



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

FACTORES ASOCIADOS A LA ONCOGÉNESIS DEL
CÁNCER COLORRECTAL. REVISIÓN
SISTEMÁTICA

ASSOCIATED FACTORS TO ONCOGENESIS OF
COLORRECTAL CANCER. SYSTEMATIC REVIEW

Autor

DANIEL MARTÍNEZ LABORDA

Director/es

YOLANDA MARTÍNEZ SANTOS

Facultad de Ciencias de la Salud
Curso académico 2023-2024

Índice

ACRÓNIMOS	0
1- RESUMEN	1
1.1- ABSTRACT	2
2- INTRODUCCIÓN	3
2.1- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	6
3- OBJETIVOS	6
3.1- Objetivo principal:	6
3.2- Objetivos específicos:	6
4- METODOLOGÍA	7
4.1. Estrategia de búsqueda	7
4.2. Criterios de elegibilidad.	7
4.3. Estrategias de búsqueda	8
5- RESULTADOS.....	9
5.1. Factores de riesgo no modificables.	16
5.2. Factores de riesgo modificables.	16
5.2.1 <i>Dieta</i>	16
5.2.2 <i>Metabolitos lipídicos</i>	17
5.2.3 <i>Estilos de vida</i>	17
6- DISCUSIÓN	18
6.1 LIMITACIONES DEL TRABAJO.....	19
7- CONCLUSIONES	19
8- BIBLIOGRAFIA	20

Índice de Tablas

Tabla 1. Criterios de elegibilidad	7
Tabla 2. Bases de datos utilizadas	8
Tabla 3. Diagrama de flujo.....	9
Tabla 4. Tablas de Resultados	10

ACRÓNIMOS

CCR: Cáncer Colorrectal;

PRISMA: (Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses);

PICO: Población Intervención Comparación Resultados;

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation;

CYP2R1: Citocromo P450 2R1;

SNP: Polimorfismos De Nucleótido Único;

AUC: Área Bajo La Curva ROC.

Ca: Calcio

P: Fósforo

1- RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos más frecuentes de cáncer siendo la tercera causa de muerte producida por neoplasias en el mundo. Se origina cuando las células sanas del revestimiento interno del colon o del recto crecen sin control, formando una masa denominada tumor. Según la OMS, en 2020 hubo más de 1,9 millones de casos nuevos de CCR y se produjeron más de 930 000 muertes en todo el mundo.

OBJETIVOS: El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión sistemática para identificar los factores de riesgo o variables implicadas en la oncogénesis del CCR, para prevenirlo siempre que sea posible, o realizar un diagnóstico precoz.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda de información utilizando las bases de datos Pubmed, Science Direct, Web Of Science y Scielo, siguiendo las directrices PRISMA. Se analizaron mediante los criterios de selección 20 publicaciones de los 5 últimos años. La calidad metodológica de los estudios se analizó con la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

RESULTADOS: Los 20 estudios que cumplieron los criterios de selección mostraron que los factores de riesgo causantes del CCR se pueden dividir en dos grandes grupos: unos no modificables (la genética, el sexo y la edad) y otros en los que sí se puede influir; factores de riesgo modificables (algunos alimentos como el exceso de carne roja, sal y ácidos grasos saturados, o el consumo insuficiente de fibra y vitaminas; los metabolitos lipídicos y el estilo de vida como el sedentarismo, el tabaco y el alcohol).

CONCLUSIONES: Tras la revisión realizada en la literatura se han podido identificar los factores de riesgo causantes de la oncogénesis del CCR. Los hábitos de vida poco saludables, como el sedentarismo, los hábitos tóxicos y la dieta influyen en la aparición de este tipo de cáncer, además de otros factores como la genética, la edad y el sexo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal; oncogénesis; etiología; factores de riesgo; causas.

1.1- ABSTRACT

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer, being the third cause of death by neoplasms in the world. It occurs when healthy cells in the inner lining of colon or rectum grow uncontrollably, forming a mass called tumor. According to the WHO, in 2020 there were more than 1.9 million new cases of CRC and more than 930,000 deaths worldwide.

OBJECTIVES: The main objective of this work was to carry out a systematic review to identify the risk factors or variables involved in the oncogenesis of CRC, to prevent it whenever possible, or to make an early diagnosis.

METHODS: A search information was carried out using Pubmed, Science Direct, Web Of Science and Scielo databases, following PRISMA guidelines. 20 publications from the last 5 years were analyzed using the selection criteria. The methodological quality of the studies was analyzed with the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Assessment) scale.

RESULTS: The 20 studies that met the selection criteria showed that risk factors causing CRC can be divided into two large groups: some that can't be modified (genetics, sex and age) and others that can be influenced; modifiable risk factors (some foods such as excess of red meat, salt and saturated fatty acids, or insufficient consumption of fiber and vitamins; lipid metabolites and lifestyle such as a sedentary lifestyle, tobacco and alcohol).

CONCLUSIONS: After review carried out in the literature, it has been possible to identify the risk factors causing the oncogenesis of CRC. Unhealthy lifestyle habits, such as a sedentary lifestyle, toxic habits and diet, influence the appearance of this type of cancer, in addition to other factors such as genetics, age and sex.

KEYWORDS: Colorectal cancer; oncogenesis; etiology; risk factors; Causes.

2- INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un tipo de cáncer que afecta al colon o al recto. Es uno de los tipos más frecuentes de cáncer siendo la tercera causa de muerte producida por neoplasias en el mundo (Wang, 2020).

El cáncer CCR se origina cuando las células sanas del revestimiento interno del colon o del recto cambian y crecen sin control, y forman una masa denominada tumor. Este crecimiento es denominado inicialmente como pólipo de colon. Existen diferentes tipos de pólipos (tubulares, planos, hiperplásicos, adenomas vellosos, serrados...), algunos de estos pueden evolucionar hasta convertirse en cancerosos con el paso del tiempo, pero no todos los pólipos comportan malignidad. La probabilidad de que un pólipo se vuelva canceroso depende del tipo de pólipo (López-Estupiñán et al., 2021).

La tasa de incidencia de cáncer de colon a nivel mundial varía en función de las distintas áreas geográficas, siendo en Europa de las más elevadas (López-Estupiñán et al., 2021). Según la OMS, en 2020 se estima que hubo más de 1,9 millones de casos nuevos de CCR y se produjeron más de 930 000 muertes en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023).

La gran mayoría de cáncer de colon son adenocarcinoma, existen también tumores carcinoides, del estroma gastrointestinal y linfomas, aunque en menor medida (Zaragoza-Martí y Contreras García, 2020). La prevalencia de adenomas se está aproximadamente en el 20% de la población a los 45 años, pudiendo aumentar hasta más del 50% o al 60% en la población de 85 años. (Sullivan et al., 2022)

Estos datos se basan en estudios endoscópicos de colon, los cuales reflejan tasas de prevalencia de adenomas en aproximadamente un 24% de los casos y de adenomas avanzados de un 4,5%. Además, se estima que la prevalencia aumenta con la edad y son ligeramente superiores en hombres que en mujeres (Sullivan et al., 2022).

La genética y el estilo de vida son uno de los factores de riesgo más importantes en la etiología del CCR. El cáncer de colon no puede prevenirse, no obstante, se puede reducir el riesgo entre el 30% y el 50% cambiando ciertos hábitos en el estilo de vida. (Sullivan et al., 2022).

El CCR tiene una etiología multicausal, en el que influyen tanto factores internos, sobre los que no podemos actuar, entre los que se encuentran mutaciones genéticas, hormonales y condiciones inmunológicas; como factores externos, sobre los que se centra la actuación sanitaria de prevención (Vanegas et al., 2020).

En cuanto a los factores externos relacionados con los estilos de vida, se encuentra el sobrepeso u obesidad, especialmente en el caso de los hombres; el sedentarismo, la alimentación, muy relacionado sobre todo con un alto consumo de carnes rojas o carnes procesadas, así como carnes cocinadas a temperaturas altas que provoca la liberación de químicos que son perjudiciales en este ámbito, mientras que el consumo de frutas y verduras es un factor de protección. También se relaciona con el déficit de ciertas vitaminas, un nivel bajo de vitamina D es un factor riesgo (Rubín-García et al., 2022).

El consumo de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco aumentan el riesgo de presentar CCR. A pesar de que la principal relación del tabaco es con el cáncer de pulmón, también es un factor de riesgo de otros cánceres entre los que se encuentra el CCR, aumentando también su mortalidad. En el caso del alcohol, se recomienda no beber más de 2 cervezas al día en hombres y 1 en mujeres, siendo la mejor prevención evitar cualquier consumo (Rubín-García et al., 2022).

En cuanto a los factores internos, los genéticos son de gran importancia. Enfermedades intestinales de componente autoinmune como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa aumentan el riesgo de desarrollar una lesión cancerosa. Los antecedentes personales de cáncer de colon o pólipos adenomatosos incrementan el riesgo de desarrollar CCR, a pesar de haber resecado el cáncer anterior en su totalidad. De la misma manera, los antecedentes de cáncer de colon en familiares de primer grado y a edad temprana, aumenta el riesgo de sufrir un CCR (Rubín-García et al., 2022).

La edad incrementa el riesgo, siendo más común en pacientes mayores, si bien en la actualidad se encuentra un aumento de la incidencia en gente más joven, probablemente relacionado con el estilo de vida de estas personas (Vanegas et al., 2020).

Los síndromes hereditarios desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de este cáncer. En torno a un 5% de las personas con cáncer presentan mutaciones genéticas que influyen en la aparición de la enfermedad, entre ellas se encuentra el síndrome de Lynch, el

más común, que consiste en un déficit hereditario en el gen MLH1 o el gen MSH6, los cuales se encargan de reparar el ADN dañado. Este síndrome hereditario es causante de en torno al 2% y 4% de los cánceres CCR, y las personas que lo padecen tienen un 50% de probabilidad de desarrollar la enfermedad (Villanueva et al., 2022; Rubín-García et al., 2022). Otro síndrome hereditario es la poliposis adenomatosa familiar. En este caso, está causada por cambios en el gen APC heredado de los padres, siendo causante de en torno el 1% de los cánceres colorrectales. En este síndrome se producen pólipos en el intestino del paciente a una edad temprana, de los cuales alguno de ellos puede acabar desarrollando cáncer (Cobiellas Rodríguez et al., 2022; Rubín-García et al., 2022).

Otras enfermedades como la Diabetes Mellitus (DM) tipo II, entre otras, suponen un mayor riesgo de CCR en gran medida debido a los factores de riesgo que comparten, como la obesidad o el sedentarismo (von Mühlenbrock et al., 2020; Rubín-García et al., 2022).

Sin embargo, en los últimos años, la incidencia de esta enfermedad se ha visto reducida en aquellos países con mayor nivel económico, gracias a los programas de cribado de cáncer de colon, que han demostrado ser muy eficaces en la detección de estos tumores en grado inicial de la enfermedad. Según la Asociación Española contra el Cáncer, estos programas de detección precoz, han conseguido disminuir la mortalidad a corto plazo entre un 30% y un 35% (Fernández Sánchez et al., 2022). El pronóstico del CCR varía en función del nivel o estadio en el que se encuentra en el momento del diagnóstico, de tal forma que la tasa de supervivencia es mayor en los estadios iniciales, en el que el cáncer se encuentra en una fase menos avanzada. Para mejorar la tasa de supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, es fundamental que haya un diagnóstico precoz, un tratamiento adecuado y una atención de seguimiento periódica (López-Estupiñán et al., 2021).

Según la bibliografía disponible, esta disminución de la incidencia del CCR también es debida a los cambios de estilos de vida por unos hábitos más saludables, por una disminución en el consumo de tabaco o una mejora de las dietas consumidas por la población (Sullivan et al., 2022).

2.1- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En cuanto a la justificación de porque se ha realizado este trabajo, se debe a que el cáncer colorrectal es una enfermedad muy prevalente y especialmente con una tasa de mortalidad alta, siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. De esta forma, se realiza este trabajo para conocer un poco mejor las principales causas y factores de riesgo de esta enfermedad, pudiendo así entender la oncogénesis y la importancia de que llevando a cabo una vida sana (mejorando los estilos de vida, mediante una alimentación más saludable comiendo más frutas y verduras y reduciendo el consumo de carne roja, siguiendo un buen hábito de ejercicio físico evitando el sedentarismo y eliminando los hábitos tóxicos) se puede prevenir la aparición de este tipo de cáncer, mejorando su prevalencia y mortalidad.

Además, otra de las razones que me ha llevado a elegir este tema es que tengo familiares especializados en él, lo que me ha hecho interesarme aún más por el tema y decidir realizar un trabajo más extenso acerca del CCR, pudiendo informarme más sobre la última actualización de este cáncer.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo principal:

Realizar una revisión bibliográfica para valorar los factores implicados en la oncogénesis del CCR.

3.2- Objetivos específicos:

- Identificar los principales factores causantes del cáncer colorrectal clasificándolos en modificables o no modificables.
- Describir en que estilos de vida hay que incidir para la prevención del CCR.

4- METODOLOGÍA

4.1. Estrategia de búsqueda

Para la realización de esta revisión sistemática, se siguieron los criterios de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021). La búsqueda de información se llevó a cabo en el periodo de tiempo incluido entre los meses de febrero a abril de 2024. El objetivo de esta revisión responde a la pregunta PICO, que corresponde a la población (P) constituida por pacientes humanos adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal, la intervención (I) hace referencia a las diferentes causas o factores de riesgo que inducen a la oncogénesis de este tipo de cáncer, y los resultados (O) se refieren a los factores genéticos, dieta y estilos de vida que influyen en la aparición del cáncer colorrectal. No se estableció ningún criterio de comparación (C).

4.2. Criterios de elegibilidad.

Los criterios de elegibilidad de los artículos se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión	Criterios Exclusión
Estudios con población adulta humana que valoraran las causas y factores de riesgo del cáncer colorrectal.	Estudios llevados a cabo en animales
Artículos publicados en inglés o español	Artículos que incluyeran población infantil
Artículos con acceso gratuito a texto completo	Artículos sin acceso gratuito a texto completo
Artículos publicados en los últimos 5 años.	Metaanálisis, revisiones, tesis, series de casos, libros, capítulos de libros, editoriales, artículos de opinión.
Ensayos clínicos, estudios observacionales.	

4.3. Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de información se consultaron las bases de datos PubMed, Scielo, Web of Science y Science Direct. En la tabla 2 se describen las estrategias de búsqueda y los resultados iniciales.

Tabla 2. Bases de datos utilizadas

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda	Resultados
PubMed	Colorectal cancer genetic AND diet causes. Filtros: Últimos 5 años, artículos gratis completos. Idioma inglés o español. Humanos. Adultos.	196
Web Of Science	Colorectal cancer AND causes (topic) Filtros: Artículo. Últimos 5 años. Acceso abierto. Category genetic heredity or nutrition dietetics. Países España y USA.	64
ScienceDirect	Colorectal cancer genetic AND diet causes. Filtros. Research articles. Últimos 4 años. Acceso abierto. Subject areas: Biochemistry, genetics and molecular biology.	196
Scielo	Colorectal cancer AND causes. Filtros: últimos 5 años.	22

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos que se han utilizado en la revisión, se ha empleado la herramienta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Este instrumento establece la calidad metodológica según el tipo de estudio teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, la imprecisión, la direccionalidad, la inconsistencia, etc. Observando las variables anteriores, la certeza se clasifica en alta, moderada, baja o muy baja (Balslem et al., 2011).

Tras la elección de los artículos, se elaboró una plantilla de extracción previamente estructurada para la selección de los siguientes datos: autor principal, año, país; base de datos; calidad metodológica; tamaño de la muestra; tipo de estudio; objetivos, factor de riesgo y causa principal.

5- RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda de este trabajo se obtuvieron 478 publicaciones. Tras una primera fase de lectura del título, se seleccionaron 76 artículos. Después de una segunda fase de lectura del resumen, se obtuvieron 42 estudios. A continuación, y tras la lectura completa de los artículos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 20 artículos para elaboración de esta revisión sistemática. (tabla 3). De ellos, un 20% fueron ensayos clínicos y un 80% estudios observacionales. De estos, un 30% eran estudios observacionales prospectivos y un 5% estudios multicéntricos. Las principales características y los resultados de los estudios se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3. Diagrama de flujo

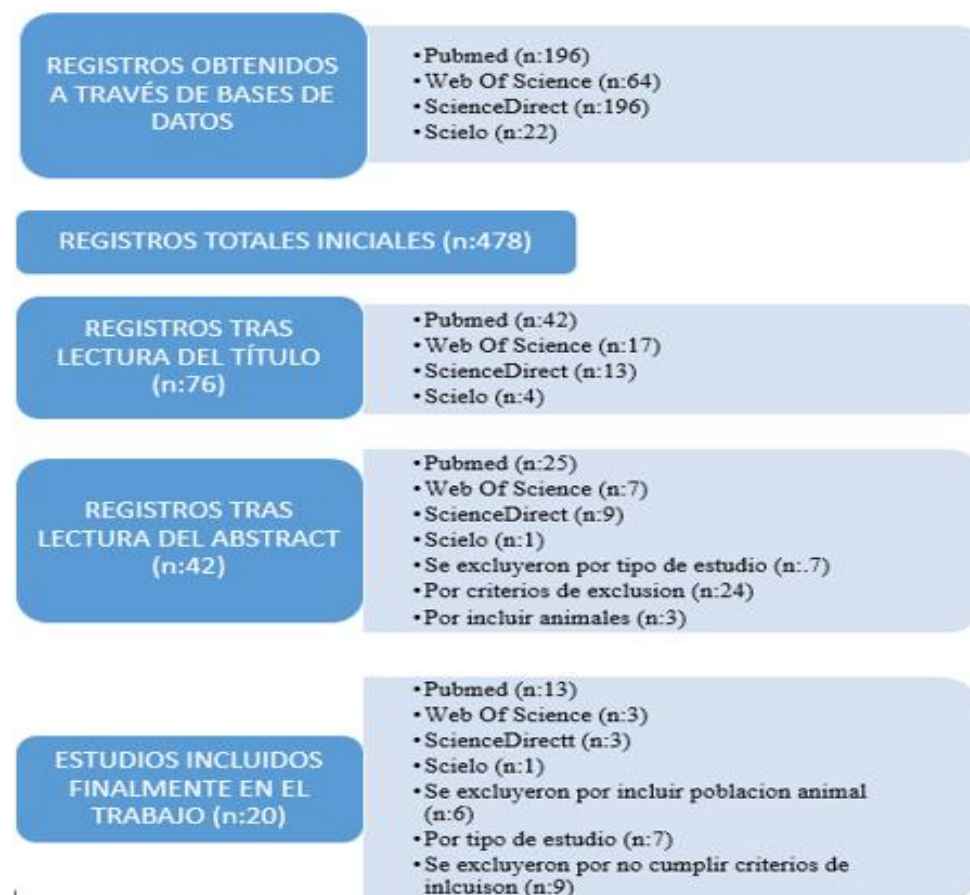


Tabla 4. Tablas de Resultados

Autor principal, año y país	Calidad (GRADE)	Tamaño muestral	Tipo de estudio	FR predisponentes	Resultados
Lewandowska, A. 2022. Polonia.	Moderada	n:800	Estudio observacional y analítico.	Edad > 50 años Sexo > Masculino Hábitos de vida: tabaco Dieta: sal y/o carnes rojas Enfermedades relacionadas	Se analizaron los principales factores de riesgo para desarrollar el CCR: la edad, siendo más habitual en mayores de 50 años, el sexo (hombres) y malos hábitos de vida relacionados con consumo de tabaco o ser fumador pasivo, así como una dieta con mucha sal o un exceso de consumo de carne roja. Además, los pacientes con colitis ulcerosa tienen una fuerte asociación con este cáncer.
Alegria-Lertxundi, I. 2020. España.	Moderada	n:616	Estudio observacional caso-control.	Dieta: leche y quesos grasos.	Se evidenció una relación entre el consumo de leche y quesos de alto contenido graso con el CCR. Mientras tanto, el consumo de pescado o de alimentos que contienen fibra (cereales integrales especialmente) suponen un factor de protección. La dieta mediterránea constituye un factor preventivo para el CCR.
Alegria-Lertxundi, I. 2020. España	Moderada	n:616	Estudio observacional analítico.	Sexo > Masculino Obesidad Dieta: sal	Entre los factores de riesgo del CCR se encuentran el sexo masculino, la obesidad, el exceso de consumo de sal en la dieta y/o un menor consumo de vitamina B2, calcio y fósforo.

Tabla 4. Tablas de Resultados

Kopp, T. 2020. Dinamarca	Alta	n:2633	Ensayo clínico prospectivo	Dieta: Vitamina D Factores genéticos: enzima CYP2R1	El consumo de vitamina D esta inversamente asociado con el CCR en personas con niveles de enzima CYP2R1 altos, por lo que el consumo de ésta sirve como prevención de este cáncer, mientras que una ingesta baja de esta vitamina puede aumentar las probabilidades de desarrollar CCR.
Kværner, A. 2021. Noruega.	Alta	n:1413	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Hábitos de vida: ejercicio físico o sedentarismo Factores ambientales Microbiota intestinal	Se demostró que la interacción de la microbiota intestinal con los factores ambientales y el ejercicio físico, viéndose ésta alterada en función de los buenos o malos hábitos, interviene en el riesgo de CCR. Unos factores ambientales positivos y un buen hábito de ejercicio físico producen cambios positivos en la microbiota intestinal, previniendo el desarrollo del CCR. Sin embargo, un estilo de vida sedentario y unos factores ambientales perjudiciales influyen negativamente en la microbiota, aumentando el riesgo de desarrollar CCR.
Jung, S. Y. 2019. Estados Unidos.	Alta	n: 6539	Ensayo clínico	Factores genéticos > SNP Dieta: ácidos grasos saturados Edad	Se analizó que en mujeres postmenopáusicas existen 4 variantes genéticas (4 polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes IRS1 y AKT2) y 2 diferentes estilos de vida que aumentan el riesgo de producir CCR (el consumo de más del 11% de ácidos grasos saturados en la dieta y la edad), que combinados aumentan sustancialmente el riesgo de éste.
Jin, D. 2023. Reino Unido.	Moderada	n: 118210	Estudio observacional prospectivo longitudinal de cohorte largo	Dieta: pan blanco Hábitos de vida: Alcohol	Se evidenció que el consumo en la dieta de fibra, magnesio y fosforo es un factor de protección contra el CCR, previniéndolo, mientras que un exceso de pan blanco y el consumo de alcohol son factores de riesgo de este cáncer, aumentando la probabilidad de que se desarrolle.

Tabla 4. Tablas de Resultados

Choi, J. 2021. Reino Unido	Moderada	n: 346297	Estudio observacional de cohorte prospectivo largo.	Estilo de vida Susceptibilidad genética Sexo > hombres	Se demostró que los estilos de vida más saludables reducen el riesgo de desarrollar CCR, especialmente entre personas con una mayor susceptibilidad genética. Además, esto se evidencia aún más en los hombres, entre los cuales se observa que llevar a cabo estos hábitos de vida más sanos reduce el riesgo de CCR de una manera más significativa que en las mujeres.
Wang, L. 2020. Reino Unido	Moderada	n: 3063	Estudio observacional prospectivo de cohorte largo	Subtipos de CCR	Se evidenció que los diferentes factores de riesgo que existen para el CCR son diferentes en función de los distintos subtipos, estando de este modo más relacionados unos factores de riesgo con un subtipo diferente al de otro factor de riesgo. De esta manera, dentro de todos los factores de riesgo del CCR, algunos aumentarían la probabilidad de desarrollar un subtipo de CCR diferente al que puede provocar otro factor de riesgo.
Brouwer, J. G. 2021. Holanda.	Moderada	n:324	Estudio observacional prospectivo de cohorte	Dieta Estilo de vida	En cuanto a los pacientes con síndrome de Lynch, más allá de un cese del consumo de tabaco, no se encontró que presentaran cambios en la dieta y estilos de vida, algo que sí ocurre en aquellos individuos diagnosticados de CCR.
Ramírez-Díaz, M. 2021. México	Moderada	n:294	Estudio observacional caso-control	Historia familiar Estilo de vida: sedentarismo Dieta: carne roja	Se mostró que aquellas personas con historia familiar de CCR tienen mayor probabilidad de desarrollar este cáncer. También influyen los estilos de vida, ya que aquellos individuos sedentarios tienen más riesgo de padecerlo, o la dieta, como el consumo de frutas como un factor de protección o el exceso de carne roja como un factor de riesgo.

Tabla 4. Tablas de Resultados

Carr, P. R. 2020. Alemania	Moderada	n:7558	Observacional caso control	Hábitos de vida: tabaco, alcohol, sedentarismo Dieta Colonoscopia	Se demostró que el resigo de desarrollar CCR se puede ver disminuido a través de una adecuada prevención primaria mediante unos buenos hábitos de vida, como una buena alimentación, la realización de ejercicio físico y evitando el consumo de alcohol y tabaco; y de la realización periódica de colonoscopias.
Serafim, P. V. P. 2019. Brasil.	Baja	n:88	Estudio observacional caso-control	Perfiles lipídicos > ion 812,75576	Se encontraron diferentes perfiles lipídicos entre los pacientes con CCR y los que no lo padecen. Así pues, entre los resultados de este estudio se observó que los iones 810,16354, 782,08362; 754,04717; 727.00808; 755,05318; 761.07383; 762.67565, estaban por debajo de los niveles normales en los pacientes con CCR, mientras que el ion 812,75576 estaba hiper representado en estos pacientes .
Harewood, R. 2024. Europa.	Moderada	n:3182	Estudio observacional prospectivo caso-control	Metabolitos lipídicos	Se encontraron asociaciones inversas de diversos metabolitos lipídicos con el riesgo de desarrollar CCR, entre los que destacan SM (OH), C22:2 y C34:3. De esta manera, se demostró que aquellos pacientes que presentan niveles elevados de estos metabolitos lipídicos tienen una probabilidad menor de desarrollar CCR.
Shi, M. 2023. Estados unidos.	Moderada	n:522	Estudio observacional prospectivo caso-control	Plasma sCD4	Se descubrió que unos niveles más elevados de plasma sCD4 se asocian con un mayor riesgo de padecer CCR, mientras que existe una asociación inversa entre el riesgo de cáncer colorrectal y EndoCab IgM.

Tabla 4. Tablas de Resultados

He, C.-Y. 2021. China	Alta	n:15946	Estudio observacional multicéntrico.	Factores genéticos	Se realizó un modelo predictivo del riesgo de CCR a través del estudio de 19 variantes genéticas, demostrando un AUC (área bajo la curva ROC) de 0,61. Aquellas personas con un cuartil más alto presentaban el doble de riesgo que aquellas con el cuartil más bajo. Este modelo se puede utilizar como un sistema para realizar tácticas personalizadas de prevención del CCR.
Chen, X..2022. Alemania.	Moderada	n:8808	Estudio observacional caso-control.	Estilo de vida: tabaco, alcohol, sedentarismo Dieta Historia familiar	Se observó que seguir unos estilos de vida saludables está asociado con un menor riesgo de desarrollar CCR. Este efecto se ve incrementado en aquellas personas con una historia familiar de CCR. Aquellos individuos que siguen los 5 estilos de vida saludables estudiados tienen un 62% menos de probabilidad de desarrollar este cáncer en comparación con aquellos que siguen menos de 2 de estos estilos de vida. Además, se indicó que un alto riesgo poligénico de CCR puede verse compensado siguiendo estos hábitos de vida.
Perez-Mayoral, J. 2023. Puerto Rico	Moderada	n:718	Estudio observacional	Factores ambientales Mutaciones genéticas Raza étnica	Se ratificó que los factores ambientales y las mutaciones genéticas y epigenéticas contribuyen al desarrollo de CCR. Además, se descubrió que la raza étnica juega un papel importante en el desarrollo de este cáncer en la vía molecular (aquellos individuos con más ancestros africanos tenían 3 veces más probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer).

Tabla 4. Tablas de Resultados

Bujanda-Miguel, G. 2023. España.	Baja	n:38	Estudio observacional caso-control	Dieta mediterránea	Se evidenció que aquellos individuos que presentan una mejor adherencia a la dieta mediterránea tienen un riesgo menor de desarrollar CCR que aquellos que no siguen esta dieta. Algunos componentes de esta dieta llevan antioxidantes y antiinflamatorios que contribuyen a minimizar la proliferación de células tumorales que terminarían produciendo CCR.
Bui, V.-M.-H. 2020. China	Alta	n:731	Ensayo clínico	Factores genéticos: cromosoma 20q13.33	Se observó que el cromosoma 20q13.33 es un factor importante presentándose como una alteración significativa en el desarrollo del cáncer colorrectal esporádico en caso de presentarse un aumento de copias de este cromosoma.

A continuación, se presentan los resultados según las variables estudiadas.

5.1. Factores de riesgo no modificables.

Lewandowska et al. (2022), Alegria-Lertxundi et al. (2020) y Choi et al. (2021) estudiaron la influencia del sexo en el CCR, viendo que los hombres están más predispuestos que las mujeres a desarrollar esta patología. Además, Lewandoska et al. (2022) y Jung y Zhang. (2019) estudiaron la influencia de la edad, concluyendo que el riesgo aumenta en las personas mayores de 50 años.

Bui et al. (2020) investigaron cuáles eran los factores genéticos relacionados con el CCR, hallando que los pacientes con una alteración del cromosoma 20q13.33 poseen una mayor predisposición a desarrollarlo. En la misma línea profundizaron Perez-Mayoral et al. (2023) observando que las mutaciones genéticas y epigenéticas contribuyen en mayor medida al desarrollo de este cáncer. Otro factor predisponente es la raza, siendo más común en personas con ancestros africanos. La influencia de los antecedentes familiares y las enfermedades relacionadas fueron estudiadas por autores como Chen et al. (2022), Ramírez-Díaz et al. (2021) y Lewandowska et al. (2022), viendo que ambos factores aumentan la susceptibilidad a este cáncer.

Jung y Zhang. (2019) analizaron cómo influyen en el CCR los factores genéticos en mujeres postmenopáusicas, encontrando 4 variantes predisponentes (4 polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes IRS1 y AKT2) que aumentan la probabilidad de desarrollarlo. Shi et al. (2023) observaron que unos niveles elevados de plasma sCD4 se relacionan al incremento del riesgo. Por último, He et al. (2021) identificaron 19 variantes genéticas asociadas al aumento de la génesis del CCR.

5.2. Factores de riesgo modificables.

5.2.1 Dieta

Lewandowska et al. (2022), Alegria-Lertxundi et al. (2020) y Ramírez-Díaz et al. (2021) analizaron las asociaciones de la dieta con la etiología del CCR. Los dos primeros encontraron en el exceso de sal un factor de riesgo, mientras que Lewandowska et al. (2022) y Ramírez-

Díaz et al. (2021) lo asociaron al exceso de carne roja. No obstante, Alegria-Lertxundi et al. (2020) encontró una relación del riesgo con el exceso de lácteos y quesos grasos o el menor consumo de vitamina B₂, Ca y P.

Otros estudios como el de Jin et al. (2023) lo relacionan con el exceso de pan blanco o los ácidos grasos saturados, que suponen aumentar el riesgo en más del 11% (Jung y Zhang, 2019).

Por el contrario, como alimentos protectores estarían el consumo de frutas y verduras (Ramírez-Díaz et al., 2021), o la ingesta de Mg, P y fibra (Jin et al., 2023). Kopp et al. (2020) encontraron una asociación inversa entre la vitamina D y el CCR. Otras investigaciones como las de Alegria-Lertxundi et al. (2020), y Bujanda-Miguel et al. (2023) relacionaron la dieta mediterránea con el CCR. Ambos estudios identificaron esta dieta como un factor protector.

5.2.2 Metabolitos lipídicos.

Harewood et al. (2024), Serafim et al. (2019) estudiaron la asociación de los perfiles lipídicos con el CCR. El primero observó asociaciones inversas de diversos metabolitos, destacando SM (OH), C22:2 y C34:3, mientras que el segundo encontró que en los pacientes con CCR el ion 812,75576 estaba elevado.

5.2.3 Estilos de vida

Lewandowska et al. (2022), Carr et al. (2020), Chen et al. (2022), Jin et al. (2023) y Ramírez-Díaz et al. (2021) estudiaron cómo influyen los hábitos de vida en la génesis del CCR. Los tres primeros identificaron el consumo de tabaco como un importante factor de riesgo. Por su parte, Jin et al. (2023), Carr et al. (2020) y Chen et al. (2022) asociaron también a éste, el consumo de alcohol. Por último, Kaverner et al. (2021) Ramírez-Díaz et al. (2021), Carr et al. (2020) y Chen et al. (2022) identificaron al ejercicio físico como un factor de prevención.

6- DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios concuerdan en que la dieta tiene un papel muy importante en la oncogénesis del CCR. Muchos de ellos, hablan del excesivo consumo de carne roja o sal como un factor de riesgo y del consumo de frutas y verduras como un factor de prevención (Lewandoska et al., 2022). Además, otros estudios evidencian que una ingesta adecuada de fibra, Mg y P actúan como un factor de protección (Jin et al., 2023), de la misma manera que el consumo de vitamina D (Kopp et al., 2020) o de vitamina B2 y Ca, además de P (Alegria-lertxundi et al., 2020) previenen también este cáncer. Otros alimentos como la leche o los quesos de alto contenido graso actúan como un factor de riesgo (Alegria-lertxundi et al., 2020).

Con esta revisión se ha demostrado que la dieta es fundamental en la prevención del CCR. La alimentación debe ser saludable basada en evitar el exceso de carne roja, sal o alimentos de alto contenido graso; además de favorecer una buena ingesta de frutas, verduras, pescado y alimentos que contengan fibra, vitamina D, Mg, Ca, P y vitamina B2.

No obstante, otros autores como Lewandoska y col (2022) tratan de la influencia que los hábitos tóxicos, como el tabaco o el sedentarismo, tienen como factores favorecedores en la aparición de este tipo de cáncer. Kaverner y col (2021) añaden que los estilos de vida poco saludables influyen negativamente en la microbiota intestinal aumentando el riesgo de desarrollar CCR.

En referencia a los antecedentes familiares, la bibliografía concluye que existe un componente genético en la transmisión del cáncer. Los estudios analizados concuerdan en que aquellos individuos con antecedentes familiares de CCR tienen una mayor susceptibilidad de padecerlo (Ramírez-Díaz et al., 2021). Además, se alude a la influencia que los diferentes perfiles lipídicos tienen en la producción de esta neoplasia, encontrando algunos de ellos híper o hipo representados en los pacientes que presentan CCR (Serafim et al., 2019). También los niveles de plasma sCD4 aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad (Shi et al., 2023).

Así mismo, las mutaciones genéticas tienen gran importancia en la oncogénesis del CCR. Se ha evidenciado que hay razas étnicas, como los individuos con ancestros africanos, con mayor susceptibilidad a desarrollar esta patología. (Perez-Mayoral et al., 2023). Bui y col (2020), demostraron que el cromosoma 20q13.33 es una importante alteración influyendo en el

desarrollo del CCR esporádico.

De esta manera se puede interpretar que las diferentes mutaciones genéticas y los distintos genes que se encuentran en los individuos, así como la herencia genética y las diferentes etnias, juegan un papel fundamental en la oncogénesis del cáncer colorrectal, siendo junto a la dieta y los estilos de vida los principales factores causantes de este tipo de cáncer.

6.1 LIMITACIONES DEL TRABAJO

Se encontró una moderada calidad metodológica y un alto riesgo de sesgo de selección en los artículos revisados, debido a que se han seleccionado exclusivamente ensayos clínicos y estudios observacionales. Además, los estudios incluidos también presentan sus propias limitaciones, dado que la calidad de la evidencia es mayor en los ensayos clínicos que en los observacionales, y, dentro de estos últimos, mayor en los prospectivos que en los retrospectivos.

Para futuras investigaciones sería importante tener en cuenta las limitaciones de los estudios seleccionados para tener resultados más precisos.

7- CONCLUSIONES

Tras la revisión realizada hemos podido identificar cuáles son los factores de riesgo que en mayor medida influyen en la oncogénesis del cáncer colorrectal. Los estilos de vida poco saludables, como el sedentarismo, el consumo de sustancias tóxicas (alcohol y tabaco), y una dieta con un exceso de carne roja, sal o ácidos grasos saturados e insuficiente aporte de frutas y verduras, favorecen la aparición de este tipo de cáncer.

Otros factores no modificables como la genética o el sexo, también juegan un papel muy importante en la formación de células cancerígenas de esta neoplasia, a través de diferentes mutaciones o genes que aumentan la susceptibilidad a desarrollar CCR.

De esta manera, podemos concluir que, llevando a cabo unos hábitos de vida saludables, realizando ejercicio físico, evitando el consumo de sustancias tóxicas y siguiendo una buena alimentación con un aporte adecuado de frutas y verduras, se puede conseguir una buena prevención del CCR.

8- BIBLIOGRAFIA

- Alegria-Lertxundi, I., Aguirre, C., Bujanda, L., Fernández, F. J., Polo, F., Ordovás, J. M., Etxezarraga, M. C., Zabalza, I., Larzabal, M., Portillo, I., de Pancorbo, M. M., Garcia-Etxebarria, K., Rocandio, A. M., y Arroyo-Izaga, M. (2020). Food groups, diet quality and colorectal cancer risk in the Basque Country. *World journal of gastroenterology*, 26(28), 4108–4125. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4108>
- Alegria-Lertxundi, I., Aguirre, C., Bujanda, L., Fernández, F. J., Polo, F., Ordovás, J. M., Etxezarraga, M. C., Zabalza, I., Larzabal, M., Portillo, I., M de Pancorbo, M., Palencia-Madrid, L., Garcia-Etxebarria, K., Rocandio, A. M., y Arroyo-Izaga, M. (2020). Gene-Diet Interactions in Colorectal Cancer: Survey Design, Instruments, Participants and Descriptive Data of a Case-Control Study in the Basque Country. *Nutrients*, 12(8), 2362. <https://doi.org/10.3390/nu12082362>
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., ... y Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, 64(4), 401-406.
- Brouwer, J. G. M., Snellen, M., Bisseling, T. M., Koornstra, J. J., Vasen, H. F. A., Kampman, E., y van Duijnhoven, F. J. B. (2021). Is a colorectal neoplasm diagnosis a trigger to change dietary and other lifestyle habits for persons with Lynch syndrome? A prospective cohort study. *Familial cancer*, 20(2), 125–135. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00201-5>
- Bui, V.-M.-H., Mettling, C., Jou, J., y Sun, H. S. (2020). Genomic amplification of chromosome 20q13.33 is the early biomarker for the development of sporadic colorectal carcinoma. *BMC Medical Genomics*, 13(S10). <https://doi.org/10.1186/s12920-020-00776-z>
- Bujanda-Miguel, G., Martínez-Roca, A., García-Heredia, A., Guill-Berbegal, D., Roche, E., y Jover, R. (2023). Adherence to Mediterranean diet and its association with multiple colonic polyps of unknown origin: a case-control study. *Frontiers in nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1186808>

- Byrne, S., Boyle, T., Ahmed, M., Lee, S. H., Benyamin, B., y Hyppönen, E. (2023). Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. *International journal of epidemiology*, 52(3), 817–826. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac238>
- Carr, P. R., Weigl, K., Edelman, D., Jansen, L., Chang-Claude, J., Brenner, H., y Hoffmeister, M. (2020). Estimation of Absolute Risk of Colorectal Cancer Based on Healthy Lifestyle, Genetic Risk, and Colonoscopy Status in a Population-Based Study. *Gastroenterology*, 159(1), 129–138.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.016>
- Chen, X., Ding, J., Li, H., Carr, P. R., Hoffmeister, M., y Brenner, H. (2022). The power of a healthy lifestyle for cancer prevention: the example of colorectal cancer. *Cancer biology & medicine*, 19(11), 1586–1597. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0397>
- Choi, J., Jia, G., Wen, W., Shu, X. O., y Zheng, W. (2021). Healthy lifestyles, genetic modifiers, and colorectal cancer risk: a prospective cohort study in the UK Biobank. *The American journal of clinical nutrition*, 113(4), 810–820. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa404>
- Cobiellas Rodríguez, R., Luís de Abreu Mário Janota, J., y López Morales, N. (2022). Diagnóstico y tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar. *Opuntia Brava*, 14(2).
- Fernández Sánchez, Belén; de Haro Gazquez, Diego; López Salas, Mario; Luz Amador Muñoz, María; Blanco Álvarez, Marta y Fernández Marcos, Ana (2022) Estudio sobre los programas de cribado de cáncer colorrectal. Asociación Española contra el Cancer. Madrid
- Harewood, R., Rothwell, J. A., Bešević, J., Viallon, V., Achaintre, D., Gicquiau, A., Rinaldi, S., Wedekind, R., Prehn, C., Adamski, J., Schmidt, J. A., Jacobs, I., Tjønneland, A., Olsen, A., Severi, G., Kaaks, R., Katzke, V., Schulze, M. B., Prada, M., ... Gunter, M. J. (2024). Association between pre-diagnostic circulating lipid metabolites and colorectal cancer risk: a nested case–control study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *EBioMedicine*, 101(105024), 105024. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105024>

- He, C.-Y., Chen, L.-Z., Wang, Z.-X., Sun, L.-P., Peng, J.-J., Wu, M.-Q., Wang, T.-M., Li, Y.-Q., Yang, X.-H., Zhou, D.-L., Ye, Z.-L., Ma, J.-J., Li, X.-Z., Zhang, P.-F., Ju, H.-Q., Mo, H.-Y., Zhang, Z.-C., Zeng, Z.-L., Shao, J.-Y., ... Xu, R.-H. (2021). Performance of common genetic variants in risk prediction for colorectal cancer in Chinese: A two-stage and multicenter study. *Genomics*, 113(3), 867–873. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.01.025>
- Jin, D., Lu, Y., Wu, W., Jiang, F., Li, Z., Xu, L., Zhang, R., Li, X., y Chen, D. (2023). Diet-Wide Association, Genetic Susceptibility and Colorectal Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*, 15(22), 4801. <https://doi.org/10.3390/nu15224801>
- Jung, S. Y., y Zhang, Z. F. (2019). The effects of genetic variants related to insulin metabolism pathways and the interactions with lifestyles on colorectal cancer risk. *Menopause (New York, N.Y.)*, 26(7), 771–780. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001301>
- Kværner, A. S., Birkeland, E., Bucher-Johannessen, C., Vinberg, E., Nordby, J. I., Kangas, H., Bemanian, V., Ellonen, P., Botteri, E., Natvig, E., Rognes, T., Hovig, E., Lyle, R., Ambur, O. H., de Vos, W. M., Bultman, S., Hjartåker, A., Landberg, R., Song, M., Blix, H. S., ... Rounge, T. B. (2021). The CRCbiome study: a large prospective cohort study examining the role of lifestyle and the gut microbiome in colorectal cancer screening participants. *BMC cancer*, 21(1), 930. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08640-8>
- Kopp, T. I., Vogel, U., y Andersen, V. (2020). Associations between common polymorphisms in CYP2R1 and GC, Vitamin D intake and risk of colorectal cancer in a prospective case-cohort study in Danes. *PloS one*, 15(2), e0228635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228635>
- Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Strykowska-Góra, A., y Rudzki, S. (2022). Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 29, 10732748211056692. <https://doi.org/10.1177/10732748211056692>
- López-Estupiñán, A. D., Mondragon Cháves, F., Giraldo-Velásquez, A. F., Olave-Medina, J. D., y Lodoño-Velasco, E. (2021). Descripción de las principales alteraciones

epigenéticas asociadas con el desarrollo de cáncer colorrectal, próstata, mama y gástrico: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus*, 7(1), 36-51

Organización Mundial de la Salud. (11 de julio de 2023). Cáncer colorrectal. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... y Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.

Perez-Mayoral, J., Gonzalez-Pons, M., Centeno-Girona, H., Montes-Rodríguez, I. M., Soto-Salgado, M., Suárez, B., Rodríguez, N., Colón, G., Sevilla, J., Jorge, D., Llor, X., Xicola, R. M., Toro, D. H., Tous-López, L., Torres-Torres, M., Reyes, J. S., López-Acevedo, N., Goel, A., Rodríguez-Quilichini, S., y Cruz-Correa, M. (2023). Molecular and sociodemographic colorectal cancer disparities in Latinos living in Puerto Rico. *Genes*, 14(4), 894. <https://doi.org/10.3390/genes14040894>

Ramírez-Díaz, M. D. P., Alvarez-Bañuelos, M. T., Robaina-Castellanos, M. S., Castro-Enríquez, P. P., y Guzmán-García, R. E. (2021). Association of Family History and Life Habits in the Development of Colorectal Cancer: A Matched Case-Control Study in Mexico. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8633. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168633>

Rubín-García, M., Martín, V., Vitelli-Storelli, F., Moreno, V., Aragonés, N., Ardanaz, E., ... & Benavente, Y. (2022). Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal. *Gaceta Sanitaria*, 36(4), 345-352.

Serafim, P. V. P., Figueiredo, A. G. de, Jr, Felipe, A. V., Turco, E. G. L., Silva, I. D. C. G. da, y Forones, N. M. (2019). Study of lipid biomarkers of patients with polyps and colorectal câncer. *Arquivos de Gastroenterologia*, 56(4), 399–404. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-80>

Shi, M., Zong, X., Hur, J., Birmann, B. M., Martinez-Maza, O., Epeldegui, M., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., y Cao, Y. (2023). Circulating markers of microbial translocation and host response to bacteria with risk of colorectal cancer: a prospective, nested case-control study in men. *EBioMedicine*, 91(104566), 104566.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104566>

- Sullivan, B. A., Noujaim, M., y Roper, J. (2022). Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 32(2), 177–194. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.001>
- Vanegas, D. P., Ramírez López, L. X., Limas Solano, L. M., Pedraza Bernal, A. M., y Monroy Díaz, A. L. (2020). Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. *Revista médica de Risaralda*, 26(1). <https://doi.org/10.22517/25395203.23111>
- Villanueva, N. C., Lahoz, Y. M., Sicilia, E. C., Bretón, M. D., Lafuente, D. D., y Lázaro, I. V. (2022). Síndrome de Lynch: revisión del screening y manejo del cáncer colorrectal hereditario no polipósico. *Revista Sanitaria de Investigación*, 3(9), 6.
- Von Mühlenbrock, C., Berger, Z., y Villasmil, M. A. (2020). Cáncer colorrectal. *Revista GEN*, 74(1), 10–18. Recuperado a partir de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/19342
- Wang H. (2020). MicroRNAs and Apoptosis in Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5353. <https://doi.org/10.3390/ijms21155353>
- Wang, L., He, X., Ugai, T., Haruki, K., Lo, C. H., Hang, D., Akimoto, N., Fujiyoshi, K., Wang, M., Fuchs, C. S., Meyerhardt, J. A., Zhang, X., Wu, K., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., Ogino, S., y Song, M. (2020). Risk Factors and Incidence of Colorectal Cancer According to Major Molecular Subtypes. *JNCI cancer spectrum*, 5(1), pkaa089. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa089>
- Zaragoza-Martí, A., y Contreras García, E. (2020). Influencia de la ingesta de alimentos o grupos de alimentos en la aparición y/o protección de los diversos tipos de cáncer: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 37(1), 169-192.