

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**EDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO
MÚLTIPLE EN EL INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS,
TRUJILLO-PERÚ, 2007-2023**

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Medina Casanova, Víctor Emilio

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Secretario: Valencia Mariñas, Hugo David

Vocal: Caballero Alvarado, José Antonio

Asesor:

Díaz Plasencia, Juan Alberto

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

Trujillo - Perú

2023

Fecha de Sustentación: 29/01/2024

Tesis Edad como factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple en el instituto regional de enfermedades neoplásicas, Trujillo.

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%	13%	4%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	6%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	Ángela Roco, Berta Cerda, Juan Pablo Cayún, Alejandra Lavanderos et al. "Farmacogenética, tabaco, alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer", Revista chilena de pediatría, 2018 Publicación	1%
4	Submitted to Von Steuben Metropolitan Science Center Trabajo del estudiante	1%
5	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
6	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	digibug.ugr.es Fuente de Internet	1%
8	1library.co Fuente de Internet	1%
9	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
10	aprenderly.com Fuente de Internet	1%
11	worldwidescience.org Fuente de Internet	1%



Excluir citas Apagado Excluir coincidencias < 1%
Excluir bibliografía Activo

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Juan Alberto Díaz Plasencia, docente del Programa de Estudio de Pregrado de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de la investigación titulada “EDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO MÚLTIPLE EN EL INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, TRUJILLO-PERÚ, 2007-2023”, del autor Víctor Emilio Medina Casanova, dejo constancia lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 14%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 05 de diciembre del año 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Ciudad y fecha: Trujillo, 06 de diciembre del 2023.



AUTOR

MEDINA CASANOVA VÍCTOR EMILIO

DNI: 71270087



REGION "LA LIBERTAD"
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. JUAN ALBERTO DIAZ PLASENCIA
CNP: 15295 / ANE: 2043-7779
Servicio de abdomen
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Carlos Gálvez" IREN-NORTE
Nombres y Apellidos
Docente

ASESOR

DR. JUAN ALBERTO DÍAZ PLASENCIA

DNI: 17867164

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgencita de la Puerta, por su infinita bondad, misericordia y amor, que me han permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional, que, a pesar de todas las dificultades, sostuvieron mi mano hasta encontrar una luz de esperanza.

A mis madres, Consuelo y Adriana, pilares y guías fundamentales en mi vida, que me brindaron su apoyo incondicional e inquebrantable con amor y desmedida desde el primer momento que empecé a estudiar la majestuosa y dificultosa carrera de Medicina Humana, para culminar con éxito uno de mis objetivos. ¡Las amo, siempre serán fuente de mi inspiración y mi motivación; este logro es de ustedes!

A mi padre abuelo, Luis Casanova, por ser mi arquitecto, guía y ejemplo a seguir. Sé que desde el cielo te sientes muy orgulloso de este logro académico, ya que, querías que sea médico.

A mi madre abuela, Dorila Reynoso, por ser fuente de mi inspiración, brindándome con amor su apoyo incondicional y cuidados a lo largo de esta hermosa carrera profesional.

A mi padre, Víctor, por su apoyo y motivación constante en todo el trayecto de mi formación académica.

A mi amada familia, Casanova Reynoso y a cada uno de los integrantes que la conforman; por su apoyo y motivación constante, incondicional e inquebrantable, fundamental para alcanzar este logro y seguir creciendo personal y profesionalmente. ¡Los amo!

AGRADECIMIENTOS

A mi mentor, Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia, por haber aceptado ser mi asesor y guía para esta presente investigación; brindándome su apoyo, compromiso, paciencia, motivación, intelecto y sabiduría; pilares fundamentales para realización y culminación de este estudio. ¡Gracias MAESTRO!

A mis tíos, Martín, Yuli, Janeth, Jorge, Marcia, Janny e Hilda; por su apoyo constante y consejos durante toda mi estancia universitaria.

A mis hermanos, Paúl, Alejandro, Gabriela, Antonio, Vicente; por su constante e inquebrantable apoyo, palabras de aliento y atención, que han sido mi motivación para cumplir una de mis metas.

A mi adorada sobrina, Itzel Samira, pedacito de cielo, que con su llegada a este mundo ha traído alegría a mi corazón, fuente de inspiración y motivación para cumplir con cada uno de mis objetivos.

A Paola, Milagros, Jean, por su apoyo, cariño y consideración que tienen hacia mi persona y mi familia.

A mis queridos amigos de la infancia y de la juventud, por compartir diversas situaciones de alegrías, tristezas y miedos; apoyándonos y dándonos palabras de aliento para superar cada obstáculo. Gracias por estar atentos a mi llamado cuando lo he requerido.

A mis selectos amigos de la universidad y del Colegio Nacional San Juan, por compartir aventuras y momentos emocionantes, apoyándonos mutuamente.

A mis docentes de primaria, secundaria, universidad e internado; por brindarme sus conocimientos y consejos para mi correcta formación, que ayudará en mi crecimiento personal y profesional; y por su apoyo incondicional ante cualquier situación adversa.

A mis queridos Doctores, Sujhei, Aldo, Jorge José, Daniel, Juan, Jorge, Eric y José; por su incondicional apoyo y extenderme sus manos llenos de bondad cuando más lo necesitaba.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MATERIALES Y MÉTODOS	11
III. RESULTADOS	18
IV. DISCUSIÓN	21
V. CONCLUSIONES	29
VI. RECOMENDACIONES	30
VII. LIMITACIONES	31
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
IX. ANEXOS	39

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la asociación entre la edad y la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple.

Material y métodos: El diseño de estudio fue de casos y controles. La muestra estuvo conformada por 84 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, los cuales fueron distribuidos en dos grupos, el grupo caso, conformada por 21 pacientes con cáncer colorrectal primaria múltiple y el grupo control, conformada por 63 pacientes con cáncer colorrectal único. El análisis fue mediante la prueba Chi-Cuadrado, Odds Ratio (OR) y la regresión logística considerando significancia del 5% y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: El 61.9% de los pacientes ≥ 60 años de edad presentaron cáncer colorrectal primario múltiple, mientras que el 38.1% fueron < 60 años de edad. Asimismo, la edad ≥ 60 años se asoció a cáncer colorrectal primario múltiple ($p=0.014$). De la misma forma, mediante el análisis bivariado, se demostró que el antecedente familiar de CCR ($p=0.001$), consumo de tabaco ($p=0.001$) y consumo de alcohol ($p=0.016$) fueron factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple. En el análisis multivariado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad la edad ≥ 60 años ($p=0.039$), antecedente familiar de CCR ($p=0.006$) y consumo de tabaco ($p=0.035$) con el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple.

Conclusión: La edad ≥ 60 años es un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN), Trujillo-Perú, 2007-2023.

Palabras clave: Grupo de edad; Neoplasia colorrectal (DeCS).

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the association between age and the presentation of multiple primary colorectal cancer.

Material and methods: The study design was of cases and controls. The sample consisted of 84 patients diagnosed with colorectal cancer, which were distributed in two groups, the case group, consisting of 21 patients with multiple primary colorectal cancer and the control group, consisting of 63 patients with single colorectal cancer. The analysis was conducted using the Chi-Square test, Odds Ratio (OR), and logistic regression, considering a significance level of 5% and a 95% confidence interval.

Results: In patients aged ≥ 60 years, 61.9% presented with multiple primary colorectal cancers, while 38.1% were < 60 years old. Additionally, being ≥ 60 years old was associated with multiple primary colorectal cancers ($p=0.014$). In the same way, through bivariate analysis, it was demonstrated that a family history of CRC ($p=0.001$), tobacco consumption ($p=0.001$), and alcohol consumption ($p=0.016$) were risk factors for the occurrence of multiple primary colorectal cancers. In the multivariate analysis, a statistically significant association was found between age ≥ 60 years ($p=0.039$), a family history of CRC ($p=0.006$), and tobacco consumption ($p=0.035$) with the development of multiple primary colorectal cancers.

Conclusion: Age ≥ 60 years is a risk factor for developing multiple primary colorectal cancer at the Regional Institute of Neoplastic Diseases (IREN), Trujillo-Peru, 2007-2023.

Keywords: Age Groups; Colorectal Neoplasms (MeSH).

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR), es una neoplasia que representa una carga significativa en la salud a nivel mundial. Según la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el cáncer colorrectal es el tercer tipo más frecuente de cáncer diagnosticado a nivel mundial y la segunda causa de muerte por cáncer (1). En el Perú, de acuerdo con la Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) del año 2020, el cáncer colorrectal ocupa el quinto lugar en la lista de los cánceres más diagnosticados. Su incidencia está en aumento, tanto en el Perú como en otros países en vías de desarrollo. Las proyecciones indican que la prevalencia y la mortalidad por cáncer colorrectal seguirán aumentando en los próximos años. Esto representa un importante problema de salud a nivel mundial, nacional y local (2).

La neoplasia maligna primaria múltiple (NMPM) en el cáncer colorrectal, es una condición en la que se presentan múltiples neoplasias en el mismo órgano (colon o el recto) o en diferentes órganos, siguiendo los criterios de Warren, descritos en el año 1930: diagnóstico confirmado de malignidad, diferente histología y confirmar que no sean de origen metastásico, siendo de gran relevancia, ya que se siguen utilizando para confirmar el diagnóstico (3). Actualmente, la neoplasia maligna primaria múltiple (NMPM) se clasifican según el tiempo de aparición de las neoplasias, dividiéndose en: sincrónicas, aquellas que se detectan simultáneamente o hasta en 4 meses del diagnóstico del primer tumor primario y metacrónico, aquellas que se detectan después de 4 meses del diagnóstico del primer tumor (4). A nivel mundial, la incidencia de cáncer colorrectal primario múltiple varía según las poblaciones estudiadas y los factores de riesgo asociados. Según estimaciones de la American Cancer Society, se estima que aproximadamente el 3-5% de las personas con cáncer colorrectal desarrollan neoplasia maligna primaria múltiple (NMPM) (5).

En nuestro país, actualmente se han reportado casos de cáncer colorrectal primario múltiple, sin, embargo, los estudios acerca de la prevalencia, características epidemiológicas, clínicas y factores de riesgo asociados son escasos, por lo cual, es de interés en la salud pública conocer la incidencia local y determinar los factores de riesgo o determinantes sociales que intervienen en el desarrollo de este problema de salud (6).

En un estudio realizado por Lin et al. (China, 2018), se investigaron los factores de riesgo y la presentación del cáncer colorrectal primario múltiple (metacrónico). Este estudio retrospectivo incluyó a 14881 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal y se evaluaron las diferentes características clínica – patológicas (sexo, edad, ubicación del tumor, diferenciación del tumor y estadificación del tumor en el momento del diagnóstico), como factores de riesgo asociados con el desarrollo de esta patología, utilizando el análisis de regresión logística multivariado, evidenciándose que 153 (1.06%) pacientes presentaron cáncer colorrectal primario múltiple metacrónico, con un pico mayor de incidencia entre los 60 a 79 años de edad del 88% y el 55% eran del sexo masculino. Además, se halló que las características clínica – patológicas son factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple metacrónico: edad entre los 60 a 79 años ($p < 0.01$, $OR = 1,5$), sexo masculino ($p < 0.005$, $OR = 1,4$), antecedentes familiares de cáncer colorrectal (CCR) ($p < 0.01$, $OR = 1,5$), pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple sincrónica ($p < 0.01$, $OR = 1,8$), con tasas significativamente más altas para el desarrollo de esta patología; mientras que, el cáncer colorrectal índice con localización rectal comparado con la colónica ($p = 0.02$, $OR = 0,6$) y los pacientes con estadio TNM IV ($p < 0.001$, $OR = 0,06$), con tasas significativamente más bajas para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple metacrónico (7).

Arakawa et al. (Japón, 2018), llevaron a cabo un análisis retrospectivo en 1295 pacientes con cáncer colorrectal (CCR), sobre los factores de riesgo que asocian a la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple (sincrónico), de las cuales, 92 (7,1%) pacientes tienen diagnóstico de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico y 1203 (92,9%) pacientes tienen solamente cáncer colorrectal solitario. Se halló, que el intervalo de edad < 50 años y \geq 50 años no fue significativo ($p=0,957$), por lo tanto, la edad no fue considerado como un factor de riesgo. Además, se identificó que las características clínica – patológicas como el hallazgo histológico de adenocarcinoma mucinoso (13% vs 3,7%, $p<0.001$), diámetro tumoral \geq 50mm (44,6% vs 33,8%, $p=0.040$), son factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico, así mismo, no se observaron diferencias significativas en otras variables como sexo ($p=0.912$) y profundidad de la invasión ($p=0.905$) (8).

Chin et al. (China, 2018), realizaron un estudio para identificar los factores de riesgo que se encuentran asociados con el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple, utilizando el análisis de regresión logística univariado y multivariado, se reportó 960 (5,6%) pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico de 17093 pacientes con cáncer colorrectal (CCR), así mismo, se identificó, a la edad en el intervalo \geq 50 y < 75 años ($p<0.001$, OR=1,51), sexo masculino ($p<0.001$, OR=1,61), antecedente familiar de cáncer colorrectal ($p<0.001$, OR=1,94), hipertensión arterial ($p<0.001$, OR=1,39), diabetes mellitus ($p<0.001$, OR=1,21) y cirrosis hepática ($p=0.024$, OR=1,72) como factores de riesgo independientes para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico (9).

En un estudio descriptivo llevado a cabo por Carrasco et al. (Perú, 2018), sobre las características clínico-epidemiológicas de pacientes con neoplasia maligna primaria múltiple, se identificaron a 89 (1.1%) pacientes con neoplasia maligna primaria

múltiple de 8075 pacientes diagnosticados con cáncer en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga, y, solamente 32 pacientes fueron incluidos en el estudio, según sus criterios de exclusión, siendo la neoplasia maligna primaria múltiple metacrónica el tipo de cáncer más frecuente en el sexo femenino, no se encontraron casos de neoplasia maligna primaria múltiple sincrónica en hombres, además, se identificó que el sexo femenino (5%), la edad promedio de 66 años (7%), hábitos nocivos (consumo de alcohol y tabaco) (4%) y el tratamiento previo de neoplasias (17%), son factores de riesgo para desarrollar neoplasia maligna primaria múltiple. Estos resultados resaltan la importancia de identificar los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta patología y destacan la necesidad de un enfoque integral en la detección, diagnóstico y manejo de estos pacientes (10).

Por otro lado, Lindberg et al. (Dinamarca, 2019), llevaron a cabo un estudio retrospectivo utilizando datos del Registro Nacional Danés de Cáncer (DNCR) con el objetivo de analizar los factores de riesgo no hereditarios relacionados al desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple (sincrónico y metacrónico) en 28504 pacientes con cáncer colorrectal, encontrándose cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico en 229 (1,3%) pacientes y cáncer colorrectal primario múltiple metacrónico en 577 (1,7%) pacientes. Así mismo, se reportó, que, el sexo masculino ($p < 0.0001$), el intervalo entre ≥ 65 años y < 89 años de edad ($p < 0.0001$), las localizaciones del colon proximal y distal ($p < 0.0001$), como factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, siendo, la edad, el riesgo de mayor impacto para desarrollar esta patología y subraya la necesidad de vigilancia para individuos entre los ≥ 65 años y < 89 años de edad afectados por cáncer colorrectal esporádico (11).

En otra investigación de Hung et al. (China, 2019), sobre la asociación que existe entre la edad, sexo, antecedente familiar de cáncer colorrectal y las conductas habituales

(consumo de tabaco, alcohol y café) con la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico, utilizando el modelo de chi-cuadrado de Pearson y de regresión logística multinomial. Se reportó 960 (5,6%) pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico de 17093 pacientes con cáncer colorrectal; así mismo, se identificó, que, la edad avanzada ≥ 65 años y < 80 años ($p < 0.001$, OR=1,828), sexo masculino ($p < 0.001$, OR=1,60), antecedente familiar de cáncer colorrectal ($p < 0.001$, OR=1,794), consumo diario de alcohol de más de una botella (> 600 ml) ($p < 0.001$, OR=1,407) y tabaquismo ($p < 0.001$, OR=1,589); son factores de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico, y, por el contrario, se consideró como factor protector independiente al consumo diario de una o más tazas de café, porque redujo el riesgo de presentar cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico ($p < 0.001$, OR=0,654), ya que, el café contiene diversos componentes bioactivos importantes en la fisiopatología gastrointestinal, que se forman en las etapas finales del proceso de la reacción de Maillard, que poseen propiedades antioxidativas. Se han propuesto varias hipótesis sobre los mecanismos y/o procesos de la bioactividad de estos compuestos, tenemos: el café tiene antioxidantes como los ácidos clorogénicos, polifenoles y cafeína que pueden modificar el ADN metiltransferasa induciendo a la detección del ciclo celular en la línea celular colorrectal. Además, el café contiene los diterpenos, cafestol y kahweol que mejoran las capacidades protectoras contra el daño oxidativo y ejercen efectos anticancerígenos, ya que, reduce la genotoxicidad por la aflatoxina B1, induciendo la producción de la enzima conjugadora (glutación S-transferasa), aumentando la expresión de proteínas responsables del proceso antioxidante celular como las hemooxigenasas-1 inhibiendo la expresión del citocromo P450, la cual participa en la activación del carcinógeno (CYP2C11) (12) (13).

Tanjak et al. (Tailandia, 2021), realizaron una investigación sobre los factores de riesgo (edad y sexo) asociados a neoplasia maligna primaria múltiple, ocupando el cuarto lugar el cáncer colorrectal primario múltiple (CCRPM) (11,4%). Se reportó 1785 (1,63%) pacientes con neoplasia maligna primaria múltiple de 109054 pacientes estudiados ≥ 18 años de edad, habiendo 1265 (70,87%) pacientes con neoplasia maligna primaria múltiple metacrónico y 520 (29,13%) pacientes con neoplasia maligna primaria múltiple sincrónico, siendo más frecuente en mujeres (55,6%) y en una edad promedio de 60 años. Los resultados de este estudio revelan una fuerte asociación entre la edad promedio de 60 años ($p < 0.001$, $OR = 1,01$) y el sexo femenino ($p < 0.016$, $OR = 0,94$) con la presentación de neoplasia maligna primaria múltiple (14). Siendo, el cáncer colorrectal el tercer cáncer diagnosticado más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial; y, habiéndose, reportado casos sobre cáncer colorrectal primario múltiple o neoplasia maligna primaria múltiple en el cáncer colorrectal a nivel mundial y en nuestro país, cuya incidencia está en aumento por los diversos factores y/o determinantes a los que se encuentran expuestos; no obstante, estudios sobre las características clínica – epidemiológicas, incidencia nacional – local, factores de riesgo y/o determinantes sociales que intervienen en la presentación de esta patología, son escasos. Ante este escenario, es fundamental investigar, comprender e identificar las características clínica – epidemiológicas, factores de riesgo y/o determinantes sociales que predisponen a desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple, siendo de interés en la salud pública, ya que, con esta información, se podrá brindar tratamiento oportuno y eficaz e implementar estrategias de prevención, detección temprana, manejo clínico, contribuyendo a la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal primario múltiple (15). Por tanto, la presente investigación tiene como objetivo principal demostrar si la edad es un factor

de riesgo para presentar cáncer colorrectal primario múltiple y determinar que otros factores de riesgo intervienen en el desarrollo de esta patología, cuyos hallazgos aportarán información en el avance del conocimiento en el campo de la oncología, que, ayudarán a estratificar a los pacientes en categorías de alto riesgo, lo que facilitará una vigilancia más intensiva y un manejo clínico personalizado, esperando un mejor pronóstico y calidad de vida para los pacientes afectados por esta enfermedad.

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿La edad es un factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo-Perú, 2007-2023?

1.2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Demostrar si la edad es un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la proporción de cáncer colorrectal primario múltiple en pacientes ≥ 60 años de edad.
- Determinar la proporción de cáncer colorrectal primario múltiple en pacientes < 60 años de edad.
- Comparar la proporción de cáncer colorrectal primario múltiple en pacientes ≥ 60 y < 60 años de edad.
- Determinar mediante el análisis bivariado y multivariado entre las variables intervinientes (sexo, estilos de vida no saludables, comorbilidades, antecedente familiar de cáncer colorrectal) si son factores de riesgo para el desarrollo cáncer colorrectal primario múltiple.

1.3. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa: La edad es un factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple en pacientes atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN).

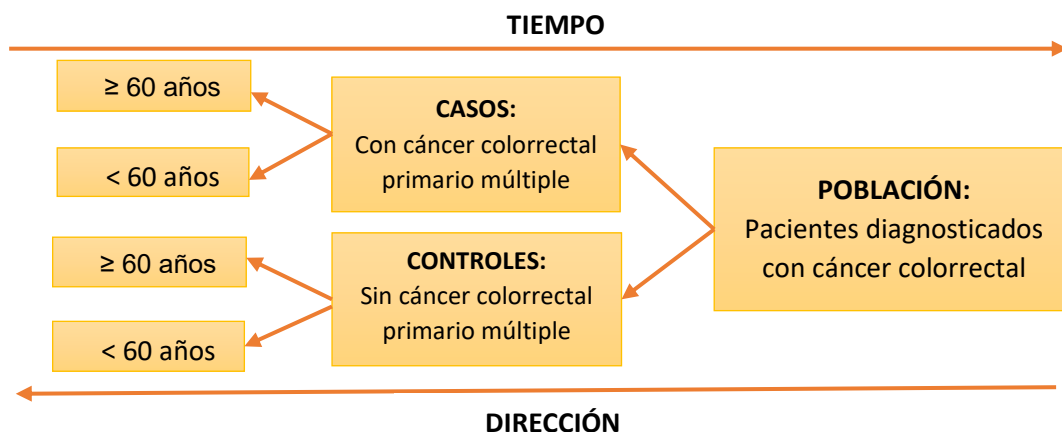
Hipótesis Nula: La edad no es un factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple en pacientes atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN).

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. MATERIALES

2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Cuantitativo, observacional, analítico y retrospectivo.

2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: Casos y controles



2.1.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal que recibieron atención en el Departamento de Cirugía en Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, del año 2007 al 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CASOS

Pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer colorrectal primario múltiple sincrónico o metacrónico, ya sea en mismo órgano (colon o recto) o en diferentes órganos; atendidos en el Departamento de Cirugía en Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas con disponibilidad de registros médicos completos y datos clínicos adecuados.

CONTROLES:

Pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer colorrectal sin neoplasia colorrectal maligna primaria múltiple, atendidos en el Departamento de Cirugía en Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas y con disponibilidad de registros médicos completos y datos clínicos adecuados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (AMBOS GRUPOS)

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con antecedentes de otras neoplasias malignas primarias múltiples extra – colorrectales, que no estén relacionadas directamente con la neoplasia colorrectal maligna primaria múltiple.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas secundarias o metastásicas en el colon, recto u otro órgano.
- Registros médicos incompletos o falta de datos clínicos necesarios para el análisis del estudio.

2.1.4. MUESTRA

UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorectal atendido en el Departamento de Cirugía en Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte durante los años 2007- 2023.

UNIDAD DE MUESTREO

La historia clínica del paciente con diagnóstico confirmado de cáncer colorectal atendido en el Departamento de Cirugía en Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte durante los años 2007- 2023.

TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño de la muestra correspondiente, se utilizó la fórmula de muestreo para casos y controles, así mismo, se empleó el antecedente de Lin et al. (China, 2018), donde se pudo observar que el 65.4% de los pacientes ≥ 60 años de edad presentaron cáncer colorrectal primario múltiple, mientras el 22.6% de los pacientes < 60 años de edad no presentaron esta patología (7). Para calcular el tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula estadística:

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Donde:

Φ : 3; representa el número de controles por caso

P_1 : 0.654; representa la proporción de casos esperados

P_2 : 0.226; representa la proporción de controles

$\bar{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$; representa el promedio ponderado

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$; indica el coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 1.645$; indica el coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 95%

- Proporción de casos esperados: 65.4%
- Proporción de controles: 22.6%
- Odds ratio a detectar: 6.5
- Número de controles por caso: 3
- Nivel de confianza: 95,0%

Potencia (%)	Tamaño de muestra		
	Casos	Controles	Total
95.0	21	63	84

Se necesitaron 21 pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple y 63 pacientes sin neoplasia colorrectal maligna primaria múltiple, en total se necesitaron 84 pacientes.

MUESTREO

De tipo probabilístico para casos y controles

2.1.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
INDEPENDIENTE				
Edad	Cuantitativa	Nominal	Registrada en la historia clínica	≥ 60 años < 60 años
DEPENDIENTE				
Cáncer colorrectal primaria múltiple	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico consignado en la historia clínica	Sí No
INTERVINIENTES				
Sexo	Cualitativa	Nominal	Registrado en la historia clínica	Masculino Femenino
Antecedente familiar de CCR	Cualitativa	Nominal	Reportado en la historia clínica	Sí No
Estilos de vida no saludables	Cualitativa	Nominal	Consignado en la historia clínica	Tabaquismo Alcoholismo
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Reportado en la historia clínica	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus

2.1.6. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

- **Edad:** Se refiere al período de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el presente (16).
- **Sexo:** Se refiere a la clasificación biológica de un individuo en función de sus características sexuales primarias y secundarias. Se clasifica en masculino y femenino (17).
- **Antecedente familiar de cáncer colorrectal:** Se refiere a la presencia de casos de cáncer colorrectal en algún miembro familiar de un paciente (18).
- **Cáncer colorrectal primario múltiple:** Se refiere a la presencia de múltiples neoplasias malignas en el mismo órgano (colon o el recto) o en diferentes órganos. Se clasifican según el tiempo de aparición de las neoplasias, dividiéndose en: sincrónicas, aquellas que se detectan simultáneamente o hasta en 4 meses del diagnóstico del primer tumor primario y metacrónicas, aquellas que se detectan después de 4 meses del diagnóstico del primer tumor (19).
- **Comorbilidades:** Es la presencia de afecciones coexistentes en una persona respecto al diagnóstico inicial (20).
- **Estilos de vida no saludables:** Es un conjunto de patrones conductuales que pueden repercutir negativamente en la salud de los individuos, como el tabaquismo, alcoholismo, etc. (15).

2.2. MÉTODOS

2.2.1. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El proyecto de investigación se presentó al Comité de Investigación del programa de estudios de Medicina Humana de la Universidad Privada

Antenor Orrego para su revisión y aprobación; una vez aprobado por el Comité de Investigación, se solicitó la resolución de bioética por parte de la universidad; ya aprobados estos documentos, fueron presentados junto con la solicitud de autorización al director ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) - NORTE, ubicado en Trujillo, Perú. Una vez obtenida la autorización para llevar a cabo el proyecto, se procedió a la selección de pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad, de los cuales se extrajo información de las historias clínicas para la recolección de datos, las cuales se registraron en una ficha de recolección de información según el formato establecido en el *Anexo 1*. Luego se realizó la tabulación de los mismos para poder llevar a cabo el análisis estadístico necesario para alcanzar los objetivos planteados en el estudio, con los resultados obtenidos del análisis estadístico, se procedió a la interpretación correspondiente de los hallazgos. Finalmente, en base a los resultados y la interpretación, se elaboró la discusión y las conclusiones del estudio.

2.2.2. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se usó una hoja de cálculo de Microsoft Excel y un Software estadístico IBM SPSS versión 25 para el procesamiento de la información obtenida.

Estadística descriptiva: Los resultados se presentaron en tabla de doble entrada. Obteniéndose proporciones para las variables cualitativas.

Estadística analítica: La prueba chi cuadrado fue empleada para las variables cualitativas. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Se obtuvo el Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre las variables, según el modelo de estudio planteado.

El análisis multivariado fue por medio de la regresión logística se realizó para determinar si existe asociación significativa entre las variables principales con las intervinientes. Los gráficos y cuadros de doble entrada se crearon representando las diferentes frecuencias de las variables propuestas.

2.2.3. ASPECTOS ÉTICOS

Se garantizó la confidencialidad de la información recopilada en este estudio de casos y controles, utilizando únicamente los registros médicos de los pacientes. Se cumplieron estrictamente las disposiciones y principios establecidos en la declaración de Helsinki II (21) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) (22). Así mismo, se tomó en cuenta la declaración de Bioética y DDHH UNESCO 2005 (23), la ley N°29414 (octubre 2009) que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud (24) y la ley N°29733 (Julio 2011) de protección de los datos personales (25). Además, este proyecto de investigación fue sometido a la revisión y aprobación del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, asegurando la protección y el bienestar de los participantes.

III. RESULTADOS

En el análisis, se evidenció que la proporción de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal primario múltiple en ≥ 60 años de edad fue del 61.9% comparado con los pacientes < 60 años de edad con una proporción del 38.1 % (ver tabla 1).

En el análisis bivariado, se evidenció que los pacientes ≥ 60 años de edad ($p=0.014$, $OR=3.949$, $IC: 1.250 - 9.768$), con antecedente familiar de cáncer colorrectal ($p=0.001$, $OR=9.455$, $IC: 3.096 - 28.872$), y, que consumen tabaco ($p=0.001$, $OR=9.167$, $IC: 2.935 - 28.629$) y alcohol ($p=0.016$, $OR=3.497$, $IC: 1.222 - 10.007$); tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer colorrectal primario múltiple, comparado con el grupo control. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre el sexo, hipertensión arterial y diabetes mellitus con la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple (ver tabla 1).

En el análisis multivariado, se encontró que solamente la edad ≥ 60 años ($p=0.039$, $OR(a)= 3.533$, $IC:1.864 - 14.449$), antecedente familiar de cáncer colorrectal ($p=0.006$, $OR(a)=8.485$, $IC:1.823 - 39.489$) y consumo de tabaco ($p=0.035$, $OR(a)=4.944$, $IC:1.119 - 21.849$), fueron factores de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre el sexo, alcoholismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus con la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple (ver tabla 2).

Tabla N°1. Datos y análisis bivariado de las variables en estudio de los pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple. IREN, 2007-2023.

Variables	Cáncer colorrectal primario múltiple				p**	OR (IC.95 %)
	Si		No			
	N	%	N	%		
Edad						
≥ 60 años	13	61.9%	20	31.7%	0.014	3.949 (1.250 - 9.768)
< 60 años	8	38.1%	43	68.3%		
Sexo						
Masculino	13	61.9%	34	54.0%	0.526	1.386 (0.505 - 3.807)
Femenino	8	38.1%	29	46.0%		
Antecedente familiar de CCR						
Si	14	66.7%	11	17.5%	0.001	9.455 (3.096 - 28.872)
No	7	33.3%	52	82.5%		
Estilos de vida no saludables						
Tabaquismo						
Si	12	57.1%	8	12.7%	0.001	9.167 (2.935 - 28.629)
No	9	42.9%	55	87.3%		
Alcoholismo						
Si	10	47.6%	13	20.6%	0.016	3.497 (1.222- 10.007)
No	11	52.4%	50	79.4%		
Comorbilidades						
Hipertensión arterial						
Si	3	14.3%	10	15.9%	0.862	0.883 (0.219 - 3.570)
No	18	85.7%	53	84.1%		
Diabetes Mellitus						
Si	4	19.0%	16	25.4%	0.554	0.691 (0.202 - 2.360)
No	17	81.0%	47	74.6%		
Total	21	100.0%	63	100.0%		

* Prueba Chi cuadrado / ** Prueba Odds Ratio / ** Intervalo de confianza

Tabla N°2. Análisis multivariado para las variables en estudio de los pacientes con cáncer colorrectal primario múltiple. IREN, 2007-2023.

Variables en la ecuación	B	Sig.	OR(a)	95% C.I. para OR(a)	
				Inferior	Superior
Edad mayor e igual a 60 años	1.262	0.039	3.533	1.864	14.449
Sexo	-0.194	0.811	0.824	0.169	4.016
Antecedente familiar de CCR	2.138	0.006	8.485	1.823	39.489
Tabaquismo	1.598	0.035	4.944	1.119	21.849
Alcoholismo	0.812	0.271	2.252	0.531	9.561
Hipertensión arterial	-1.060	0.278	0.347	0.051	2.350
Diabetes Mellitus	-1.367	0.157	0.255	0.038	1.689
Constante	3.663	0.102	0.026		

OR(a)= regresión logística

- a. Variables especificadas: edad mayor e igual a 60 años, sexo, Antecedente familiar de CCR, Tabaquismo, Alcoholismo, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus.

IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evidenció que la proporción de casos diagnosticados con cáncer colorrectal primario múltiple fue mayor en pacientes ≥ 60 años de edad con el 61.9% comparado con los pacientes < 60 años de edad con una proporción del 38.1%, motivo por el cual, mediante el análisis, se determinó que la edad ≥ 60 años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que resultó ser altamente significativo ($p=0.039$; $OR(a)=3.533$). Estos hallazgos son consistentes con el estudio realizado por Lin et al. (China, 2018), en el cual se reportó que el intervalo de la edad entre los 60 a 79 años, es un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, fue significativo ($p<0.001$, $OR=1,5$) (7). Así mismo, estos resultados son similares con el estudio realizado por Carrasco et al. (Chiclayo, Perú), en el año 2018, en el cual, se encontró que la edad promedio para presentar neoplasia maligna primaria múltiple es de 66 años (7%), siendo necesario un enfoque integral en estos pacientes (10). Además, otro estudio realizado por Lindberg et al. (Dinamarca), en el año 2019, se evidenció que los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal esporádico no hereditario en el rango de edad entre los ≥ 65 años y < 89 años, tienen un riesgo significativamente alto para presentar cáncer colorrectal primario múltiple ($p<0.0001$), siendo similar a los resultados de nuestro estudio, subrayando la necesidad de realizar una vigilancia epidemiológicamente activa en los pacientes que tienen este rango de edad afectados por cáncer colorrectal esporádico (11). Aparte, en el estudio de Tanjak et al. (Tailandia), en el año 2021, identificaron que la edad promedio de 60 años es un factor de riesgo para la presentación de neoplasia maligna primaria múltiple, ya que, fue estadísticamente significativa ($p<0,001$, $OR=1,01$), concordando con los resultados de nuestro estudio (14). También, Hung et al. (China), en el año 2019, demostraron que

la edad avanzada entre los ≥ 65 años y < 80 años es un factor de riesgo independiente para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$, $OR = 1,828$) (12). Por otro lado, Chin et al. (China, 2018), identificaron que el rango de edad entre los ≥ 50 y < 75 años fue significativo ($p < 0.001$, $OR = 1,51$), por tanto, fue considerado como un factor de riesgo para presentar cáncer colorrectal primario múltiple (9). Por el contrario Arakawa et al. (Japón), en el año 2018, demostraron, que el intervalo de edad < 50 años y ≥ 50 años no es un factor de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, porque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,957$), cuyo resultado difiere con el nuestro, ya que, consideraron de manera conjunta a la población adulta y a los adultos mayores, pudiendo deberse a aspectos metodológicos considerados en el estudio (tamaño de muestra, características epidemiológicas poblacionales, etc.), aspectos geográficos ya que la investigación fue realizada en el entorno internacional (8), además, la diferencia poblacional del país de esta investigación respecto al nuestro, podría generar diferencia porcentual identificado en nuestro estudio. Sin embargo, es fundamental destacar que investigaciones previas respaldan a la edad ≥ 60 años como factor de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, debido a que, las personas de la tercera edad, por el “envejecimiento”, según, algunas teorías tienen alteraciones en los procesos reparadores del ADN, activación inadecuada de oncogenes, disfuncionalidad de los genes supresores, aumento de la inestabilidad genética del ADN por alteración de su metilación y acortamiento de telómeros, alteración del microambiente por acumulación de células senescentes, disminución de la respuesta inmunológica, además, por la exposición prolongada y alteración de la actividad celular senescente a carcinogénicos, jugando un rol importante en el desarrollo de esta neoplasia (26, 27). Por otra parte, es importante destacar los

diferentes paradigmas en el tamizaje del cáncer colorrectal de otras nacionalidades respecto a la edad de inicio, siendo necesario realizar una investigación a nivel nacional para analizar la evidencia y discutir las recomendaciones considerando los condicionamientos propios de nuestra nación. Ante este escenario tan heterogéneo, es fundamental mantener las recomendaciones señaladas por diversas guías internacionales respecto a la edad de inicio y la finalización del tamizaje del cáncer colorrectal que comienza desde los 50 años hasta los 75 años de edad (28, 29, 30). Por otro lado, la Guía NCCN del año 2021, recomienda las pruebas de detección de cáncer colorrectal a partir de los 40 o 45 años hasta los 75 años de edad según los niveles de riesgo (bajo, medio y alto) en el que se encuentre clasificado el paciente. Respecto, al nivel de riesgo medio se recomienda la prueba de detección de sangre oculta en heces anual o bianual y/o una rectosigmoidoscopia cada 5 años (si estas pruebas son positivas, debe realizarse una colonoscopia) o una colonoscopia cada 5 o 10 años; para el nivel de riesgo alto, debe realizarse la prueba colonoscópica, según el criterio clínico del médico tratante siguiendo los criterios de Ámsterdam y/o los criterios modificados de Bethesda (31, 32).

Por otro lado, este estudio evidenció que el sexo no fue estadísticamente significativo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple ($p=0.811$; $OR(a)=0.824$). Estos resultados son consistentes con la investigación de Arakawa et al. (Japón, 2018), ya que, se reportó que el sexo no fue estadísticamente significativo para el desarrollo de esta patología ($p=0.912$) (8). Por el contrario, estudios de Lin et al (China, 2018), Chin et al. (China, 2018), Lindberg et al. (Dinamarca, 2019) y Hung et al. (China, 2019), demostraron que el sexo masculino fue estadísticamente significativo [$(p<0.005, OR=1,4)$, ($p<0.001, OR=1,61$), ($p<0.0001$), ($p<0.001, OR=1,60$)]; para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple (7, 9, 11, 12). A diferencia de otras investigaciones

realizada por Carrasco et al. (Perú, 2018), en el cual, identificaron al sexo femenino (5%) como factor de riesgo para presentar neoplasia maligna primaria múltiple, así mismo, Tanjak et al. (Tailandia, 2021), reportaron que el sexo femenino fue estadísticamente significativo ($p < 0.016$, $OR = 0,94$) para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple (10, 14). Actualmente, no se han reportado investigaciones que expliquen fisiopatológicamente si el sexo es un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple. Pero, se han descrito algunas hipótesis, que, sugieren que los varones tienen mayor riesgo de presentar cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, tienen alta probabilidad de tener una dieta rica en carnes procesadas, de ser mayores consumidores de alcohol y tabaco, alto depósito de grasa visceral, y menos atentos a los programas de detección temprana existentes (33, 34, 35). Otras hipótesis indican que las mujeres post menopáusicas (periodo que comienza a los 12 meses o al año de la falta de la ausencia de la menstruación hasta la finalización de la vida, ocurriendo un déficit casi total de las concentraciones circulantes de estrógenos induciendo a la aparición de síntomas psicósomáticos) pueden presentar cáncer colorrectal primario múltiple, mientras que, en otros estudios se reportaron que las mujeres post menopáusicas que reciben TRH (terapia de reemplazo hormonal combinada) tienen menos riesgo de presentar cáncer colorrectal primario múltiple, aún en investigación; pero tienen más riesgo de presentar cáncer de mama, cáncer de endometrio, tromboembolismos venosos (pulmonar o venoso profundo), accidente cerebrovascular (ACV) y eventos coronarios (36, 37, 38). Además, en esta investigación se halló que el antecedente familiar es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, resultó estadísticamente significativo ($p = 0.006$, $OR(a) = 8.485$). Estos resultados son consistentes con el estudio realizado por Lin et al. (China, 2018), en el cual, se

identificó al antecedente de cáncer colorrectal como factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, fue significativo ($p < 0.01$, $OR = 1,5$) (7). Así mismo, otro estudio realizado por Chin et al. (China, 2018), reportó que el antecedente de cáncer colorrectal fue significativo ($p < 0.001$, $OR = 1,94$), por lo cual, se consideró como un factor de riesgo independiente para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple (9). Aparte, Hung et al. (China, 2019), en su estudio reportó que el antecedente de cáncer colorrectal es un factor de riesgo independiente para desarrollar cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, fue altamente significativo ($p < 0.001$, $OR = 1,794$) (12). Cuando existe antecedente familiar de cáncer colorrectal de primer y/o segundo grado de consanguinidad, la probabilidad de presentar cáncer colorrectal primario múltiple, aumenta hasta en dos veces y hasta en cuatro veces cuando existen dos o más familiares afectados, en conjunto con los estilos de vida y el entorno ambiental, generan que los miembros de dicha familia sean más susceptibles. También, puede producirse por heredar mutaciones genéticas que se transmiten de padres a hijos y de generación en generación, y, estas, son mutaciones germinales que se pueden encontrar a nivel celular en todo el organismo, como la mutación del gen APC y HNPCC, ocurriendo entre 5 a 7 eventos moleculares como las alteraciones en el número cromosomal (aneuploidía y pérdida del material genético a nivel del cromosoma 5q), gen APC, cromosoma 18q, gen DCC/MADH2/MADH4, cromosoma 17p gen TP53; y estos ocurren en dos direcciones [inestabilidad cromosómica y el fenotipo metilador de las islas CPG (CIMP) con inestabilidad del microsatélite], siendo el evento más precoz la pérdida del gen APC que, en conjunto con el daño de los genes reparadores del ADN aumentan el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (18, 31, 33).

Por otra parte, en el presente estudio se identificó al consumo de tabaco como factor de riesgo de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que, resultó estadísticamente significativo ($p=0.035$, $OR(a)=4.944$). Este hallazgo es consistente con el estudio realizado por Hung et al. (China, 2019), reportándose que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente de cáncer colorrectal primario múltiple, por ser altamente significativo ($p<0.001$, $OR=1,589$) (12). El consumo de tabaco o el llamado “hábito de fumar”, por los compuestos hidrocarburos aromáticos policíclicos que están presentes en el humo del cigarrillo como el benzopireno, produciendo alteraciones en el metabolismo de las monooxigenasas del sistema citocromo P450 (CYP), estos compuestos pro-cancerígenos son eliminados del organismo mediante diversos sistemas de desintoxicación, prioritariamente por la enzima de la fase 1 monooxigenasa (CYP1A1), al ser activados, se transforman en carcinógenos, que no serán eliminadas por las alteraciones en el sistema de reparación del ADN que estas producen, afectando los diversos polimorfismos genéticos, predisponiendo al desarrollo de esta patología (39, 40). Por el contrario, en este estudio se evidenció, que el consumo de alcohol no es un factor de riesgo para desarrollar esta patología, porque no fue estadísticamente significativo ($p=0.271$, $OR(a)=2.252$), difiriendo del estudio realizado por Hung (China, 2019), que identifica al consumo diario de alcohol (> 600ml), como factor de riesgo independiente para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que resultó altamente significativo ($p<0.001$, $OR=1,589$) (12); pudiendo deberse a aspectos metodológicos considerados en el estudio (tamaño de muestra, características epidemiológicas poblacionales, etc.), aspectos geográficos ya que la investigación fue realizada en el entorno internacional; y, a una de las limitaciones de este estudio, la cual, fue el sesgo de información, ya que, por el inadecuado llenado de las historias clínicas pudo haberse obviado los

antecedentes personales. Por su parte, el consumo moderado o excesivo de alcohol aumenta el riesgo de presentar cáncer colorrectal de dos hasta 3 veces, ya que, el alcohol por el mecanismo de metabolización del etanol, se oxida en acetaldehído, siendo el metabolito más tóxico del etanol, por lo cual se considera un agente cancerígeno, ya que, promueve el desarrollo de cáncer colorrectal a través de múltiples mecanismos, en la cual se incluyen la interferencia en la replicación, inducción del daño y formación de aductos de ADN. Además, se ha demostrado que las sustancias generadas por las diversas rutas del metabolismo del alcohol como el acetaldehído, especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por el CYP2E1 y los aductos formados por las interacciones del metabolito o especies reactivas de oxígeno (ROS) con el ADN, afecta el material genético por mutaciones y por alteraciones cromosómicas, perjudicando el mecanismo y/o proceso de reparación del ADN. Aparte, el alcohol por su efecto anti – fólico, afecta el metabolismo del ácido fólico, que se encarga de la metilación, síntesis y reparación del ADN, generando déficit del mismo, promoviendo la carcinogénesis (40).

También, en esta investigación se identificó que las comorbilidades como hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM), no fueron factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple, porque no resultaron ser significativos [($p=0.278$, $OR=0,347$) y ($p=0.157$, $OR=0.255$)], respectivamente; estos hallazgos difieren del estudio realizado por Chin et al. (China, 2018), en el cual se reportó que la hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) son factores de riesgo para presentar cáncer colorrectal primario múltiple, por ser altamente significativos [($p<0.001$, $OR=1,39$), ($p<0.001$, $OR=1,21$)], respectivamente, pudiendo deberse a aspectos metodológicos considerados en el estudio (tamaño de muestra, características epidemiológicas poblacionales, etc.), aspectos geográficos ya que la

investigación fue realizada en el entorno internacional; y, a una de las limitaciones de este estudio, la cual, fue el sesgo de información, ya que, por el inadecuado llenado de las historias clínicas pudo haberse obviado los antecedentes patológicos personales (33, 34, 40).

Por lo tanto, el cáncer colorrectal primario múltiple es etiológicamente multifactorial, ya que, los factores de riesgo biológicos no modificables como el sexo, edad, antecedente familiar de cáncer colorrectal y los factores de riesgo modificables como los hábitos no saludables (consumo de alcohol y tabaco) y las comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes mellitus) interaccionan entre sí alterando los procesos y/o mecanismos biológicos, celulares, y moleculares reparadores del ADN; afectando su epigenética, la cual predispondrá al desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple. Los factores de riesgo potencialmente modificables en personas con antecedentes de cáncer colorrectal, mediante acciones de prevención y/o cambios en los estilos de vida ayudará a disminuir el riesgo de presentación cáncer colorrectal, siendo un aspecto difícil de modificar, pero, en personas con antecedentes de cáncer colorrectal se ha encontrado como factor motivacional para el cambio de los malos hábitos diarios a la percepción del riesgo de la enfermedad, siendo mayor en personas con antecedente de cáncer colorrectal, esto puede usarse como herramienta de prevención personalizada (tanto para la modificación de hábitos como para la participación en cribados), lo cual está demostrado que tiene más efectividad que los mensajes generalizados. Por ende, es necesario identificarlas para realizar la tamización y detección temprana, con la finalidad de mejorar el pronóstico y reducir la morbimortalidad por cáncer colorrectal primario múltiple.

V. CONCLUSIONES

1. El presente estudio evidenció que la proporción de casos diagnosticados con cáncer colorrectal primario múltiple fue mayor en pacientes ≥ 60 años de edad con el 61.9% comparado con los pacientes < 60 años de edad con una proporción del 38.1%.
2. La edad ≥ 60 años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple, ya que resultó ser altamente significativo.
3. El antecedente familiar de cáncer colorrectal y el consumo de tabaco, son factores de riesgo para la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple.
4. El consumo de alcohol resultó estadísticamente significativo con la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple en el análisis bivariado; pero, en el análisis multivariado no demostró ser significativo con el desarrollo de esta patología.
5. En el análisis bivariado y multivariado no se observó asociación significativa entre el sexo, hipertensión arterial y diabetes mellitus con el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple.

VI. RECOMENDACIONES

1. Ante la evidencia identificada en este estudio, se debe realizar una vigilancia epidemiológicamente activa en personas ≥ 60 años de edad según nuestro punto de corte, con antecedente familiar de cáncer colorrectal (CCR) y que consumen tabaco; siendo importante la tamización y la detección temprana, permitiendo mejorar el pronóstico y reducir la morbilidad por cáncer colorrectal primario múltiple.
2. Al identificar la existencia de diversos factores de riesgo (multifactorial) predisponentes para el desarrollo de cáncer colorrectal primario múltiple, se sugiere que en la entidad de estudio sean consideradas para identificarlas en los pacientes que son atendidos, siendo muy importante para futuras investigaciones, cuyo fin, siempre será mejorar la salud de los pacientes.
3. Se recomienda realizar una investigación que incluya los múltiples factores de riesgo que se encuentran asociados a la presentación del cáncer colorrectal primario múltiple, descritos por los autores antes mencionados, identificando los factores modificables y no modificables, con la finalidad de mejorar la prevención secundaria.
4. Se recomienda realizar investigaciones adicionales a nivel local y nacional, con el objetivo de ampliar la evidencia científica, por tanto, se debe fomentar la ejecución de nuevos estudios, la cual, permitirá la contrastación de información y a su vez se obtendrán resultados de diferentes poblaciones y entornos clínicos, siendo de gran utilidad en la prevención activa epidemiológica (se podrán implementar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas, contribuyendo así a la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal primario múltiple), generando un gran impacto en la salud pública.

VII. LIMITACIONES

1. La ausencia de investigaciones sobre cáncer colorrectal primario múltiple a nivel local y nacional dificultó en la elección de los aspectos metodológicos considerados en este estudio, ya que solamente existen investigaciones sobre esta patología a nivel internacional.
2. Escasas investigaciones a nivel internacional limitaron el análisis estadístico de este estudio, ya que las características epidemiológicas y poblacionales utilizadas pueden variar según la realidad de nuestro país, pudiendo obtener diferentes resultados respecto a los factores de riesgo que se encuentran asociados a la presentación de cáncer colorrectal primario múltiple.
3. La recopilación de información obtenida de las historias clínicas puede verse afectada y/o alterada por el sesgo de información, debido a un registro inapropiado o a la omisión de información, la cual, dificultará identificar las variables utilizadas en este estudio; por tanto, se brindó una minuciosa y especial atención a la revisión exhaustiva de las historias clínicas, con el fin de atenuar este sesgo. Es importante tenerlo en cuenta ya que servirá para la realización de futuras investigaciones.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2023];70(6):443-59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21637>
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag C, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN | Gut [Internet]. 2023 [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/72/2/338>
3. Ladrón D, Quera R, Rozas S, Schacher S, Reyes J, Pardo C, Pedaur R. Cancer sincronico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. Rev. Med. Chil. [Internet] 2017 [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017001101421#:~:text=Seg%C3%BAn%20los%20criterios%20de%20Warren,uno%20sea%20met%C3%A1stasis%20del%20otro
4. Amin M, Gress D, Vega L, Edge S. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edición. Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Compton CC, editores. Estados Unidos; 2018.
5. Granados Flores N. Diagnóstico de cuatro neoplasias primarias sincrónicas en un adulto | Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2022 [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/12404>
6. Salvatierra Rojas KE. Perfil epidemiológico y clínico del cáncer colorrectal en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Junín, 2020- 2021. Universidad

Peruana Los Andes [Internet]. 27 de septiembre de 2022 [citado 4 de junio de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/4392>

7. Lin P, Chiang J, Huang H, You J, Chiang S, Hsieh P, et al. Various clinicopathological features of patients with metachronous colorectal cancer in relation to different diagnostic intervals | SpringerLink [Internet]. 2018 [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-018-3106-7>
8. Arakawa K, Hata K, Nozawa H, et al. Prognostic Significance and Clinicopathological Features of Synchronous Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5889-5895.
9. Chin CC, Kuo YH, Chiang JM. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Disease* [Internet]. 2019 [citado 21 de mayo de 2023];21(4):432-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/codi.14539>
10. Carrasco D, Chonlon K, et al. Repositorio de Tesis USAT: Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con múltiples cánceres primarios en un hospital de Chiclayo durante los años 2009-2015 [Internet]. 2018 [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://tesis.usat.edu.pe/handle/20.500.12423/1000>
11. Lindberg LJ, Ladelund S, Bernstein I, Therkildsen C, Nilbert M. Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: Population-Based Estimates in Denmark with Focus on Non-Hereditary Cases Diagnosed After Age 50. *Scand J Surg.* 2019;108(2):152-158.
12. Hung Y, Yuan H, Fu J, Ming J, Chien C. Common Habitual Behaviors and Risk of Synchronous Colorectal Cancer: A retrospective case-control study. *Int J colorectal Dis.* [Internet] 2019 [citado 21 de mayo de 2023], 34(4):1421-1430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278528/#:~:text=Conclusions%3A%20sCRC%20prevalence%20was%20significantly,factor%20for%20lowering%20sCRC%20risk.>

13. Rufín L, Martínez-Morejón A, Méndez-Martínez J, Vega-Socorro M. El consumo de café: su asociación con el riesgo de padecer cáncer. Rev. Med. Electrón [Internet]. 2021 [citado 15 enero 2024]; 43 (6): 1649-1659. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v43n6/1684-1824-rme-43-06-1649.pdf>
14. Tanjak P, Suktitipat B, Vorasans N, Juenglwattanskitti P, Thiengtrong B, Congjang C, Theraskvichya S, Laiteerapong S. Cancer Risks and Associations of Cancers metachronous multiple primaries and synchronous: a retrospective study of 25 years. BMC Cancer. [Internet]. 2021 [citado 21 de mayo de 2023], 21(1):1045. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556087/>
15. Ramos Muñoz W, Guerrero N, Osis J, Guerrero P, Paredes A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. 1era edición. Lima: MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ; 2022. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020_27_120833.pdf
16. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ªed., [versión 23.3 en línea]. [Internet] [citado 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es>
17. Definiciones de sexo y sexualidad | Planned Parenthood League of Massachusetts [Internet]. [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.plannedparenthood.org/planned-parenthood-massachusetts/local-training-education/educacion-para-padres/informacion-acerca-de-la-pubertad-y-entendimiento-de-la-sexualidad/definiciones-de-sexo-y-sexualidad>
18. Rubín-García M, Martín V, Vitelli-Storelli F, Moreno V, Aragonés N, Ardanaz E, et al. Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal. Gac Sanit [Internet]. 19 de diciembre de 2022 [citado 4 de junio de 2023]; 36:345-52. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/ga/2022.v36n4/345-352/>

19. Salazar S, Ramírez E, Useche E. Cáncer primario múltiple sincrónico. A propósito de un caso. Revista GEN [Internet]. 7 de octubre de 2016 [citado 4 de junio de 2023];65(2):136-9. Disponible en: <http://www.genrevista.org/index.php/GEN/article/view/276>
20. Organización Mundial de la Salud. DECS. 2018. Comorbilidad. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=24572&filter=ths_termall&q=comorbilidad
21. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
22. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 2012. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/19A_Ley_26842_Ley_General_de_Salud.pdf
23. La declaración de Bioética y Derechos Humanos. París, Francia:19 de octubre. UNESCO 2005. Disponible en: <https://es.unesco.org/about-us/legal-affairs/declaracion-universal-bioetica-y-derechos-humanos>
24. La Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud. Ley N°29414. Perú: 02 de octubre de 2009. Disponible en: <https://censopascindoc.ins.gob.pe/ley-no-29414-ley-que-establece-los-derechos-de-las-personas-usuarias-de-los-servicios-de-salud/>

25. La Ley de protección de los datos personales. Ley N°29733. Perú: 03 de Julio de 2011. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/243470-29733>
26. Flores. Envejecimiento y cáncer. Rev CI EMed UCR [Internet]. 2017 [citado 23 noviembre 2023]; 7(3): 11-16. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/30017>
27. Corte M, Gava R, Vizoso F, Rodríguez J, Fagilde M, Abdel-Lah O, et al. Características, patrón de manejo y pronóstico del cáncer colorrectal. MEDIFAM [Internet]. 2003 [citado 23 noviembre 2023]; 13(3): 151-158. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000300004
28. Ministerio de Salud de Argentina. Guía de procedimientos para la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado 15 enero 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000900cnt-2016-10-28-guia_ccr_consejeria.pdf
29. Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el tamizaje organizado de cáncer colorrectal en población de riesgo promedio en Argentina. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado 15 enero 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/2022-06-recomendaciones-tamizaje-organizado-de-ccr--poblacion-riesgo-promedio-Argentina.pdf>
30. Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de prevención del cancer. Actualizacion PAPPS 2022. Atención Primaria [Internet]. 2022 [citado 15 enero 2024];54(1): 102440. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656722001603>

31. National Comprehensive Cancer Network. Detección del cáncer colorrectal. NCCN guidelines for patients [Internet]. 2021. [citado 15 enero 2024]. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/Colorectal-Screening-SP-LATAM-patient-guideline.pdf>
32. Fundación Mutua Madrileña. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del carcinoma colorrectal. OncoSur [Internet]. 2009. [citado 15 enero 2024]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Carcinoma-Colorrectal.pdf>
33. Vanegas D, Ramírez L, Limas L, Pedraza A, Monroy A. Factores asociados a cáncer colorrectal. Rev. Méd. Risaralda [Internet]. 2020 [citado 15 enero 2024]; 26 (1): 68-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v26n1/0122-0667-rmri-26-01-68.pdf>
34. Lewandowska A, Rudzki G, Le Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. Cancer Control [Internet]. 2022 [citado 15 enero 2024]; 29(1): 1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000418/>
35. Sharma R. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 [citado 15 enero 2024]; 7: 627–47. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(22\)00044-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(22)00044-9/fulltext)
36. Ruiz A. Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama. Riesgos y beneficios. REV. COL. DE MENOPAUSIA [Internet]. 2019 [citado 15 enero 2024]; 25(4):7-19. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224464/25_4-8-20.pdf

37. García-carbonero R. El cáncer colorrectal en la mujer. Arbor [Internet]. 2015 [citado 15 enero 2024]; 191 (773): a236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3006>.
38. Fonseca C. Terapia de reemplazo hormonal: ventana de oportunidad. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2019 [citado 15 enero 2024]; 4(1): 14-22. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/166/407>
39. Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia. Manual para la detección temprana del cáncer de colon y recto. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. 2015 [citado 23 noviembre 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Colon
40. Roco A, Cerda B, Cayún J, Lavanderos A, Rubilar J, Cerro R, et al. Farmacogenética, tabaco, alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2018 [citado 23 noviembre 2023];89(4):432-440. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000400432

IX. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO MÚLTIPLE

N° de HC:

VARIABLE	Marca con una "X"
EDAD	<ul style="list-style-type: none">• ≥60 años• <60 años.....
SEXO	<ul style="list-style-type: none">• Masculino.....• Femenino.....
ANTECEDENTE FAMILIAR DE CCR	<ul style="list-style-type: none">• Sí....• No...
ESTILOS DE VIDA NO SALUDABLES	<ul style="list-style-type: none">• Tabaquismo• Alcoholismo
COMORBILIDADES	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión arterial• Diabetes mellitus
CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO MÚLTIPLE	<ul style="list-style-type: none">• Sí• No.....