodo de tiempo en la población (raza blanca), así como el hecho revelador de que la población de este país presenta los niveles más altos a nivel mundial de implantación de programas de cribado (19).

El estudio de la variación de las tasas de incidencia de este tipo de cáncer permite la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos al permitir la formulación de hipótesis sobre las diferencias observadas en grupos poblacionales diferentes.

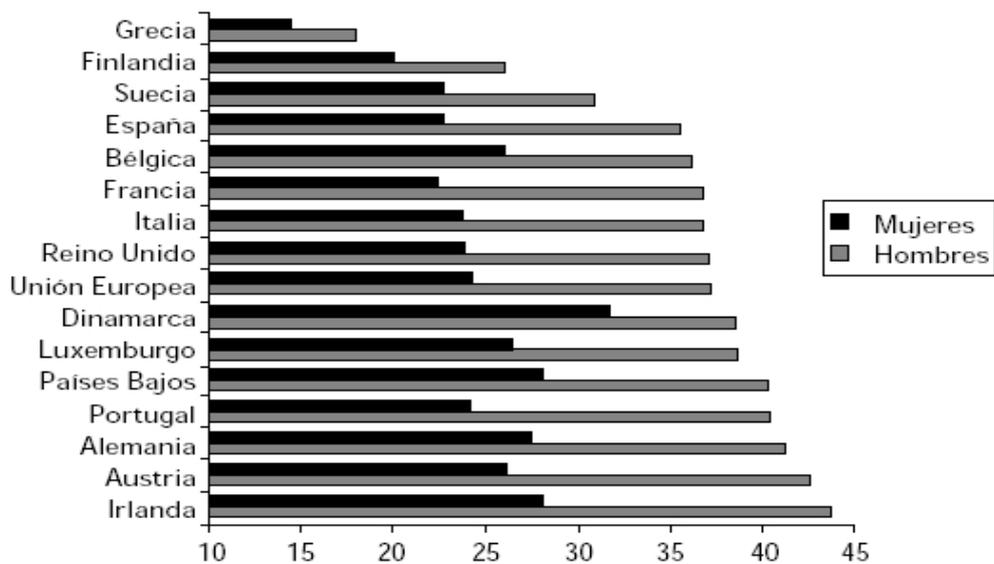


Fig1. Tasas de incidencia de CCR en países europeos.(1997).Adaptado de IARC EUCAN,1997

2.1.2 PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA DEL CCR

El pronóstico de cualquier enfermedad neoplásica viene definido por la tasa de supervivencia a los 5 años. Este indicador resume todos los factores que definen el pronóstico de un paciente con CCR. En el CCR los principales factores a tener en cuenta son:

- **Grado de diferenciación celular.**

Habitualmente se sigue la clasificación de Broders para medir el diferente grado de diferenciación histológica (20). Esta clasificación se basa en que cuanto más diferenciado es un tumor menor es la velocidad de crecimiento e invasión de tejidos adyacentes, y por tanto mejor el pronóstico

- **Clasificación en estadios**

Existen varias clasificaciones que vienen definidas principalmente por el nivel de infiltración, la afectación ganglionar y la existencia de metástasis a distancia. No existe en la actualidad la “estadificación perfecta” pero los dos diferentes sistemas de clasificación que se siguen en la actualidad permiten establecer con un alto nivel de confianza el pronóstico del paciente. Los dos sistemas utilizados en la actualidad son: la clasificación de Dukes y el sistema TNM (Tabla 3).

ESTADIO	TNM	SUPERV. 5 AÑOS	DUKES
0	<i>T1N0M0</i>	100 %	A
	<i>T1N0M0</i>	100 %	A
I	<i>T2N0M0</i>	85%	A
	<i>T3N0M0</i>	70 %	B
II	<i>T4N0M0</i>	30%	B
	CUALQUIER T N1-2M0	60%	C
III	CUALQUIER T N3 M0	30%	C
	CUALQUIERT		
IV	CUALQUIERN	3%	D
	M1		

Tabla 3. Clasificación pronóstica del CCR. Estadios y TNM

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto) (21). La supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la

supervivencia a 5 años es del 95 al 100%, del 70 al 85%, del 50 al 70% y del 5 al 15% respectivamente (22).

Existen otros factores además de los mencionados que influyen en el pronóstico de la enfermedad. La identificación de estos factores ha sido posible gracias a las conclusiones obtenidas del análisis de datos de los diferentes sistemas de registros de casos de cáncer existentes en la actualidad (2).

2.1.3 MORTALIDAD

A nivel mundial se estimaron, para el año 2000, alrededor de 10,1 millones de nuevos casos de cáncer; en España en el año 2000 se produjeron 5.951 muertes por CCR en varones y 5.001 en mujeres, lo que representa un 11% de las defunciones por cáncer en varones y un 15% en mujeres, y unas tasas brutas de mortalidad por cáncer de colon y recto de 24,50 y 8,93 por 100.000, respectivamente, en varones y 19,97 y 5,72 por 100.000, respectivamente, en mujeres (1)(Fig 2).

La mortalidad de CCR en España es sustancialmente menor que la del norte de los países de Europa, siendo la variabilidad provincial en España muy baja. En la Región de Murcia, el CCR causó el 2,3 % de las defunciones del año 2000 y el 12,6% de las defunciones por cáncer.

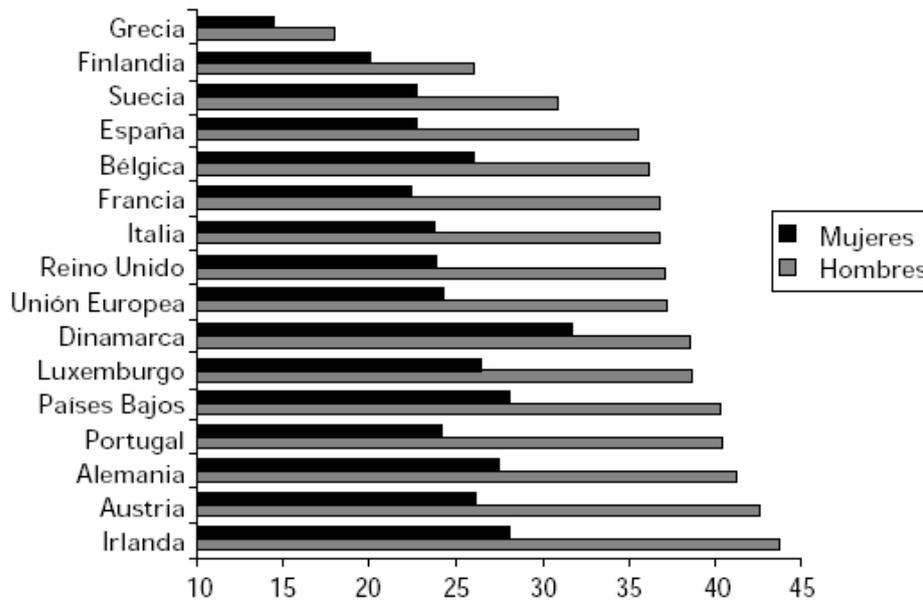


Fig 2. Tasas de mortalidad de CCR ajustadas por edad a la población mundial. Europa 1997. Adaptado de IARC-EUCAN 1997

2.2 ETIOPATOGENIA

2.2.1. CARCINOGENESIS

La Carcinogénesis del CCR es habitualmente un proceso de larga evolución en el que se pueden reconocer varias fases de desarrollo. Desde un punto de vista esquemático el modelo básico de carcinogénesis se podría resumir de la siguiente manera; un sustrato genético añadido a una serie de factores exógenos inducen la aparición de alteraciones en el epitelio tras fenómenos reparativos repetidos en la mucosa intestinal que desembocan en primer lugar en la aparición de células displásicas cuyo resultado evolutivo final será el cáncer (Fig 3).

Así pues, el pólipo adenomatoso constituye la lesión precursora de CCR. Esta hipótesis fue formulada ya hace más de 30 años (23), y a lo largo de estas décadas se han ido estableciendo evidencias que avalan la viabilidad de la misma. A finales de los años 80 en el campo de la biología molecular se fueron reconociendo secuencias de genes, como la mutación del gen APC, directamente relacionadas con el crecimiento de los adenomas, en la década siguiente se han ido identificando un importante número de mutaciones génicas directamente relacionadas con la carcinogénesis colorectal (24)(25).

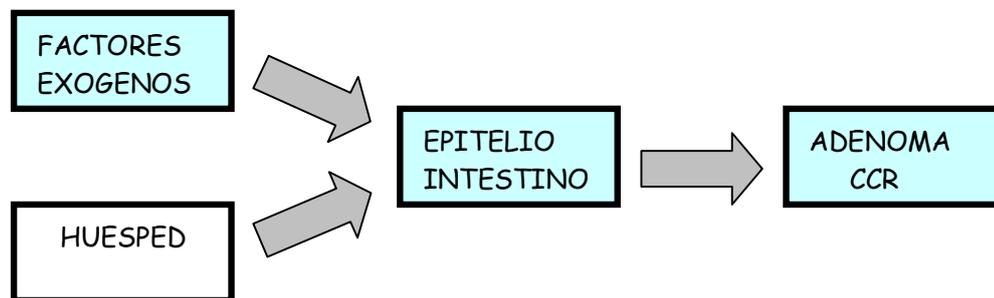


Fig 3. Esquema de la etiopatogenia del CCR

Existen diversos estudios observacionales que aportan de manera indirecta evidencia clínica suficiente para considerar la hipótesis de la secuencia adenoma-cáncer como válida. En el “*National Polyp Study*” se realizó colonoscopia y exéresis de pólipos en un grupo de pacientes que tras seguimiento de 6 años se demostró una reducción en la incidencia de CCR de un 80 % (26). En el estudio de Minnesota, la

detección de pacientes con adenoma mediante la detección de sangre oculta en heces(SOH) y su posterior exéresis consiguió reducir la incidencia de CCR de manera significativa durante los años siguientes a la intervención.(27)

Todas estas evidencias anteriormente mencionadas refutan la hipótesis de la secuencia adenoma-cancer. No todos los adenomas desarrollan un cáncer, se han comunicado tasas de progresión de un 15-20 % y en adenomas con tamaño superior a 1cm, que son los que, en principio presentan un potencial carcinogénico superior (26).

Desde un punto de vista esquemático las alteraciones genéticas que tienen lugar en la génesis del CCR afectan a tres grupos de genes:

- **Genes reparadores de ADN:** Sintetizan proteínas cuya función es reparar los daños producidos en el ADN. Genes pertenecientes a esta familia son: MSH-2, MLH-1, MSH-6 MSH-3.
- **Genes supresores.** Su función es inhibir la proliferación celular. Su herencia es de carácter recesivo.
- **Oncogenes:** Están implicados en la síntesis de proteínas que regulan la proliferación celular. El oncogen K-ras está implicado en un 40 % de los CCR.

La inducción del CCR se produce a través de dos vías moleculares; la vía supresora y la vía mutadora.

- **La vía supresora** va asociada a inestabilidad cromosómica inducida por las mutaciones génicas que activan oncogenes o bloquean genes supresores. Esta vía es mayoritaria en la génesis del CCR (85%). Esta es la forma de desarrollo de la mayor parte de los CCR esporádicos así como los de fenotipo polipoideo y los asociados a Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)
- **La vía mutadora** se asocia a inestabilidad de microsatélites, siendo el prototipo de CCR el asociado al Sd. de Lynch así como un 15% del CCR esporádico. Presentan un pronóstico más favorable que los anteriores y suelen ser de localización proximal.

2.2.2 SINDROMES HEREDITARIOS

La mayoría de los tumores son esporádicos, mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea PAF (menos del 1%) o Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposico (CCHNP) (2-5%). Sin embargo, se estima que en un 15-20% adicional de casos puede existir un componente hereditario asociado todavía no bien establecido (28). En el resto de los casos son factores de susceptibilidad individual tales como: edad, ambientales (dieta, exposición) los que explican el desarrollo de CCR (Fig 4).

Dentro de las formas hereditarias existe un porcentaje muy elevado, en torno al 75 %, que corresponden a casos de CCR en los que no se ha evidenciado una mutación genética clara y por tanto no se pueden definir de manera sindrómica, si bien presentan una probabilidad de herencia de CCR mucho más alta que la población general. En los próximos años es previsible que una parte de estos CCR puedan progresivamente ir definiendo su patrón y por tanto permitir establecer una actitud diagnóstica y de seguimiento en estas familias (Tabla 4).

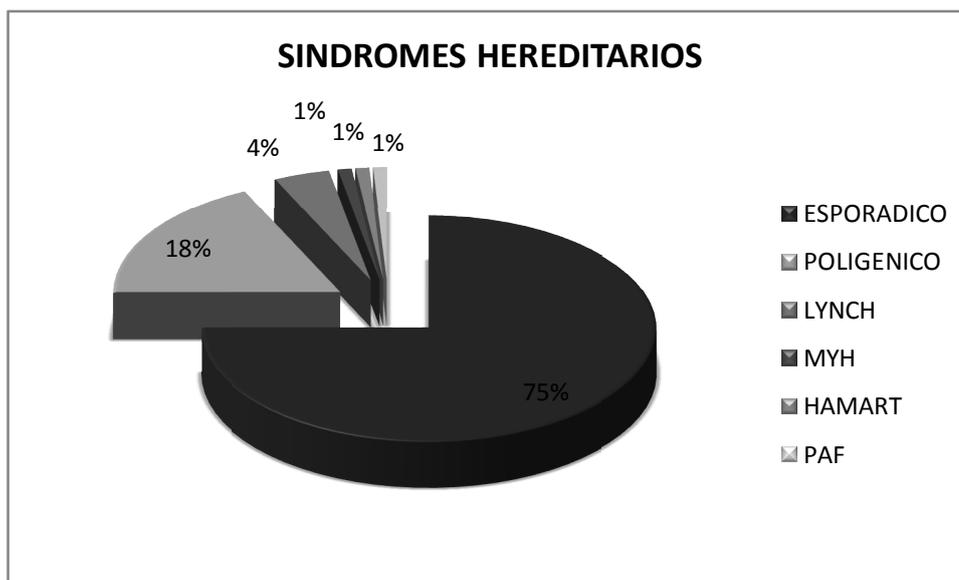


Fig 4. Clasificación de CCR genético según frecuencia.

Desde un punto de vista práctico los síndromes hereditarios de CCR conocidos hasta la fecha se dividen en base a su fenotipo:

- **CCR HEREDITARIO ASOCIADO A POLIPOSIS**

- 1) *Poliposis Adenomatosa Familiar(PAF)*

La PAF presenta una herencia autosómico dominante. Se produce por una mutación en el gen APC que se localiza en el cromosoma 5q. El fenotipo característico lo constituye la presencia de cientos o miles de polipos intestinales y avance inevitable de éstos hasta un cáncer de colon. La aparición de pólipos se sitúa en la adolescencia con una edad media de desarrollo de CCR a los 38 años (29). Existe una forma atenuada que se manifiesta por aparición de un menor número de pólipos y a edades más tardías.

- 2) *Síndrome de Gardner*

Se caracteriza por poliposis de colon y tumoraciones extraintestinales benignas (osteomas y quistes dermoides, entre otros...). Tanto este síndrome como la PAF son variables de una misma enfermedad, presentando la misma alteración cromosómica.

- 3) *Síndrome de Peutz-Jeghers*

Este Síndrome es un trastorno autosómico dominante que se

caracteriza por una hamartomatosis intestinal y manchas mucocutáneas de melanina. A diferencia de los comentados anteriormente aún no ha sido posible identificar un locus genético

4) *Poliposis Familiar Juvenil.*

Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en colon en un número de 5 a 10. A pesar de la naturaleza hamartomatosa de los pólipos se han comunicado incidencias de CCR en esta entidad de entorno a un 15%

5) *Poliposis asociada a MYH*

Existe una entidad con herencia autosómica recesiva que predispone a la aparición de poliposis adenomatosa colónica múltiple y CCR. El gen responsable es el homólogo humano de mutY de E. coli (MYH), un gen reparador-excisor de bases (30). Las mutaciones germinales en MYH predisponen a la aparición de un fenotipo recesivo de adenomas múltiples y poliposis adenomatosa familiar clásica que podría suponer una causa de predisposición tan frecuente al CCR como la que supone la propia poliposis adenomatosa familiar por mutaciones en APC.

- **CCR NO ASOCIADO A POLIPOSIS (CCHNP)**

Esta entidad constituye la forma más frecuente de CCR hereditario con caracteres sindrómicos definidos. Se caracteriza por la aparición temprana de CCR, además de otros cánceres extracolónicos. La herencia es autosómica dominante, con penetrancia variable y se produce por la mutación germinal de genes reparadores, principalmente MLH1 y MSH2, aunque también existen otras mutaciones definidas pero más infrecuentes: MSH6 y PMS2.

SINDROME	GEN	LOCUS
Adenoma y carcinoma colorrectal múltiple (MAP)	<i>MYH</i>	1p34.3-1p32.1
Carcinoma colorrectal hereditario y agenesia dental	<i>AXIN2</i>	17q24
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC)	<i>MSH2</i>	2p21-22
	<i>MLH1</i>	3p21
	<i>PMS1</i>	2q31-q33
	<i>PMS2</i>	7p22
	<i>MSH6</i>	2p16
	<i>TGF-β RII</i>	3p22
	<i>MSH5</i>	6p22-21
	<i>CDHI</i>	16q22.1
	<i>EXO1</i>	1q42-43
	<i>MLH3</i>	14q24.3
Desmóide hereditario	<i>APC</i>	5q21-q22
	<i>SDHB</i>	1p36.1-p35
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	5q21-q22
	<i>MYH</i>	1p34.3-1p32.1
	<i>AXIN2</i>	17q24
Poliposis juvenil	<i>MADH4</i>	18q21.1
	<i>BMPRIA</i>	10q22.23
Síndrome de predisposición al cáncer de mama y de colon	<i>CHEK2</i>	22q12.1
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvacalba	<i>PTEN</i>	10q23.3
Síndrome de Cowden (hamartomatosis múltiple)	<i>PTEN</i>	10q23.3
Síndrome de Gardner	<i>APC</i>	5q21-q22
Síndrome de Gorlin (o del basaltoma nevoide)	<i>PTCH</i>	9q22.3
Síndrome de Muir-Torre	<i>MSH2</i>	2p21-22
	<i>MLH1</i>	3p21
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	19p13.3
Síndrome de Turcot	<i>PMS2</i>	7p22
	<i>MLH1</i>	3p21

Tabla 4. Sd hereditarios con incremento de CCR. Adaptado de: Alonso A. An. Sist. Sanit. Navar. 2006

El desarrollo del CCR es un proceso enormemente complejo en el que intervienen un gran número de alteraciones genéticas. Una buena parte del conocimiento obtenido hasta ahora procede del estudio de los mecanismos de acción en los síndromes de cáncer hereditario. Tal es el caso de las mutaciones identificadas en el gen APC, responsable de la poliposis adenomatosa familiar, las cuales condicionan su papel preponderante como primer paso genético en la producción del adenoma. Del mismo modo, la alteración de los genes reparadores de los errores de la replicación determina la aparición del CCHNP, a través de una ruta que media una inestabilidad genética que alcanza a genes críticos en el control del crecimiento y proliferación celular, y que está relacionada con la inestabilidad de los microsatélites, vista también en el 15% de los tumores esporádicos.

Además de estas dos grandes vías, ya comentadas, que clásicamente conducen al CCR, progresivamente se revela un mapa más complejo en el que aparecen también puntos de entrada alternativos, como el que suponen las mutaciones en el gen MYH, variantes mixtas, como la que implica a las mutaciones en MSH6, o rutas paralelas, como la apuntada por los nuevos síndromes de *“la vía serrada”*. Para acabar de completar este complicado escenario, está empezando a vislumbrarse el verdadero alcance patogénico de algunos de los alelos de baja penetrancia que influyen en el desarrollo del CCR como enfermedad poligénica. Puede esperarse pues, que con todos estos conocimientos, y los muchos que a buen seguro se sucederán, la mejor

comprensión de las alteraciones genéticas del CCR permitirá próximamente recomendar medidas terapéuticas y de seguimiento ajustadas al perfil molecular de cada caso y agrupación familiar.(29)

2.2.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EIIC)

La EIIC presenta unas tasas de incidencia crecientes en las últimas décadas, ya desde hace muchos años se había comunicado la asociación entre EIIC y CCR. Los dos grandes grupos de enfermedades que se engloban bajo el termino de EIIC presentan características sensiblemente diferentes.

1.Colitis Ulcerosa.

El riesgo de padecer CCR es mayor cuanto mayor es la extensión de la enfermedad (pancolitis) y el tiempo de duración de la misma (10 años). Así tenemos que, la probabilidad acumulada a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico es del 2,8,18% respectivamente. Asimismo también existe un mayor riesgo de CCR en aquellos pacientes que asocian Colangitis Esclerosante Primaria.. En aquellos pacientes con extensión limitada a recto, no existe aumento de riesgo; en aquellos pacientes con Colitis izquierda el riesgo es inferior al observado en Pancolitis (31).

2.Enfermedad de Crohn.

Existe evidencia de un aumento en la incidencia de CCR en este tipo de enfermedad si bien el riesgo es significativamente inferior al observado en CU de gran extensión y con más de 10 años de evolución.(32)

2.2.4 DIETA

Las primeras evidencias sobre el efecto de la dieta en el desarrollo del CCR derivan de la observación de importantes diferencias en la incidencia de esta neoplasia en las diversas áreas geográficas (aumento en los países occidentales y en relación con el desarrollo económico), así como de la adquisición de un riesgo similar al de las sociedades de acogida por parte de inmigrantes de zonas de origen con baja incidencia. Sin embargo, a pesar de la constatación de estos hechos desde hace décadas, aún no ha sido posible determinar de manera precisa qué alimentos o nutrientes son los principales responsables de ello.

2.2.4.1. Macronutrientes

La ingesta excesiva de diferentes macronutrientes pueden contribuir a un incremento del riesgo de CCR. No obstante, los estudios sobre la influencia de su

ingesta en la patogenia del CCR, presentan limitaciones, dado que es difícil aislar sus componentes. Además, se desconoce si el tipo de alimento contribuye de manera independiente al riesgo de CCR o si éste guarda relación con la ingesta excesiva de los diversos macronutrientes presentes en la dieta (33).

- **Grasas**

La mayoría de estudios observacionales no muestran que el contenido total de grasas incremente el riesgo de CCR, aunque algunos tipos de grasa específicos podrían estar asociados a un mayor riesgo. La ingesta de grasa incrementa la concentración de insulina y diversos estudios han correlacionado la hiperinsulinemia con un aumento del riesgo de CCR (34).

- **Carne**

Las diferentes revisiones disponibles muestran que la ingesta total de carne no se asocia a un mayor riesgo de CCR, pero sí el consumo de carne roja (ternera, cerdo, cordero, etc.) y de carne procesada (embutidos, salchichas, etc.) (27)(35)(36). La relación entre consumo y riesgo es mayor para la carne procesada que para la carne roja (36). El mecanismo por el cual una dieta rica en proteínas puede aumentar el

riesgo de CCR aún no ha sido suficientemente aclarado. A este efecto se han postulado diversas hipótesis tales como, la acción de los mutágenos producidos durante la cocción de productos proteicos animales o bien la aparición de sustancias citolíticas originadas por la transformación de las hemoporfirinas cárnicas llevada a cabo por las bacterias del colon (27).

- **Fibra**

La primera vez que se formula la hipótesis sobre el papel que la fibra dietética puede tener sobre la patogenia del CCR se sitúa ya, hace más de tres décadas. Esta observación se basó en las incidencias mucho más bajas de CCR observadas en negros africanos consumidores de altos niveles de fibra en su dieta (37). Desde entonces el papel que la fibra, vegetales y frutas tiene en la patogenia del CCR aún no ha sido suficientemente aclarado. Los estudios observacionales muestran una relación inversa entre su consumo y la aparición de este tipo de cáncer. Los estudios prospectivos no confirman este hecho (38).

No existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúen si la dieta rica en fibra previene el desarrollo del CCR, aunque sí se han realizado diversos ECA que evalúen el efecto de los suplementos de fibra y la dieta rica en fibra en relación con la recurrencia de adenomas colorrectales . Los resultados combinados de estos ECA no

muestran que la dieta rica en fibra reduzca la recurrencia de adenomas colorrectales. Existen no obstante, estudios que muestran un cierto grado de reducción de incidencia de CCR en pacientes con dieta rica en fibra, que presentan adenomas rectales (39).

- **Lácteos**

Resultados de una reciente revisión sistemática indican que los estudios de casos y controles no muestran un efecto protector de la leche y otros productos lácteos en relación con el riesgo de CCR, mientras que este efecto sí se ha observado en los pocos estudios de cohortes disponibles (40)

2.2.5 ACTIVIDAD FISICA Y OBESIDAD

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal. El nivel de actividad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados a una mayor reducción del riesgo. (41)

Tanto los estudios de casos y controles como los de cohortes han mostrado una

asociación entre el contenido de grasa corporal y el riesgo de CCR. Esta asociación es menos evidente en el cáncer de recto que en el de colon. Así mismo, los estudios epidemiológicos muestran que la reducción del peso tiene un efecto beneficioso en la prevención de esta neoplasia. Evidencias más recientes sugieren que la obesidad central (acumulación de grasa en el abdomen) incrementa el riesgo de CCR con independencia del índice de masa corporal. La consistencia de resultados entre obesidad, obesidad central e inactividad física y el riesgo de CCR apoya la hipótesis de que la resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia asociada, constituye un factor de riesgo de base.

2.2.6 ALCOHOL

Un metaanálisis muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR (42). Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 25 g/día muestra un riesgo de 1,08 (IC del 95%: 1,06-1,10) y una ingesta de 100 g/día de 1,38 (IC del 95%: 1,29-1,49). La consideración del hábito tabáquico como covariante no reduce el efecto observado. Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confusores (dieta, sexo).

2.2.7 TABACO

Las diferentes revisiones disponibles (43)(44) muestran que los estudios realizados con anterioridad a la década de 1970 no encontraron asociación entre tabaco y CCR. Sin embargo, el seguimiento de algunos de estos estudios a más largo plazo (30 y 40 años) muestran un aumento del riesgo de CCR. Esta asociación guarda relación con el número de cigarrillos, tiempo de exposición al tabaco, intensidad y edad en que se empezó a fumar. Los diferentes factores confusores estudiados (actividad física, alcohol, dieta) no reducen el efecto observado. Este riesgo podría ser más elevado para el cáncer de recto que para el de colon.

2.2.8 TRATAMIENTO HORMONAL POSTMENOPAUSICO

Diversos metaanálisis de estudios observacionales muestran una asociación inversa entre el tratamiento hormonal postmenopáusico y el riesgo de CCR (45). Sin embargo, ECA recientes que evalúan la incidencia de cáncer como variable secundaria muestran resultados inconsistentes. El *Women Health Initiative* (WHI) muestra un efecto protector (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92) que no alcanza la significación estadística tras el ajuste (RR: 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24). Asimismo, los resultados del Heart and Estrogen/progestin