

**IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES
CON CÁNCER COLORRECTAL EN EL ÁREA SANITARIA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO Y SUS DISTRITOS
DE ATENCIÓN SANITARIA**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

INMACULADA GALLEGO JIMÉNEZ

DIRECTORES:

FERNANDO DE LA PORTILLA DE JUAN

REYES BERNABÉ CARO

Sevilla, 2022.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

Don **FERNANDO DE LA PORTILLA DE JUAN**, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Y Doña **REYES BERNANBÉ CARO**, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

Que Doña INMACULADA GALLEGO JIMÉNEZ, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección y orientación, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, el trabajo titulado “**IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO Y SUS DISTRITOS DE ATENCIÓN SANITARIA**”, que a mi juicio es apto para optar al grado de Doctor.

Sevilla, diciembre de 2022-12-17

Fdo. FERNANDO DE LA PORTILLA DE JUAN

REYES BERNABÉ CARO

Una tesis doctoral es un proceso largo y complejo. Es el momento de agradecer la colaboración de todas las personas que han ayudado en este trabajo.

Mi más sincero y profundo agradecimiento a mi director y tutor de tesis, el Dr. Fernando de la Portilla. A Fernando tengo que agradecerle no solo el tiempo y el esfuerzo dedicado a guiarme en este trabajo, sino también el haberme animado a continuar en épocas más difíciles y todo lo aprendido de él como profesional y como persona. Para mí él y Eva son un ejemplo a seguir siempre.

A la Dra. Bernabé, gracias por ser directora de mi tesis y aconsejarme en este camino. A ella también tengo que agradecerle que hace muchos años, siendo estudiante de medicina y ya oncóloga de vocación, las prácticas a su lado supusieron un modelo de conocimiento, trabajo y atención a los pacientes que poco después culminaría eligiendo su hospital para mi residencia en Oncología Médica. Gracias a ella y al Dr. Salvador Bofill por su apoyo para seguir ejerciendo un trabajo que me apasiona en el Hospital Virgen del Rocío.

A la sección de tumores digestivos de Oncología Médica de mi hospital. Por lo aprendido, por lo que me queda por aprender y por el trabajo en equipo.

A los compañeros de cada uno de los comités de Cirugía Digestiva por ayudar en cada una de mis dudas, y por la generosidad y disposición que muestran siempre.

A los pacientes y sus familias. Ellos son el principio, el durante y el final de todo mi esfuerzo diario. Gracias.

A Carola, Paula y a la pequeña estrella Lucía. Sois mi mayor tesoro y me hacéis sentir tremendamente afortunada y feliz. Ya sabéis que “podemos (podéis) llegar a donde queráis, cangrejitas”.

A Nico, por llevarme a ellas. Gracias por los paseos, las conversaciones, los viajes y las risas de todos estos años entre charco y charco. Por las playas de Sagres y sus líneas. Por seguir convirtiendo las sombras en sueños. “Los leones rugen pero hace tiempo que nos han dejado de asustar”.

A mi madre, por el esfuerzo y el sacrificio durante años para que cumpliera mis sueños. Por transmitirme el amor por la lectura de cualquier tipo y a cualquier hora. Por los días malos, el paño de lágrimas y ser la mejor abuela. Sin tu apoyo no podría haber seguido adelante. Te quiero.

En especial a mi padre. Por ser mi ejemplo en todas las facetas de la vida. Te echo de menos, cada día más. Te lo prometí aquel Septiembre de 2020 y aquí estamos, este trabajo es también tuyo. “Guardo en mi corazón esa herencia benevolente que me ha dejado y, desde la admiración más profunda, fijo allí mi norte intentando dejar a mis hijas la misma huella.”

Por supuesto a las personas (ellas ya saben quienes son), que desde el gesto más pequeño al más grande, pararon su verano de hace ya unos años para que el mío continuara. Gracias por concederme esta prórroga de vida sin la que esta tesis y otras muchas cosas más no hubieran sido posibles.

“Today, as never before, the fates of men are so intimately linked to one another that a disaster for one is a disaster for everybody”

“Hoy, como nunca antes, los destinos de los hombres, están tan íntimamente ligados entre sí que un desastre para uno es un desastre para todos”

Natalia Ginzburgo

14 de julio de 1916

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. El cáncer colorrectal	6
1.1.1. Diagnóstico	16
1.1.2. Tratamiento	21
1.1.3. La terapia neoadyuvante total (TNT) en el cáncer de recto	26
1.1.4. Radioterapia de ciclo corto y TNT	29
1.1.5. Tasas de supervivencia por etapas para el cáncer colorrectal	31
1.1.6. Plan de seguimiento del cáncer colorrectal	32
1.2. Quimioterapia sistémica	37
1.2.1. La quimioterapia en las distintas etapas del cáncer colorrectal	37
1.2.2. Medicamentos empleados en el cáncer colorrectal	38
1.2.3. Guías NCCN y guías ESMO: Seguimiento en diferentes escenarios	44
1.3. Distribución del CCR por CCAA y provincias	51
1.4. La pandemia COVID-19	53
1.4.1. La vacunación contra el COVID-19	54

1.4.2. Las variantes de SARS-CoV-2 en España	56
1.4.3. Organización de la Atención Primaria en tiempos de pandemia	58
1.4.4. Potenciales repercusiones de la pandemia en la atención oncológica	60
1.4.5. Datos oficiales de pobreza en distritos sanitarios del área del Virgen del Rocío tras la pandemia COVID19	62
1.4.6. Capacidad asistencial y actividad COVID19 en hospitales españoles - El COVID finalizando el año 2022.....	66
1.4.7. Cribado de cáncer de colon en Andalucía durante la pandemia COVID19...	71
2. Justificación y planteamiento del problema. Hipótesis	73
3. Objetivos	77
3.1. Objetivo Principal	77
3.2. Objetivos Específicos	77
4. Metodología	79
4.1. Diseño	79
4.2. Ámbito	79
4.3. Criterios de inclusión	79
4.4. Criterios de exclusión	79
4.5. Periodos de estudio	80
4.6. Identificación de los pacientes candidatos y fuentes de datos	80

4.7	Variables y recogida de datos	80
4.8	Análisis estadístico	83
4.9	Aspectos éticos	86
5.	Resultados	87
5.1.	Características demográficas, clínicas y moleculares	87
5.2.	Estadio del CCR	91
5.3.	Aspectos quirúrgicos	98
5.4.	Aspectos relacionados con la valoración por Oncología Médica	100
5.5.	Supervivencia	105
5.5.1.	Mortalidad por cualquier causa	105
5.5.2.	Mortalidad específica por CCR	109
5.5.3.	Supervivencia libre de progresión en los pacientes estadio III	110
5.6.	Impacto de las condiciones socio-económicas	113
6.	Discusión	121
6.1	Impacto de la pandemia sobre los circuitos asistenciales del CCR	121
6.2	Impacto de la pandemia sobre la forma de presentación del CCR	123
6.3	Papel del programa autonómico de cribado	126
6.4	Impacto de la pandemia sobre el manejo terapéutico	127
6.5.	Impacto de la pandemia sobre la supervivencia del CCR	129

6.6 Impacto de los condicionantes socioeconómicos	129
6.7. Limitaciones y fortalezas	132
7. Conclusiones	135
8. Bibliografía	137
9. Anexos	151

RESUMEN

Introducción: Desde la irrupción del SARS-CoV-2, la pandemia COVID ha tenido un gran impacto sobre el sistema sanitario, incluyendo la necesidad durante varios momentos de la pandemia de suspender otras actividades asistenciales, incluida la actividad quirúrgica, y de reorganizar el uso de los recursos. Esta situación podría haberse traducido en un empeoramiento del funcionamiento de otros circuitos asistenciales, como el del cáncer colorrectal (CCR).

Objetivo: Determinar si la pandemia COVID-19 ha tenido impacto en los pacientes con diagnóstico CCR en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Metodología: Estudio retrospectivo observacional unicéntrico realizado en el área sanitaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico anatomopatológico de CCR en alguno de los tres periodos del estudio. Se definieron tres periodos del estudio: a) Periodo no COVID19: Febrero-Mayo 2019; b) Primera ola COVID19: Febrero-Mayo 2020 y c) Cuarta ola COVID19: Febrero-Mayo 2021. Se realizó una comparación de las características de los casos de CCR en función del periodo del estudio en el que fueron diagnosticados. La supervivencia tras el diagnóstico del CCR fue analizado mediante un análisis de supervivencia con estrategia de análisis tiempo al evento.

Resultados: Se incluyeron 220 pacientes diagnosticados de un CCR en los tres periodos de estudio. De ellos, 67 (30.5%) fueron diagnosticados en el periodo no COVID, 76 (34.5%) durante la primera ola COVID y 77 (35%) durante la cuarta ola COVID19. De los 220 casos, 81 (36.8%) se localizaron en colon izquierdo, 84 (38.2%) en colon derecho y 55 (25%) fueron neoplasias de recto. La proporción de pacientes metastásicos al diagnóstico fue del 11.9% en el periodo no COVID, del 18.4% en la primera ola COVID y del 29.9% en la cuarta ola ($p=0.008$). No existieron diferencias en la proporción de pacientes sometidos a cirugía ni en el tipo de cirugía en los distintos periodos de

estudio. Considerando la primera y la cuarta ola de manera agrupada, el tiempo mediano hasta la cirugía fue inferior en el periodo COVID que en el periodo no COVID (62 [39-88] vs 83 [45-115] días; $p=0.089$). Por otro lado, el tiempo mediano (Q1-Q3) desde la cirugía hasta la valoración de la consulta de oncología médica fue significativamente inferior en el periodo COVID que en el periodo no COVID (14 [8-21] días vs 21 [7-27]; $p=0.024$) mientras que el tiempo desde la primera valoración en consultas y el inicio de la quimioterapia fue similar en el periodo COVID que en el periodo no COVID (15 [10-28] días vs 18 [13-28]; $p=0.51$). De los 52 pacientes con neoplasia de colon estadio III al diagnóstico, la proporción de pacientes que recibió quimioterapia adyuvante en la primera ola fue del 44%, siendo del 93% en el periodo no COVID y del 79% en la cuarta ola ($p=0.002$ para la comparación primera ola vs resto). Tras una mediana de tiempo de seguimiento de 30 (18-42) meses, 43 (19.5%) pacientes fallecieron, 31 de ellos por CCR. La probabilidad de supervivencia a 12 y 24 meses fue del 94 y 90% en el periodo no COVID, 93% y 82% en la primera ola y 88% y 82% en la cuarta ola ($p=0.26$). De los 52 pacientes con cáncer de colon estadio III, la mortalidad por cualquier causa a los dos años fue del 0% en el periodo no COVID y en la cuarta ola, mientras que fue del 11% en la primera ola ($p=0.54$). Las condiciones socioeconómicas más desfavorables se asociaron con un diagnóstico más tardío del CCR durante la pandemia. Durante la primera ola y la cuarta ola la proporción de diagnósticos en estadio IV en los tres distritos con menor renta media por hogar fue del 55.6% y del 50%, respectivamente, mientras que fue del 13.6% y el 27.5% en el resto de distritos. La probabilidad de supervivencia a los 12 meses tras el diagnóstico de CCR durante la primera ola en estos distritos fue del 67% mientras que fue del 97% en el resto de distritos ($p=0.007$).

Conclusiones: Los circuitos asistenciales del proceso CCR en el área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío han garantizado unos tiempos de respuesta adecuados durante la pandemia COVID. Sin embargo, la pandemia ha tenido un impacto negativo en la presentación clínica del CCR, siendo la proporción de pacientes con metástasis al diagnóstico mayor durante la primera y la cuarta ola. Una menor proporción de

pacientes en estadio III recibieron quimioterapia en la primera ola. Los condicionantes socioeconómicos han influido en la presentación clínica del CCR durante la pandemia.

ÍNDICE DE SIGLAS

ACE:	Antígeno Carcinoembrionario
AECP:	Asociación Española de Coloproctología
AJCC:	American Joint Committee on Cancer AJCC
APS:	Atención Primaria en Salud
ARPE:	Informe del número de personas en riesgo de pobreza y/o exclusión
BITH:	Baja Intensidad de Empleo
CC.AA:	Comunidades Autónomas
CCR:	Cáncer Colorrectal
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CEA:	Antígeno Carcinoembrionario
CIMA:	Centro de Información de Medicamentos Autorizados
CISNS:	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de España
COVID-19:	Coronavirus 2 – enfermedad por coronavirus 2019
DFS:	Disease Free Survival
EGFR:	Factor de Crecimiento Epidérmico
EII:	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EMA:	Agencia Europea del Medicamento
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPP:	Elementos de Protección Personal
ERN:	Redes Europeas de Referencia
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica

FOLFOX: Esquema de quimioterapia que combina oxaliplatino, leucovorín y 5-Fluoracilo

FOLFIRI: Esquema de quimioterapia que combina irinotecan, leucovorin y 5-Fluoracilo

FOLFIRINOX: Esquema de quimioterapia que combina leucovorin, 5-Fluoruracilo, irinotecan y oxaliplatino

GIV COVID-19 Gestión Integral de Vacunación COVID-19

HCoV: Coronavirus Humano

IV: Intravenosa

INE: Instituto Nacional de Estadística

LARC: Locally Advanced Rectal Cancer (cáncer de recto localmente avanzado)

LV: Leucovorin

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

OS: Overall Survival

PDIA: Prueba Diagnóstica de Infección Activa

PET: Tomografía con Emisión de Positrones

PMS: Privación Severa en Materia Social

QTRT: Quimiorradioterapia

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RPC: Respuesta Patológica Completa

SARS-CoV-2:	Severe Respiratory Acute Síndrome por Coronavirus-2 (síndrome respiratorio agudo grave producido por COVID-19)
SemFYC:	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
SG:	Supervivencia Global
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
SLP:	Supervivencia Libre de Enfermedad
SSPA:	Sistema Sanitario Público de Andalucía
TC:	Tomografía Computarizada
TME:	Total Mesorectal Excision (resección / escisión total del mesorrecto)
TNT:	Terapia Neoadyuvante Total
TSOH:	Test de Sangre Oculta en Heces
UCI:	Unidades de Cuidados Intensivos
UE:	Ecografía transrectal / endorectal / endoanal
VEGF:	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
XELOX:	Esquema de quimioterapia que combina Oxaliplatino y Capecitabina

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad frecuente y potencialmente mortal. A nivel mundial, el CCR es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en los varones y el segundo en mujeres.¹ Como en otros tumores, existen variaciones en la incidencia según las distintas regiones del mundo, siendo las más elevadas en Australia, Europa y Norteamérica, y menores en África y en el centro y sur de Asia.² Mientras la incidencia del CCR ha descendido en los últimos años en algunos países del mundo desarrollado como Estados Unidos,³ esta se incrementa en algunos países europeos.^{1,4}

Aunque la mortalidad por CCR ha disminuido de manera progresiva desde 1990 en algunos países como Estados Unidos³, aún continúa siendo la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres y la segunda de muerte en varones en dicho país. Además, frente al descenso de la incidencia global del CCR, la incidencia de CCR en hombres y mujeres menores de 50 años está en continuo aumento en los últimos 30 años.⁵

El diagnóstico y el tratamiento del CCR han sufrido una gran transformación en los últimos 30 años. La continua evolución de las técnicas quirúrgicas, el conocimiento molecular del tumor y los avances en el tratamiento sistémico y local, así como la incorporación del cribado y la implementación de los comités de tumores multidisciplinares, han permitido mejorar las tasas de curación, los resultados funcionales y la calidad de vida posterior de los pacientes con CCR.^{1,2,6,7}

En los últimos dos años, la vida en el mundo ha estado marcada por la irrupción de una nueva enfermedad, la enfermedad por coronavirus de 2019, comúnmente conocida como COVID-19 por sus siglas en inglés (COronaVirus Disease 2019). Esta enfermedad está producida por la infección por el virus SARS-CoV-2 (de sus siglas en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), un beta-coronavirus con una gran capacidad de transmisión y que compromete principalmente al sistema respiratorio. El origen de esta enfermedad se establece en la ciudad China de Wuhan donde en diciembre de 2019 se registraron los primeros casos; a partir de estos y debido a su alta transmisibilidad el 12 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud emitió la declaración de pandemia global.⁸

La rápida propagación del virus y su alta letalidad, ya evidente en las primeras semanas tras la declaración de la pandemia, obligó a las autoridades sanitarias de todos los países a la adopción de medidas excepcionales, con el objetivo de contener la diseminación del virus, proteger a la población y evitar el colapso del sistema sanitario. Dentro de estas medidas, y con el objetivo de preservar los recursos médicos para atender a la población afectada por el COVID-19, incluyendo garantizar la disponibilidad de respiradores mecánicos y camas en las unidades de cuidados intensivos, se tomó la decisión de posponer aquellas cirugías no urgentes. En España, a las medidas estrictamente organizativas sanitarias, se sumaron medidas drásticas para intentar contener la pandemia, como la declaración del estado de alarma y las medidas de confinamiento.

En la línea de lo anterior, los recursos sanitarios se reorganizaron para garantizar la asistencia a los pacientes afectados por el nuevo coronavirus, y a lo largo de todo el país se cancelaron cirugías no urgentes, las consultas externas presenciales y se redefinió la actividad asistencial para poder reasignar todos los medios, incluyendo al personal sanitario, a la atención de la emergencia por COVID-19. Como consecuencia, la atención médica y quirúrgica en la mayoría de los hospitales y centros médicos, a nivel mundial, se limitó a los casos oncológicos y a la atención médica no demorable. España no fue la excepción donde las restricciones imperantes contribuyeron a una reducción de consultas, pruebas diagnósticas y visitas en centros de Atención Primaria.

Como en el resto de patologías, el COVID-19 obligó a reorganizar la asistencia al CCR. En este sentido, la Asociación Española de Coloproctología (AECOP) elaboró ya en el inicio de la pandemia recomendaciones de actuación,⁹ que han ido modificándose de acuerdo a la evidencia disponible.¹⁰ Pese a los esfuerzos por garantizar la asistencia a los pacientes con patologías graves como el CCR, desde el inicio de la pandemia muchos expertos manifestaron su preocupación por la posibilidad de que las estrictas medidas de confinamiento y la reorganización sanitaria podrían provocar que los pacientes oncológicos llegaran con enfermedades malignas avanzadas.¹¹

Las recomendaciones de actuación de la AECOP al inicio de la pandemia partieron de un concepto clave, que no es otro que la identificación del estadio del CCR: fundamental para definir el tratamiento y las prioridades. Así, la AECOP indicaba que los tumores en estadio I no son considerados como “una emergencia quirúrgica”, por lo tanto, dependiendo de la institución, la ciudad y la situación epidemiológica, se podía tomar

la decisión de utilizar el quirófano o retrasarlo con vigilancia dentro de unos plazos razonables. Por el contrario, los estadios II y III deben ser sometidos a cirugía. En sus recomendaciones especiales para el COVID-19 en la primera ola, la AACP indicaba que la disposición de operar depende de la institución, el comité de tumores multidisciplinar y el equipo quirúrgico. Así, la AACP en sus primeras recomendaciones de 2020 estableció determinadas especificaciones a considerar (tabla 1): si la ocupación de la institución era menor del 50% y la misma contaba con suficientes equipos de protección personal (EPP), se podían programar cirugías para pacientes oncológicos; si la ocupación con pacientes afectados con COVID era mayor, se aconsejaba postergar o considerar otras opciones, dejando la cirugía “solo para emergencias como obstrucción completa, perforación o sangrado masivo”.⁹ Finalmente, se indicaba que los estadios IV “solo serán quirúrgicos de entrada si hay obstrucción o sangrado grave no susceptible de manejo con otros métodos de control; en la enfermedad metastásica el pronóstico está dado por la enfermedad sistémica y su control se debe realizar en conjunto con los servicios de oncología médica, valorando según características funcionales, moleculares y localización del tumor el mejor tipo de tratamiento sistémico”.⁹

En conclusión, se puede afirmar que durante las fases críticas de la pandemia no se detectaba discusión con las situaciones extremas de los estadios. En lesiones tempranas el paciente que estaba en situación clínica estable, se programaba tras la etapa de mayor peligro asistencial para proceder a una cirugía con mayores niveles de seguridad. En el estadio IV el tratamiento quirúrgico quedaba reservado para las

urgencias o cuadros obstructivos no demorables. Para los estadios II y III debía contemplarse la situación de cada paciente y el riesgo estimado de que presentaran complicaciones. En los casos de pacientes con un diagnóstico colorrectal que requirieran cirugía, se debía realizar la misma dentro del menor riesgo posible de complicaciones para el paciente.⁹

Tabla 1 Recomendaciones sobre el manejo del CCR

Condición	Recomendación
CCR estadio I	Posponer cirugía. Evaluar contexto local y si este es favorable (baja ocupación UCI): cirugía
CCR estadio IV	Únicamente cirugía urgente: perforación, obstrucción, sangrado grave
CCR estadios II y III	Manejo quirúrgico. Evaluar el contexto local
Todos los casos de CCR	Respaldar la conducta en junta de decisiones medicoquirúrgica
Todos los pacientes	Información y consentimiento informado de COVID
Personal de salud	Uso rutinario de elementos de protección personal

Fuente: Modificada de AECOP (2020)

1.1. El cáncer colorrectal

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ el CCR afecta principalmente a personas mayores de 50 años, pero los últimos estudios muestran que la incidencia está aumentando entre la población menor de 50 años. Para la OMS este tipo de cáncer es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, tras el cáncer de mama y de pulmón. Los datos del 2001 situaban la incidencia del CCR en 1.900.000 casos, con alrededor de 935.000 muertes anuales por esta causa. En la figura 1 podemos observar el peso relativo que de los diagnósticos de CCR representan en entre los enfermos con cáncer. Por otro lado, la mayor cantidad de fallecimientos a nivel mundial motivados por cáncer fueron debidos a cáncer de pulmón (18,0% del total), a cáncer colorrectal (9,4%), a cáncer hepático (8,3%), a cáncer de estómago (7,7%) y a cáncer de mama (6,9%).¹²

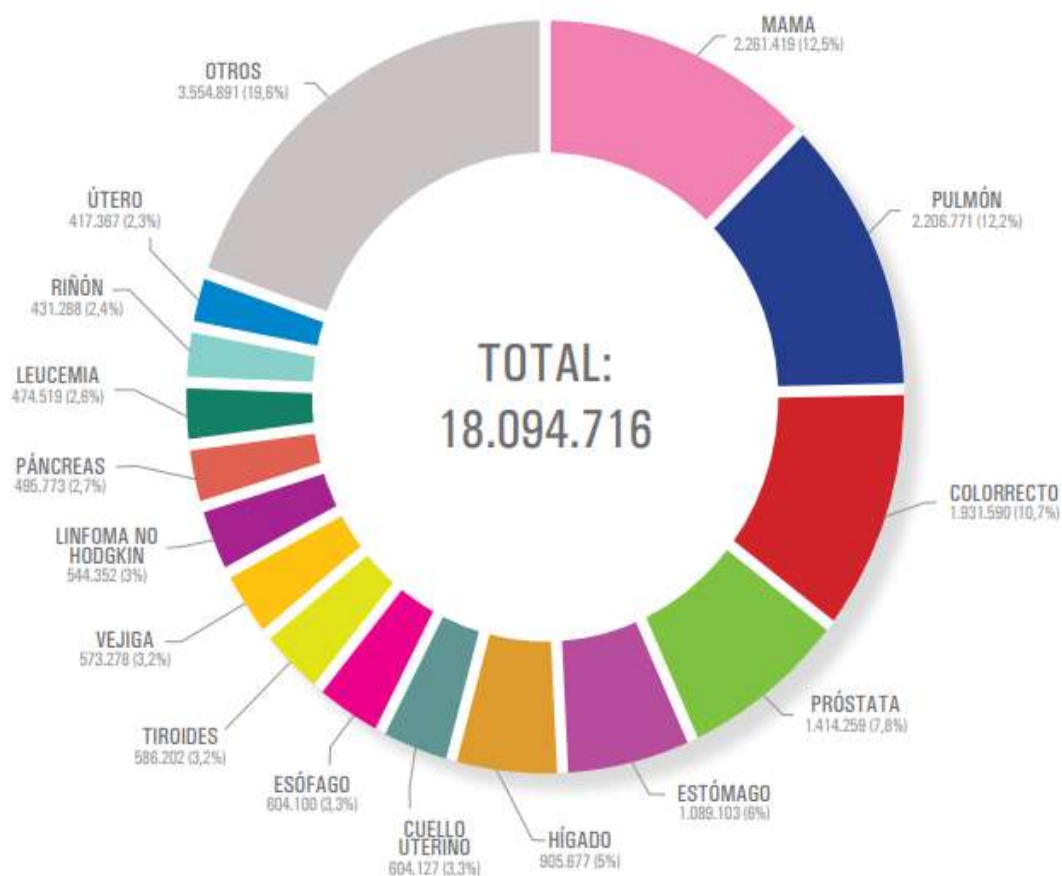


Figura 1 Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo: Ambos sexos.

Fuente: Modificada GLOBOCAN (2022) International Agency for Research on Cancer

2022

Particularmente en España, el cáncer también es considerado una de las principales causas de morbilidad. Los cálculos sobre las estimaciones de incidencia del cáncer en España para el año 2022 las elabora la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estimando que la cifra de los diagnósticos en el año 2022 llegará a los

280.100, implicando un aumento respecto al año anterior.¹³ La Asociación Española contra el Cáncer en España afirma que en nuestro país se diagnostican alrededor de 22.000 casos anuales de CCR, que se traducen en el 12,7% de los tumores totales que padecen los hombres y el 15% del total en las mujeres. La mencionada asociación resalta que dichos valores están aumentando debido a la puesta en marcha de “programas de cribado con detección precoz del tumor en estadios iniciales”.¹⁴ Según la REDECAN (2022)¹³ los tumores malignos más frecuentes en España en 2022 serán (nuevos casos): Colon y recto (43.370), mama (34.750), pulmón (30.948), próstata (30.884) y vejiga urinaria (22.295).

El CCR se origina cuando se forman tumores en el revestimiento del intestino. Por lo general comienza como un pólipo (crecimiento anormal de las células) en la superficie intestinal o rectal que a medida que va creciendo, va invadiendo la pared, e incluso puede llegar a invadir los ganglios linfáticos cercanos.¹⁵ Su proceso y evolución, está caracterizado por el crecimiento anormal y desorganizado de las células ubicadas en el intestino generando una masa denominada tumor. El 96% de los tumores malignos colorrectales son adenocarcinomas, en los que el tumor se origina en las células mucosas que lubrican el interior del colon y del recto.¹⁶

Cuando se altera la secuencia normal de uno o de los dos alelos de un gen pueden producirse modificaciones en la secuencia aminoacídica de la proteína que codifican. Aminoácidos no adecuados a la proteína, la falta de algún aminoácido clave o la parada prematura durante el proceso de traducción son los factores que pueden generar determinadas deficiencias funcionales en la formación de proteínas. Estas alteraciones

genéticas pueden afectar a dos tipos de genes y transformarlos en oncogenes, como por ejemplo K-RAS, BRAF o N-RAS, y los genes supresores de tumores entre los que destacarían MLH1 o PTEN.¹⁷

La determinación de biomarcadores moleculares predictivos es fundamental en este tipo de pacientes, intentando avanzar hacia el desarrollo de una medicina personalizada. Para ello, ante el diagnóstico de un CCR se debe determinar de forma inicial el estado de mutaciones en los genes principalmente implicados (RAS, BRAF) y conocer el estado de estabilidad/inestabilidad de microsatélites.

Para que un gen afecto provoque la aparición de una neoplasia sólo requiere de la mutación de uno de sus alelos, lo cual difiere en los genes supresores de tumores, donde se necesita que los 2 alelos estén alterados.¹⁸ El tumor aparecerá como consecuencia de una sucesión de alteraciones genéticas y epigenéticas que conferirán a un grupo de células la capacidad de multiplicarse de forma descontrolada.¹⁷

Es común su desarrollo, tanto en hombres como en mujeres, aumentando el riesgo en los mayores de 50 años. Si bien en el 90% de los casos aparece pasada esta edad, cada vez se ve un aumento mayor en las personas entre los 40 y los 50 años. También el riesgo se ve incrementado con la presencia de pólipos en el colon, antecedentes familiares de CCR, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, adicción al tabaquismo o al alcohol, o una dieta alta en grasas, pobre en fibra, vitaminas y pescado junto a una vida sedentaria.¹⁹

Alrededor del 50% de todos los CCR suceden en el colon proximal, el 22% se produce en el colon distal y el 28% afecta al recto.²⁰

En la etapa inicial no existen prácticamente síntomas, por lo que el cribado es la principal manera de prevención y de una temprana detección. Cuando ya se objetiva obstrucción, sangrado manifestado como melenas o rectorragia, y/o alteración de la función hepática se estaría ante una etapa más avanzada de la enfermedad. Las pruebas que se requieren incluyen sangre oculta en las heces, colonoscopia y en casos de alta sospecha o confirmación anatómo-patológica en la colonoscopia, la realización de pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética pélvica o hepática (RMN).²¹

Para comprender el CCR deben entenderse sus bases moleculares. Los factores ambientales y genéticos suelen incrementar la probabilidad de desarrollarlo. De esta manera podemos hacer diferentes agrupaciones:

- **El CCR esporádico (se considera que representa el 70% del total)**

En los casos esporádicos se observan alteraciones genéticas que afectan a las células somáticas y que no están presentes en las germinales. Estos cambios pueden surgir como consecuencia, bien, de la presencia de mecanismos de reparación del ADN defectuosos que promueven la inestabilidad cromosómica o bien de la desregulación del patrón de expresión de ciertos genes que intervienen en el ciclo celular.²²

Se conoce la existencia de una serie de genes relacionados con este tipo de cáncer cuyas mutaciones esporádicas terminarán en una multiplicación de las células tumorales.²³

- **El CCR que presenta predisposición familiar (alrededor de un 10-30%)**

En este caso, existe una predisposición a padecer este cáncer y suele estar relacionado con variantes germinales comunes o a SNPs (de sus siglas en inglés: *Single Nucleotide Polymorphism*).²³ Los pacientes deben efectuar un cribado basado en el análisis de riesgo poligénico de variantes comunes y en los antecedentes familiares de esta enfermedad.²³

- **El cáncer hereditario (aproximadamente un 5- 7%)**

Si bien se observa la menor proporción dentro de la posibilidad de los tumores colorrectales, es importante por la alta probabilidad de los pacientes a padecerlo. Los cánceres hereditarios más frecuentes se pueden subclasificar en:

- ✓ Poliposis adenomatosa familiar
- ✓ Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Síndrome de Lynch)

El CCR se origina en la mucosa y se propaga a través de algunas o de todas las demás capas. Las células tumorales que se encuentran en la pared, pueden crecer hacia los vasos linfáticos y dirigirse a los ganglios linfáticos cercanos, infiltrar estructuras vasculares y perineurales. La extensión del cáncer dependerá de cómo se haya desarrollado y si se ha extendido fuera del colon o del recto. Un pólipo es un crecimiento de tejido de la pared intestinal que sobresale hacia el interior. Puede ser

tumoral o presentar otras características como hiperplasia, displasia de bajo grado o displasia de alto grado. Las neoplasias de recto se desarrollan desde la mucosa rectal.

Una vez diagnosticado el CCR, se debe determinar si se ha propagado y hacia dónde. Ello significa que se conoce en qué etapa (estadio) está y cuál sería el tratamiento adecuado. Las etapas se clasifican desde I a IV. Cuanto más alta es la clasificación en la escala, mayor propagación del cáncer y peor pronóstico. A su vez, dentro de cada etapa hay distintas categorías que subdividen la clasificación.

Para determinar en qué etapa se encuentra un CCR, se utiliza el sistema de estadiaje TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el cual se basa en tres factores (Tabla 2):

- (T): Referido al tamaño del tumor
- (N): Propagación del cáncer hacia ganglios linfáticos adyacentes
- (M): Si el cáncer se ha propagado a sitios a distancia (Metástasis)

Tabla 2 Etapas del cáncer colorrectal

Etapa AJCC	Agrupamiento para establecer la etapa	Descripción de la etapa del cáncer
0	Tis N0 M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana, conocida como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 N0 M0	El cáncer se ha desarrollado a través de la capa muscular de la mucosa hasta la submucosa (T1) e incluso puede haber crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 N0 M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a N0 M0	El cáncer ya se ha desarrollado a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T1 o T2 N1/N1c M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y puede haber crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó entre 1 ya 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 N2a M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). Están afectados entre 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).

IIIB	T3 o T4a N1/N1c M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T2 o T3 N2a M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). Están afectados entre 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos debido a la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 o T2 N2b M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y puede haber crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIC	T4a N2a M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). Están afectados entre 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos debido a la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T3 o T4a N2b M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4b N1 o N2 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).

IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). Se propagó a un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se propagó a más de un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (M1b).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

Fuente: Elaboración propia en base a American Cancer Society (2022)

1.1.1. Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes con CCR no aparecen síntomas identificables hasta que se encuentran en etapas avanzadas. Es por ello, que debe prestarse especial atención a ciertos síntomas como indicadores de un posible diagnóstico como son el dolor abdominal, problemas al defecar, sangrado en las heces y pérdida de peso sin causa explicable.

Aquellas personas que padecen tumores en la región del ciego y colon ascendente generalmente presentan signos de sangrado crónico como anemia, astenia, palpitaciones secundarias a la pérdida hemática e incluso clínica cardiológica como angor de esfuerzo secundario. Estos síntomas cuando debutan en colon transversal y colon izquierdo o recto pueden ser diferentes, apareciendo cuadros pseudo-oclusivos, tenesmo rectal, heces acintadas o rectorragia franca.

Como se mencionó la detección temprana repercute en la mortalidad, ya que la misma crece exponencialmente de acuerdo con la etapa en la que se diagnostica el tumor. Cuando éste es diagnosticado en fases muy tempranas o localizadas (estadios I y II) existe una probabilidad de curación entre el 70-90% de los casos. Sin embargo, cuando se detecta en fases más avanzadas (estadios III o IV) la probabilidad de supervivencia decrece, situándose en el estadio IV inferior al 15% a 5 años de seguimiento, aunque en la actualidad la selección del tratamiento por lateralidad, factores moleculares y terapia neoadyuvante total en el caso del cáncer de recto, nos permiten aumentar esta supervivencia.

Para un diagnóstico precoz se aconseja un test de sangre oculta en heces (que es una prueba no invasiva y fácil de realizar) y la realización de una colonoscopia a partir de los 50 años. Recientemente existe un kit que permite el diagnóstico mediante una prueba de ADN en las heces fecales (MT-sDNA) detectando la existencia de ciertas secciones anormales de ADN procedentes del cáncer o de células displásicas, aunque esta técnica novedosa aún no está implantada en nuestro país.

En el caso de síntomas específicos de la enfermedad se deben realizar los procesos diagnósticos, independientemente de la edad. Además, ante un resultado anormal en una prueba distinta a la colonoscopia, se debe hacer esta de manera inmediata. Este procedimiento, permite observar las paredes internas del colon. Si se detecta un pólipo se puede extraer para analizar la existencia de áreas con componente invasivo y analizar márgenes. Si se observa un pólipo más grande, se extrae un fragmento del mismo para realizar una biopsia (Tabla 3).

Tabla 3 pruebas de detección

Prueba	Ventaja	Desventaja
<p>Prueba inmunoquímica fecal (FIT)</p> <p>Prueba de sangre oculta en heces basada en guayacol (gFOBT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No presenta riesgo para el colon • No requiere preparación intestinal • La muestra tomada en el hogar de manera simple 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede pasar por alto muchos pólipos y algunos cánceres • Puede dar positivos falsos • Se debe repetir anualmente • Si resulta anormal, será necesaria una colonoscopia
Prueba de ADN en las heces fecales	<ul style="list-style-type: none"> • No presenta riesgo para el colon • No requiere preparación intestinal ni cambios en la dieta previo a la prueba • La muestra tomada en el hogar de manera simple 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede pasar por alto muchos pólipos y algunos cánceres • Puede dar positivos falsos • Se debe repetir cada 3 años • Si resulta anormal, será necesaria una colonoscopia
Colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede observar todo el colon • Puede hacerse biopsia y extirpar pólipos • Se hace cada 10 años • Puede ayudar a encontrar otras enfermedades 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede pasar por alto pólipos pequeños • Requiere preparación total del intestino • Generalmente es necesaria la sedación, • Presenta un pequeño riesgo de sangrado, infección o perforación intestinal
Colonografía por CT (colonoscopia virtual)	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente rápida y segura • se puede observar todo el colon • Se hace cada 5 años • No requiere sedación 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede pasar por alto pólipos pequeños • Requiere preparación total del intestino • Puede producir algunos resultados positivos falsos • Se expone a una pequeña cantidad de radiación • No pueden extirparse pólipos durante la prueba • Si resulta anormal, será necesaria una colonoscopia

Fuente: Elaboración propia. American Cancer Society (2022)

El pronóstico del CCR depende por un lado, de la penetración parietal y por el otro, de la presencia o no de metástasis en ganglios linfáticos regionales y de la existencia de enfermedad a distancia.²⁴ Es por ello, que para determinar la terapia a seguir, se debe conocer el estadio tumoral. Los principales procedimientos diagnósticos son:

- **Colonoscopia (CC):** Tiene una sensibilidad de detección del CR del 95%. Brinda información sobre la localización y el tamaño y permite realizar biopsias para su posterior estudio.
- **Ecografía transrectal / endorrectal / endoanal (UE):** Es un método por imágenes con un equipo emisor-receptor de ultrasonidos. Su sensibilidad es mayor en los casos de tumores T1 y T2 que en los casos avanzados.
- **Tomografía Computarizada (TC):** Es utilizada de manera complementaria, para detectar metástasis a distancia, para diagnosticar recidivas durante el período de seguimiento, pero puede no ser tan precisa en los estadios precoces del tumor.
- **Colonoscopia virtual:** Se realiza en pacientes a quien no es posible realizar una colonoscopia. Presenta una sensibilidad del 75-85% y especificidad del 95% pero no puede tomar muestras patológicas.²⁵
- **Tomografía por Emisión de Positrones (PET):** Se utiliza para evaluar recurrencia local y de metástasis cuando las pruebas de imagen no son concluyentes.
- **Antígeno Carcinoembrionario (CEA):** Glicoproteína que se produce durante el crecimiento fetal y que se detecta mediante análisis de sangre. Sus niveles pueden estar altos en pacientes con CCR (en fumadores el valor puede estar

elevado basalmente), aunque también puede elevarse en otras situaciones médicas no oncológicas y no se recomienda como screening de forma aislada dada su baja especificidad. Si es útil para valorar la respuesta al tratamiento y detectar recidivas.²³

De acuerdo con los riesgos y teniendo en consideración los antecedentes familiares de cada caso, en la tabla 4 se detallan las estrategias sugeridas por la mayoría de las guías internacionales.

Tabla 4 Vigilancia según antecedentes familiares

Antecedente Familiar	Vigilancia	Periodicidad
FPG con CCR 50-60 años.	Colonoscopia 40 años.	Cada 5 años.
FPG con CCR 35- 50 años.	Colonoscopia 40 años o 10 años antes del Dx. más temprano.	Cada 3-5 años según genealogía.
FPG con CCR < 35 años.	Colonoscopia 10 años antes del Dx. más temprano.	Cada 3 años según genealogía.
FPG con CCR ≥ 60 años (#).	Colonoscopia 40 años.	Cada 5- 10 años.
Dos FPG relacionados con CCR a cualquier edad.	Colonoscopia 40 años o 10 años antes del Dx. más temprano.	Cada 3-5 años según genealogía.
Dos FSG relacionados con CCR a cualquier edad (#).	Colonoscopia 40 años.	Cada 5-10 años.
Un FSG o cualquier FTG con CCR o un FPG con adenoma (*).	Colonoscopia 50 años.	Cada 10 años.

FPG: Familiar de primer Grado / FSG: Familiar de Segundo Grado / FTG: Familiar de Tercer Grado / CCR: Cáncer colorrectal / Dx: diagnóstico
Algunas guías sugieren Colonoscopia desde los 50 años cada 5 años
** Considerados como población general / método preferible Colonoscopia*

Fuente: Modificada Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal.²⁸

1.1.2. Tratamiento

Lo primero que se requiere para definir el tratamiento del CCR es determinar si la enfermedad es local y el grado de extensión. Para los casos de enfermedad local, el procedimiento es quirúrgico. En ocasiones, si el paciente no es apto para cirugía, aún estando esta indicada, se administra quimioterapia con la finalidad de aumentar la supervivencia global relacionada con la enfermedad. En la mayoría de los casos, se debe extirpar el segmento afectado del intestino, en conjunto con los ganglios linfáticos cercanos y se procede a suturar los dos extremos.

En los casos en los que el cáncer ha invadido la pared del intestino grueso y ha afectado a un número de ganglios linfáticos cercanos (se recomienda según guías de práctica clínica americanas y europeas el análisis de al menos 12 ganglios linfáticos loco-regionales). La quimioterapia adyuvante, tras la extirpación quirúrgica de todo el cáncer, puede extender el período libre de enfermedad y conseguir la curación.

Para el cáncer de recto, el tipo de cirugía dependerá del espacio entre el tumor y el ano así como de la profundidad del tumor en la pared rectal y su localización respecto a la reflexión peritoneal. En caso de una extirpación completa del recto y del ano la cirugía implica una colostomía permanente, siendo esta un condicionante importante con impacto en la calidad de vida. En algunos casos la colostomía podría ser temporal y valorarse posteriormente una cirugía reconstructiva.

Cuando el cáncer se encuentra diseminado localmente o hacia otros órganos, se administra quimioterapia de forma sistémica para controlar la proliferación tumoral,

reducir la carga de la misma en los casos que sea posible y aumentar la supervivencia global de estos pacientes.

Como se observa en la figura 2, los tratamientos pueden ser: cirugía para el cáncer de colon, cirugía para el cáncer de recto, técnicas de Ablación en casos seleccionados, radioterapia y quimioterapia.

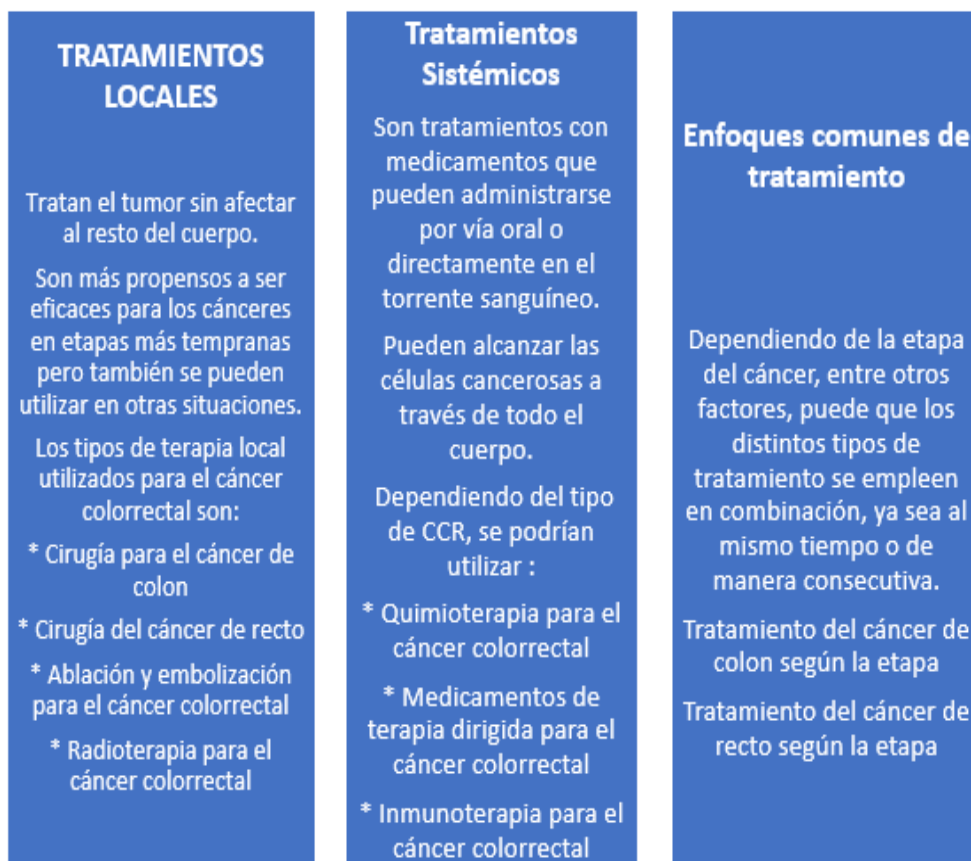


Figura 2 Tratamiento del cáncer colorrectal

Fuente: Elaboración propia en base a American Cancer Society (2022)

En la tabla 5, se exponen de manera sintética y esquemática, las alternativas de tratamiento para los pacientes diagnosticados con cáncer de colon, siempre dependiendo del estadio y del riesgo.²⁷

Tabla 5 Alternativas terapéuticas según estadio

Estadio		Alternativas Terapéuticas
Estadio 0	Tis N0M0	Escisión local o polipectomía simple Resección segmentaria en bloque
Estadio I	T1-2 N0 M0	Resección quirúrgica, sin necesidad de tratamiento sistémico adyuvante
Estadio II	T3 N0 M0 T4 a/ b N0 M0	Resección quirúrgica + / - tratamiento sistémico adyuvante
Estadio III	Cualquier T, N1-2, M0	Resección quirúrgica, seguida de quimioterapia adyuvante, esquema FOLFOX o XELOX

Fuente: Modificada American Cancer Society (2022)

Los tipos de cirugía y las opciones de tratamiento en el cáncer de recto se sintetiza en la tabla 6.

Tabla 6 Tipos de cirugía y preferencias de tratamiento

Grupo riesgo		Alternativas Terapéuticas
Muy Temprano	cT1 sm1 N0	<p>Escisión Local (EL).</p> <p>** Si pT1 y sin factores de riesgo desfavorables la EL puede ser suficiente.</p> <p>** Si la histopatología es desfavorable requeriría de resección radical estándar</p> <p>En los casos sin factores de mal pronóstico, la RT (braquiterapia o terapia de contacto-técnica de Papillon) puede ser usada como una alternativa a la cirugía local, sola o en combinación con quimio radioterapia (CRT)</p>
Temprano (Bueno)	<p>cT1-cT2</p> <p>cT3a/b si están en recto superior o medio, N0 (o incluso N1 si es recto alto), con márgenes circunferenciales claros y sin invasión extramural</p>	<p>La RT de ciclo corto (RTCC) o la quimio radioterapia (QTRT) preoperatoria, comparada con cirugía sola en tumores resecables reducen la tasa de recidiva local sin mejoría de la SG para los estadios II / III localizados en recto medio / bajo, pero se asocia con una peor función intestinal y sexual tras la cirugía.</p> <p>Si tras la cirugía se evidencia un estadio pT3N0 habrá que considerar la administración RT-QT (5FU en infusión continua o Capecitabina) +/- QT adyuvante (5FU en infusión continua o Capecitabina) vs observación.</p> <p>Si tras cirugía se evidencia un estadio pT4N0 o pN1-2 se recomienda la administración de QT adyuvante, preferiblemente esquema FOLFOX o XELOX, o en su defecto 5FU en infusión continua o Capecitabina, seguido de RT-QT (5FU en infusión continua o Capecitabina) seguido de QT completando un total de 6 meses de tratamiento adyuvante.</p>

Intermedio	<p>cT3 a/b muy bajo, sin afectación de elevadores, MRC libre</p> <p>cT3a/b en recto medio o alto cN1-2 (no extranodal) sin invasión vascular extramural</p>	<p>Cualquier N+ o \geq T3 se recomienda tratamiento preoperatorio RTQT o RTCC.</p> <p>La cirugía debe ser practicada en caso de RTCC a los 10 días de la primera sesión de tratamiento RT o al 1 mes después de haber finalizado RT.</p> <p>En caso de RTQT neoadyuvante la cirugía se realizará entre las 6 y 8 semanas tras finalizar RT.</p>
Malo	<p>cT3c/d o tumores rectales muy bajos, en los que los esfínteres están comprometidos pero el MRC está libre.</p> <p>cT3c/d recto medio con N1-N2 (si extranodal), con invasión vascular extramural</p> <p>cT4a N0</p>	<p>Se recomienda la administración de 5FU en infusión continua o Capecitabina en combinación con RT de ciclo largo o RTCC, se recomienda el ciclo largo frente al ciclo corto cuando está comprometida la reseccabilidad</p> <p>Se valorará la Cirugía radical con disección mesorrectal total tras ciclo corto de radioterapia o neoadyuvancia ciclo largo.</p>
Avanzados	<p>cT3 con MRC afecto</p> <p>cT4a/b con afectación ganglionar I</p>	<p>Se recomienda la administración de 5FU en infusión continua o Capecitabina en combinación con RT de ciclo largo.</p> <p>Se recomienda el ciclo largo frente al ciclo corto cuando está comprometida la reseccabilidad.</p> <p>En los tumores localmente muy avanzados se puede considerar el uso de QT esquema FOLFOX o XELOX durante 12-16 semanas previo al tratamiento RT-QT.</p> <p>Se valorará la Cirugía radical extendida con disección mesorrectal total tras ciclo corto de radioterapia o neoadyuvancia con RT de ciclo largo.</p>

Fuente: Modificada American Cancer Society (2022)

En el cáncer de recto la resección total del mesorrecto (TME), así como las terapias complementarias a la cirugía conocidas como técnicas neoadyuvantes (previas a la cirugía), han logrado demostrar cifras de recidiva por debajo del 10%.^{28,29}

La cirugía endoscópica transluminal ha demostrado tener un mejor nivel de tolerancia frente al resto de los abordajes. No obstante, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a 5 años en las mejores series alcanzan el 70% y 75% respectivamente, lo que significa que alrededor del 30% de los pacientes fallecerán por enfermedad a distancia con o sin recidiva local.³⁰ Los datos manifestados previamente son los que han motivado la búsqueda de nuevas estrategias. Ejemplo de esta búsqueda es el manejo multimodal del cáncer del recto localmente avanzado (LARC) y las nuevas secuencias de tratamiento.

1.1.3. La terapia neoadyuvante total (TNT) en el cáncer de recto

La terapia neoadyuvante total (TNT) es una estrategia de tratamiento reciente y prometedora que incorpora la quimioterapia con QTRT antes de la cirugía, descrita especialmente para las neoplasias rectales con mal pronóstico.³¹ Ya ha sido incorporada a las Guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), como una posibilidad a individualizar en comités multidisciplinares de tratamiento en los casos de cáncer de recto localmente avanzado. La implementación de QTRT permite una mayor proporción de cirugías preservadoras del esfínter, una menor invasión linfovascular y diseminación a distancia por eliminación de la micrometástasis. La TNT

contempla la administración de radioterapia antes o después de QT, seguida de cirugía con TME.³²

Hasta la llegada de la TNT, se administraba QTRT estándar o RT de ciclo corto dependiendo del caso clínico. Estudios realizados en Suecia³³ en 1997, con un plazo de observación a 5 años, demostraron la existencia de un importante beneficio para los pacientes con la radioterapia preoperatoria. Ocho años después, el seguimiento de los mismos pacientes confirmó los resultados encontrados.³⁴ En Alemania, se llevó a cabo un estudio similar con 1861 pacientes con un esquema de radioterapia 5 x 5 Gy seguido de TME versus cirugía exclusiva. Tras un seguimiento de 12 años, la tasa de recidiva local fue menor el grupo irradiado que en el grupo de cirugía exclusiva, aunque sin diferencias en la SG. La radioterapia mejoró la tasa de SG sólo en los tumores con un margen circunferencial negativo y en estadio III.³⁵

Para comparar TNT versus QTRT estándar y teniendo en cuenta las dificultades de alcanzar los esquemas deseados (en parte debido a la morbilidad perioperatoria) la idea se centró en potenciar las terapias neoadyuvantes en las primeras etapas de la enfermedad, concretamente, entre la radioterapia y la cirugía. Así se puede controlar la enfermedad micrometastásica para poder aumentar las tasas de SG y SLP, mejorar las tasas de respuesta patológica completa y la tolerancia al tratamiento.³⁶

La Tabla 7 muestra las diferencias encontradas por distintos investigadores al comparar TNT y QTRT estándar.

Tabla 7 LARC: TNT versus QTRT estándar (RCTs).

Autor/Año/País	Brazos de tratamiento	RT Dosis Gy	N	RPC %	DFS %	OS %
Fernández-Martos ¹⁸ (GCR-3) 2010/España	RQT + TME + XELOX	50,4	52	13,5	64	78
	vs. XELOX x 4 + RQT + TME		56	14,3	62	75
Marechal ¹⁹ /2012/Bélgica	RQT (5FU) + TME	45	28	28	ns	ns
	vs. FOLFOX x 2 + RQT + TME		29	25		
Borg ²⁰ (INOVA)/2014/Francia	RQT (5FU-Beva) + TME	45	45	11,4	ns	ns
	vs. FOLFOX + Beva x 2 + RQT + TME		46	23,8*		
Bujko ²¹ /2016/Polonia	RQT + TME	50,4	254	12	52	65
	vs. RT + FOLFOX x 3 + TME	25	261	16	56	73 *
Moore ²⁴ (WAIT)/2017/Australia	RQT + TME	50,4	24	25	ns	ns
	vs. RQT + 5FU x 3 + TME		25	16		
Kim ²⁵ /Corea/2018	RQT + TME	50,4	55	5,8	ns	ns
	vs. RQT + XELOX x 2 + TME		53	13,6*		
Conroy ²⁶ (Prodige 23) 2021/ Francia	RQT + TME + FOLFOX x12	50,4	230	12,1	68,5	87,7
	vs. Folfirinox x 6 + RQT + TME + FOLFOX x 6		231	27,8	75,7*	90,8
Bahadoer ²⁷ /RAPIDO/2021/ Multicéntrico Europa	RQT + TME + QT 6 m	50,4	450	14,3	69,6	88,8
	vs. RT + XELOX x 6/FOLFOX x 9 + TME	25	462	28,4*	76,3	89,1

Fuente: Modificado Bannura (2022)

Bannura G et al. Rev. Cirugía. 2022; 74(5)

1.1.4. Radioterapia de ciclo corto y TNT

Radioterapia de ciclo corto

En un esquema neoadyuvante, el ciclo corto de Radioterapia 5 x 5 Gy con una cirugía programada a los 7-10 días ha mostrado tener las mismas tasas de SG, SLP y recaída que el régimen de ciclo largo (28 dosis de 1.8 Gy, total de 54 Gy) y cirugía a partir de las 6 semanas. Tampoco se han observado diferencias sustantivas en la calidad de vida de los pacientes tras la cirugía, en el mediano y largo plazo.

En 2014 se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia del curso corto de radioterapia en la que se analizaron 16 estudios encontrando una menor tasa de toxicidad post-radiación.³⁷ Además, la respuesta patológica completa fue 10% mayor en el grupo de esquema corto de RT. No hubo diferencias en cuanto a preservación de esfínter. Los autores concluyeron que el esquema corto de RT y cirugía diferida parecer tener un efecto beneficioso y lo plantean como un tratamiento prometedor.³⁷

Ya en 2006, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) había demostrado que asociar 5-FLUORACILO y Leucovorín a un esquema de radioterapia neoadyuvante (45 Gy fragmentados en 5 semanas) disminuía las tasas de recurrencia local en comparación con el uso sólo de radioterapia preoperatoria.³⁸ Trabajos posteriores determinaron que el plazo de 5 a 7 semanas era el período de tiempo ideal que debía pasar entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía dado que de esa manera se aprovechaba el *downstaging* y se evitaban los efectos negativos tardíos

por la radioterapia que surgen tras del tercer mes.³⁸ Se sabe entonces que una menor recurrencia se puede lograr con la administración de quimio y radioterapia neoadyuvante para los tumores de recto en estadio II (T3, T4a o T4b con N0) y III (N+). La quimioterapia concomitante sólo tiene lugar con el ciclo largo por cuestiones de tolerancia y toxicidad.

Esquema RAPIDO

Este esquema fue evaluado en un ensayo orientado a examinar el fracaso al tratamiento relacionado con la enfermedad definida como recaída locorregional o metástasis a distancia, ante un tratamiento con esquema de TNT. El estudio comparó pacientes con cáncer de recto T4 y/o N2 tratados con la secuencia ciclo corto, QT sistémica (FOLFOX oXELOX) y cirugía radical con escisión total del mesorrecto (ETM) o con la secuencia estándar usada clásicamente de ciclo largo, ETM y QT sistémica con idénticos fármacos.³⁹ Este trabajo mostró que los pacientes que siguieron la rama experimental tuvieron una tasa más alta (28.4% vs. 14.3%) de respuesta patológica y una menor proporción de recaídas a distancia (20% vs. 26.6%).³⁹

Las conclusiones que pueden extraerse de este estudio son:

- 1) La radioterapia con ciclo corto puede provocar remisión patológica como la de ciclo largo administrando QT neoadyuvante.
- 2) La QT neoadyuvante es capaz de reducir el índice de recaídas a distancia.
- 3) Hasta el 21% del total de los pacientes tratados con radioterapia, obtuvieron una respuesta patológica completa y serían susceptibles de una perspectiva de tratamiento conservadora.³⁹

Esquema PRODIGE

Este esquema fue validado en un ensayo clínico fase III⁴⁰ en el que se empleó un esquema de inducción con FOLFIRINOX, seguido de QTRT y cirugía con TME a las 8 semanas versus la QTRT estándar. Los resultados mostraron un mayor beneficio en la SLP a 3 años y una mayor respuesta patológica completa (RPC) sin impacto en la SG.⁴¹ En España, entre las posibles combinaciones aceptadas, se prefieren las que incluyen oxaliplatino. La combinación de capecitabina y oxaliplatino tiene como ventajas, entre otras, su mayor eficacia, el no requerir de hospitalización (sólo estancia ambulatoria en hospital de día) y su mayor aceptación por el paciente. A nivel internacional, las combinaciones con oxaliplatino y capecitabina también son las preferidas.⁴²

1.1.5. Tasas de supervivencia por etapas para el cáncer colorrectal

La tabla 8 muestra las tasas relativas de supervivencia en España para el cáncer de colon y de recto. Las mismas, varían, como se mencionó de acuerdo a la etapa en la cual se encuentre el paciente.

Tabla 8 Tasas relativas de supervivencia a 5 años

Etapa SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales)	Tasa relativa de supervivencia a 5 años del cáncer de colon	Tasa relativa de supervivencia a 5 años del cáncer de recto
Localizado	90%	89%
Regional	71%	70%
Distante	14%	15%
Todas las etapas SEER combinadas	64%	67%

Fuente: Elaboración propia

1.1.6. Plan de seguimiento del cáncer colorrectal

El plan de seguimiento para el CCR se caracteriza por un programa sistemático de revisiones periódicas, con una serie de exploraciones complementarias durante un tiempo, que dependerá de cada paciente y de cada situación, como el tipo y estadio del cáncer diagnosticado originalmente y los tipos de tratamiento administrados. El objetivo de esta práctica es detectar precozmente una recaída de la enfermedad.⁴³

El programa de seguimiento debe adecuarse a las características de cada paciente, atendiendo, en primer lugar, si el paciente cuenta con un riesgo evidente de recurrencia, y en su caso si el paciente está en condiciones de someterse a la administración de tratamiento en caso de que fuera necesario (figura 3).

Las guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos⁴³ manifiestan que los objetivos del programa de seguimiento al paciente intervenido de CCR son los siguientes:

1. Diagnóstico en periodo asintomático de recidivas locorregionales y metástasis a distancia.
2. Diagnóstico de adenomas y tumores metacrónicos de colon y recto.
3. Diagnóstico de tumores extracolónicos en cáncer colorrectal familiar.
4. Detectar la necesidad de apoyo psicosocial y ayuda a la estomaterapia.
5. Valoración de los factores pronóstico que pueden influir en la evolución.
6. Análisis y valoración del efecto de posibles tratamientos adyuvantes.
7. Conocimiento de la historia natural de la enfermedad y eficacia de la intervención realizada por cada cirujano.

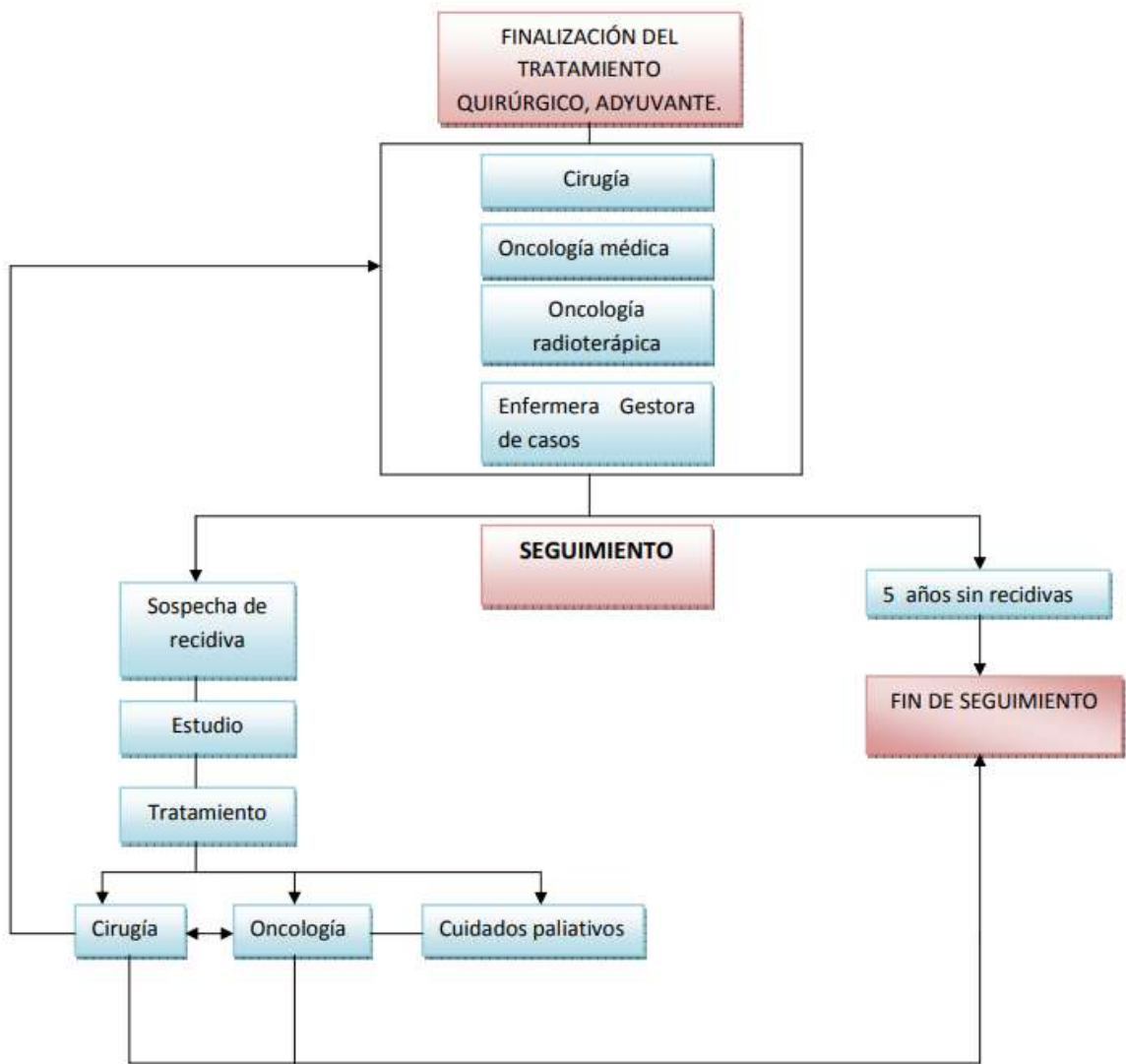


Figura 3 Diagrama General de Seguimiento

Fuente: Modificada Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.
Cirugía Colorrectal

Cada tipo de recurrencia tiene asociada una prevalencia y un período de detección. Por otro lado, las posibilidades de implementar cada tratamiento difieren de acuerdo con cada caso (Tabla 9).⁴⁴

Tabla 9 Tipos de recidiva del cáncer colorrectal

Tipo de recidiva/neoplasia	Prevalencia	Tiempo de detección (desde la intervención primaria)	Posibilidad de intervención radical
Recidiva anastomótica ⁸⁻¹¹	2,7 % – cáncer de colon: 1,95 % – cáncer de recto: 5,46 %	70,5 % en 2 años 90,8% en 3 años 94,5 % en 5 años	40-68 %
Recidiva locorregional (no anastomótica) ^{9,12-16}	Lesión aislada: – cáncer de colon: 1-3 % – cáncer de recto: 4-8 %	– cáncer de colon, mediana: 13 meses (intervalo 2-71) – cáncer de recto, mediana: 15-24,7 meses	Cáncer de colon: 7-12 % Cáncer de recto: ~20 %
Metástasis a distancia ^{17,18}	18-19 %	Mediana: 17 meses 85 % en 3 años	~10 %
Neoplasia colorrectal sincrónica ¹⁹⁻²²	– Cáncer: 2,2-6,2 % – Adenoma: 28,2-31,4 %	NA	NA
Neoplasia colorrectal metacrónica ^{8,22-29}	– Cáncer: 2,2 % – Neoplasia (principalmente adenoma): 19-43 %	54 % en 36 meses 89 % en 120 meses	67-86 % (cáncer)
NA — no aplicable			

Fuente Modificada: Guías de seguimiento oncológico después de un tratamiento radical de cáncer colorrectal

En algunos casos, la recidiva anastomótica tiene un carácter intraluminal y es posible detectarla por medio de una colonoscopia. Se caracteriza por el alto porcentaje de lesiones resecables. El índice de SG a 5 años es del 44% a partir de la resección de la recidiva en la anastomosis.⁴⁵ En las recidivas locorregionales no anastomóticas las posibilidades de realizar una cirugía son limitadas, lo cual indica un peor pronóstico que en los casos de recidiva anastomótica. Las metástasis metacrónicas se observan en alrededor del 20% de pacientes que han tenido un tratamiento radical. En ellos, las posibilidades de realizar una nueva cirugía son limitadas, sin embargo, la administración de quimioterapia de inducción permite el rescate quirúrgico de las mismas hasta en el 60% de los casos.⁴⁶ Las metástasis sincrónicas son aquellas que se descubren al mismo tiempo que el tumor primario. Son de peor pronóstico, asociado probablemente a una alta carga tumoral y gran capacidad de diseminación del tumor primario, por lo que tienen menos opciones de rescate quirúrgico. Las neoplasias colorrectales sincrónicas son aquellas que se detectan simultáneamente a la lesión primaria. La importancia de detectarlas previas a la cirugía es importante porque puede variar la técnica y el alcance de la intervención. Las neoplasias colorrectales metacrónicas son las lesiones detectadas a partir de los 6 meses de diagnóstico/intervenido el tumor primario. Aproximadamente el 65% de los CCR metacrónicos se detectan en el estadio I-II y la supervivencia no varía de los registrados en los pacientes con CCR primario en igual estadio.^{47,48}

1.2. Quimioterapia sistémica

La quimioterapia tiene como finalidad la administración de tratamiento para aumentar la SLP y la SG. Su función es evitar que las células tumorales se continúen dividiendo sin control replicativo.

1.2.1. La quimioterapia en las distintas etapas del cáncer colorrectal

Quimioterapia Neoadyuvante: De uso habitual en cáncer de recto, se puede administrar junto con radioterapia, antes de la cirugía para reducir el tamaño tumoral y facilitar el abordaje quirúrgico. Menos estandarizada, aunque contemplada en las guías NCCN, también puede valorarse su uso individualizado en cáncer de colon localmente avanzado, realizando una posterior re-evaluación.

Quimioterapia Adyuvante: Es la que se administra después de la cirugía, con la finalidad de eliminar las células tumorales circulantes (es el conocido concepto de micrometástasis).

Quimioterapia de Conversión: Es la utilizada para tratar de disminuir la carga tumoral, pudiendo en algunos casos llegar al rescate quirúrgico del paciente con enfermedad metastásica, fundamentalmente hepática o pulmonar. Dentro de la quimioterapia, esta estrategia se emplea en pacientes con lesiones potencialmente resecables o incluso en pacientes irresecables que finalmente acaban siendo rescatados de forma quirúrgica.

Quimioterapia en la enfermedad avanzada: Tiene como finalidad disminuir también la carga de enfermedad, mitigar síntomas relacionados con el tumor y aumentar la supervivencia global mejorando la calidad de vida.

1.2.2. Medicamentos empleados en el cáncer colorrectal

Entre los medicamentos comunes empleados para el CCR se incluye:

I. 5-fluorouracilo (5-FU).

Inhibe la síntesis de ADN al bloquear el paso de ácido desoxiuridílico a timidílico por la enzima timidilato sintetasa e interfiere también en la síntesis de ARN.

Los estudios demostraron que el agregado de leucovorina mejora la supervivencia libre de enfermedad. En general el 5FU y LV son indicados en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como el irinotecan, oxaliplatino o ambos.⁴⁹

- Dosis recomendada: Varía de 200-600 mg/m² dependiendo de la quimioterapia y de la administración (por bolo IV o mediante perfusión IV).
- Efectos secundarios: Los más frecuentes son mielodepresión (neutropenia, leucopenia, anemia), hiperuricemia, trastornos gastrointestinales, toxicidad cardiológica y retraso en la cicatrización.^{50,51}

II. Capecitabina.

Fluoropirimida oral compuesta por carbamato de fluoropirimidina.⁵¹ Está indicado como quimioterapia adyuvante tras la cirugía en cáncer de colon en estadio II con factores de riesgo, III y en CCR metastásico solo o en combinación.

- Dosis recomendada: Se utiliza en monoterapia mediante la administración de 1.250 mg/m² dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 14 días seguido de una semana de descanso). Si se utiliza en combinación con radioterapia, la dosis inicial se reduce para evitar incremento de la toxicidad.
- Efectos secundarios: Trastornos gastrointestinales, síndrome mano-pie, fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad y trombosis.^{50,51}

III. Irinotecan.

Se trata de un derivado semisintético de la camptotecina, que posee propiedades antiproliferativas. Inhibe a la enzima topoisomerasa I induciendo lesiones en el ADN monocatenario y de esa manera frena la replicación. Éste es metabolizado por la enzima carboxilesterasa generando SN-38, metabolito que es más activo y citotóxico sobre las células tumorales.

- Dosis recomendada: La dosis utilizada es de 180 mg/m² en forma de perfusión durante 30-90 minutos cada 2 semanas en combinación con 5FU y LV (FOLFIRI). También puede utilizarse en monoterapia en pacientes frágiles. Su uso se reserva a la enfermedad metastásica.

- Efectos secundarios: Neutropenia, anemia, disminución del apetito, trastornos gastrointestinales, síndrome colinérgico, alopecia y astenia.^{50,51}

IV. Oxaliplatino.

Se trata de un agente alquilante que actúa formando puentes intra e intercatenarios en el ADN interrumpiendo su síntesis. La administración es en forma de perfusión intravenosa. Se utiliza como tratamiento adyuvante y en CCR metastásico.

- Dosis recomendada: La indicación es de 85 mg/m² cada dos semanas en combinación con 5-Fluoracilo y LV y cada 3 semanas si la combinación se hace con capecitabina. Indicado tanto en la enfermedad resecada como en el escenario metastásico.
- Efectos secundarios: Los más frecuentes detectados han sido de carácter digestivo, hematológico y neurológico (neurotoxicidad palmo-plantar limitante de dosis).^{50,51}

Medicamentos que bloquean la vía VEGF. Entre estos se encuentran:

V. Bevacizumab

El Bevacizumab inhibe la formación de vasos sanguíneos. Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF que bloquea el VEGF impidiendo su unión al receptor y normaliza la formación vascular tumoral.⁵²

En comparación con el 5FU/LV solo o con bevacizumab, agregar bevacizumab al 5FU/LV significa un aumento de la tasa de respuestas, un mayor tiempo a la progresión

y mayor supervivencia estadísticamente significativos. Se utiliza en forma de infusión por vía intravenosa cada 2 o 3 semanas según el esquema seleccionado.

- Efectos secundarios: Hipertensión arterial, fatiga, mielotoxicidad, cefalea, eventos trombo-embólicos y toxicidad cardiológica.^{50,51}

VI. *Aflibercept*

Se trata de una molécula anti VEGF-A. Se administra en forma de infusión IV junto con la quimioterapia cada 2 semanas. Se administra en CCR metastásico.

- Efectos secundarios: Hipertensión arterial, fatiga, mielotoxicidad, cefalea, eventos trombo-embólicos y toxicidad cardiológica.

Medicamentos que bloquean receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

En caso de sobreexpresión de este receptor, el pronóstico empeora.

VII. *Cetuximab / Panitumumab*

Ambos medicamentos se administran por infusión intravenosa, ya sea semanal o bisemanal. Cetuximab y panitumumab son dos anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Su función es interferir en la transmisión de la señal intracelular. La combinación en estadio IV en ensayos fase III muestran una mejora de la SG y SLP tanto en combinación con FOLFOX como con FOLFIRI.⁵³

- Efectos secundarios: Mielotoxicidad, anorexia, trastornos gastrointestinales, toxicidad cutánea, toxicidad ocular, síndrome colinérgico, alopecia y astenia.^{50,51}

Estos medicamentos han demostrado no ser eficaces en casos de CCR con mutaciones en los genes RAS. Es por ello necesario conocer las características mutacionales del tumor.

Medicamentos administrados en terceras líneas y sucesivas:

VIII. Regorafenib

Es una terapia dirigida oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral. En concreto inhibe el KIT mutado, un importante controlador oncogénico. Está indicado en monoterapia en pacientes con CCR metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles. La dosis recomendada es de 160 mg administrados una vez al día durante 3 semanas seguido de una de descanso. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

- Efectos secundarios: Astenia, anorexia, síndrome palmo-plantar, diarrea, hipertensión arterial, toxicidad hematológica.^{50,51}

IX. TAS-102

Se trata de un agente antitumoral oral para el tratamiento del CCR metastásico que ha progresado a las líneas estándar previas. Está formado por la asociación de dos fármacos: trifluridina (FTD) y clorhidrato de tipiracilo (TPI). La trifluridina es el componente activo de TAS-102 que va directamente al ADN del tumor impidiendo el crecimiento de células tumorales. Dado que la ingesta vía oral pierde parte de su eficacia, se combina con TPI, para que mantenga sus componentes activos y se obtenga el efecto deseado.

- Efectos secundarios: Astenia, anorexia, síndrome palmo-plantar, diarrea y toxicidad hematológica.^{50,51}

X. Encorafenib

Inhibidor de BRAF, el tratamiento de encorafenib en combinación con cetuximab está indicado en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapias previas. Esta mutación en CCR, se considera un factor pronóstico negativo e implica una supervivencia inferior a la media.

- Efectos secundarios: Toxicidad ocular, prolongación del intervalo QT, aumento de acontecimientos hemorrágicos y disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.^{50,51}

1.2.3. Guías NCCN y ESMO: Seguimiento en diferentes escenarios

Las distintas guías hacen referencia al diagnóstico, tratamiento según estadio de la enfermedad y seguimiento según la extensión de la enfermedad, los antecedentes familiares y los factores de riesgo individuales.

La guía NCCN distingue distintos tipos de seguimiento según el escenario clínico tal y como pasamos a detallar.

Guía 1: Esta guía como se muestra en la Tabla 10 identifica los niveles de riesgo para CCR según antecedentes personales o familiares.

Tabla 10 Niveles de riesgo de CCR

Guía 1. Niveles de riesgo de cáncer colorrectal


Riesgo medio	Tiene al menos 45 años de edad y no tiene otros factores de riesgo importantes.
Riesgo elevado	Su familia biológica tiene antecedentes de cáncer colorrectal o pólipos precancerosos avanzados.
	Ha tenido cáncer colorrectal o pólipos que aumentan el riesgo de cáncer.
Riesgo alto	Tiene una de estas enfermedades inflamatorias del intestino: <ul style="list-style-type: none">• Colitis ulcerosa• Colitis de Crohn
	Tiene uno de estos síndromes de cáncer hereditario: <ul style="list-style-type: none">• Síndrome de Lynch• Síndromes polipósicos, como la poliposis adenomatosa familiar clásica y atenuada

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴


Guía 2: Dado que los intervalos de tiempo entre las pruebas de detección, varían de acuerdo con lo previamente realizado, estas recomendaciones se usan para conocer la cadencia de las pruebas a realizar según un riesgo medio de recaída (Tabla 11).

Tabla 11: Seguimiento en riesgo medio para CCR

Guía 2. Repetición de las pruebas de detección basada en el riesgo medio



Métodos de detección



Tiempo hasta la repetición de las pruebas de detección si los resultados anteriores son normales

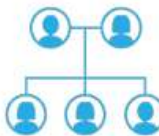
Colonoscopia	Reexaminar en 10 años
Sigmoidoscopia flexible	Reexaminar en 5 a 10 años
Colonografía por TC	Reexaminar en 5 años
Prueba de ADN en heces multiobjetivo	Reexaminar en 3 años
Prueba de alta sensibilidad basada en guayacol	Reexaminar en 1 año
Prueba inmunoquímica fecal	Reexaminar en 1 año

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴


Guía 3: En la Tabla 12 se recogen las pruebas de detección a realizar según los antecedentes familiares de la persona diagnosticada.

Tabla 12: Prueba en base a los antecedente familiares


Guía 3. Pruebas de detección basadas en los antecedentes familiares



Sus antecedentes familiares



Iniciar la detección con una colonoscopia ante el primero de los dos momentos



Tiempo hasta la repetición de las pruebas de detección si los resultados anteriores son normales

Uno o más de sus familiares de primer grado han tenido cáncer colorrectal	40 años o	10 años antes del primer diagnóstico de sus familiares	Reexaminar cada 5 años
Uno o más de sus familiares de segundo y tercer grado han tenido cáncer colorrectal	45 años o	Antes de los 45 años en caso de aparición temprana del cáncer de un familiar	Reexaminar cada 10 años
Uno o más de sus familiares de primer grado han tenido un adenoma avanzado o un pólipo serrado sésil avanzado	40 años o	Misma edad que la de su familiar al momento del diagnóstico	Reexaminar cada 5 a 10 años

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴

Guía 4: Guía de seguimiento tras la extirpación de pólipos de riesgo bajo-intermedio.

(Tabla 13)

Tabla 13: Exploración tras la extirpación de pólipos de riesgo bajo-intermedio

Guía 4. Reexaminación tras la extirpación de pequeños pólipos precancerosos

Cantidad y tipo de pólipo extirpado	Tiempo hasta la nueva prueba de detección con colonoscopia	Si los resultados de la nueva prueba de detección son normales, se prolonga el tiempo hasta la siguiente
1 o 2 adenomas	De 7 a 10 años	10 años
1 o 2 pólipos serrados sésiles	5 años	10 años
Adenoma serrado tradicional	3 años	5 años
1 o 2 adenomas avanzados (displasia de alto grado, histología vellosa o tubulovellosa)	3 años	5 años
1 o 2 pólipos serrados sésiles con displasia	3 años	5 años
De 3 a 10 adenomas o pólipos serrados sésiles	3 años	5 años
11 o más adenomas o pólipos serrados sésiles	De 1 a 3 años	El elevado número de pólipos sugiere que usted tiene un síndrome polipósicos. Si las pruebas genéticas demuestran que no lo tiene o no se hace, vuelva a hacerse la prueba.

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴

Guía 5: Guía de seguimiento tras la extirpación de pólipos con mayor riesgo de recurrencia. (Tabla 14)

Tabla 14: Exploración tras la extirpación de pólipos con mayor riesgo de recurrencia



Guía 5. Reexamenación tras la extirpación de grandes pólipos precancerosos

Tipo de pólipo extirpado	Tiempo hasta la nueva prueba de detección con colonoscopia	Si los resultados de la nueva prueba de detección son normales, se prolonga el tiempo hasta la siguiente
Pólipo pedunculado	3 años	
Un pólipo sésil, plano o deprimido sin otras características preocupantes	De 1 a 3 años	3 años
Un pólipo sésil, plano o deprimido: <ul style="list-style-type: none"> • Tiene un mayor riesgo de recurrencia o recidiva • Fue extirpado por partes 	6 meses 1 año	3 años
Un pólipo sésil, plano o deprimido: <ul style="list-style-type: none"> • Tiene factores de riesgo de cáncer invasivo • No se extirpó por completo 	Es posible que le deriven a un experto en endoscopia de pólipos grandes o a un cirujano	

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴

Guía 6: Se muestra en la tabla 15 el seguimiento para la detección de CCR en pacientes con antecedentes personales de EII (mayor riesgo acumulado).

Tabla 15: Exploración en pacientes con EII

Guía 6. Reexaminación basada en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	
 Resultados de la detección de una colonoscopia anterior	 Tiempo hasta la nueva prueba de detección
No se encontraron pólipos ni displasia	<ul style="list-style-type: none"> • Reexaminar en 1 año si tiene una estenosis menor que no fue tratada con cirugía • Reexaminar en 1 año si tiene factores de alto riesgo • Reexaminar en 2 o 3 años si no tiene factores de alto riesgo
Se encontró una displasia "invisible", que no se puede ver con un endoscopio	<ul style="list-style-type: none"> • Debería consultar a un experto en EII • Se le podría volver a examinar ahora con una cromoendoscopia si no se hizo antes • Se le podría derivar a un cirujano
Se han encontrado uno o más pólipos	<ul style="list-style-type: none"> • Vuelva a realizar una prueba de detección en 3 a 6 meses si se extirpó un pólipo por partes • Vuelva a realizar una prueba de detección en 3 a 6 meses si un pólipo tuvo una displasia de alto grado • Reexaminar en 1 año si tiene factores de alto riesgo • Reexaminar en 2 o 3 años si no tiene factores de alto riesgo

Fuente: Modificada NCCN Guidelines for Patients (2021)⁵⁴

Por otro lado, las guías de práctica clínica ESMO también ofrecen recomendaciones similares sobre el seguimiento del cáncer de colon, basadas en el trabajo de un grupo multidisciplinar de expertos de diferentes instituciones.

Toda persona que se encuentre en cualquiera de las siguientes situaciones, se considera de alto riesgo para el diagnóstico de cáncer de colon y deben someterse a pruebas de detección activa. En el caso de síndromes hereditarios, deben derivarse para asesoramiento genético de forma conjunta al seguimiento por el especialista correspondiente (guías ESMO 2014);

- Antecedentes médicos de adenoma, cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
- Antecedentes familiares significativos de CRC o adenoma
- Un síndrome de cáncer hereditario como poliposis coli adenomatosa familiar y sus variantes (1%), síndromes asociados a Lynch (cáncer de colon hereditario sin poliposis) (2%–4%), Turcot , Peutz-Jeghers y síndrome de poliposis asociado a *MUTYH* .

Se debe realizar un estudio completo para lograr un diagnóstico histológico preciso del tumor primario, evaluar las características basales del paciente y determinar la extensión de la enfermedad.

1.3. Distribución del CCR por CC.AA y provincias

Como se mencionó, el cáncer más común en España es el CCR, pero el mismo no se observa distribuido en iguales proporciones en el territorio nacional. En 2022 la Asociación Española Contra el Cáncer presentó datos sobre la incidencia y muertes por CCR por cada 100.000 habitantes en las distintas provincias españolas.⁵⁵ Este informe mostró que la incidencia es mayor en el noroeste de la península, algo que sucede en el caso de otros tipos como el cáncer de páncreas, siendo las provincias con mayor tasa de incidencia Zamora, Orense, Lugo, León y Salamanca. Las zonas con menor tasa son Melilla, Ceuta, Almería, Murcia y Baleares.⁵⁵

Las diferencias regionales en la incidencia del CCR pueden deberse a diferencia en la prevalencia de los distintos factores de riesgo. Los factores de riesgo conocidos de esta patología se pueden clasificar en modificables y no modificables. Dentro de los factores de riesgo no modificables destacan la edad y la predisposición genética. Los factores de riesgo modificables incluyen hábitos dietéticos y nutricionales como son el consumo de carne roja y procesada, o de carne muy hecha o cocinada directamente en el fuego, la obesidad, y el consumo de alcohol superior a 100 gramos a la semana. Factores protectores son el consumo de fruta, fibra y vegetales, así como el de lácteos o micronutrientes como folatos, calcio y vitamina D. La actividad física y el ejercicio aeróbico también actúan como factores protectores.

Es por ello que pueden relacionarse dichos factores mencionados con el comportamiento de la población según el lugar geográfico y la tasa de implantación del programa de cribado, para comprender el motivo por el cual la enfermedad se observa en distintas proporciones en el territorio nacional.

1.4. La pandemia COVID-19

Los coronavirus humanos (hCoV), han sido considerados como patógenos menos significativos antes de la pandemia. Durante el Siglo XXI, dos hCoV, el SARS-CoV-1 y MERS-CoV, causaron epidemias con altos niveles de morbilidad y mortalidad en el mundo. En diciembre de 2019 se identificó un nuevo hCoV causante de un síndrome respiratorio grave, denominado como SARS-CoV-2, rápidamente propagado por el mundo y generador de una pandemia.⁵⁶ Además de los problemas respiratorios, el cuadro clínico puede complicarse provocando que los pacientes deban ser trasladados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y causando incluso la muerte.

El virus puede propagarse a partir de pequeñas partículas que la persona expulsa cuando tose, estornuda, o habla. Al mantenerse cerca de una persona infectada o tocar una superficie contaminada y, luego tocar las propias mucosas, es posible contagiarse. Las tasas de transmisión son altas, y en comparación con los anteriores coronavirus, este es más contagioso y con mayores tasas de letalidad.⁵⁷

La comunidad científica estuvo centrando sus esfuerzos en el desarrollo de una vacuna, conscientes de que su lanzamiento sería sumamente complejo y exige, en promedio, entre cuatro y siete años. En este caso y dada la gravedad de la situación, se logró en menos de un año, sin desatender los estándares de calidad, seguridad y eficacia. Nos encontramos ante una situación sin precedentes que ha acelerado de manera exponencial su llegada.

Las agencias responsables de autorizar la vacuna, también hicieron un esfuerzo extraordinario en acortar los tiempos de evaluación, agilizando los problemas de logística, para evitar que haya retrasos en la disponibilidad. Todo ello, con la firme intención de que una vez autorizada, se pudiera distribuir masivamente de manera casi inmediata.⁵⁸

1.4.1. La vacunación contra el COVID-19

El 27 de diciembre de 2021, comenzó en Europa, la campaña de vacunación contra el virus responsable del COVID-19. Desde esa misma fecha, en España se comenzó a administrar la vacuna de Pfizer y BioNTech y posteriormente se sumaron AstraZeneca, Moderna y Janssen.⁵⁹ Los primeros en recibir las mismas, fueron los mayores alojados en residencias y el personal sanitario. Tras ellos, la campaña se fue extendiendo de acuerdo con el diagrama que se presenta en la figura 4.



Figura 4 Cronograma de entrega de vacunas

Fuente: Modificada Comité Asesor de Vacunas (2021)

La tabla 16 muestra el porcentaje de población con la pauta completa para la inmunización según provincias.

Tabla 16 Reparto de vacunas por CCAA. Personas vacunadas con pauta completa

ccaa	Personas vacunadas en total	Personas vacunadas po. población	Porcentaje administradas de las recibidas	Actualización
España	40.652.734	86%	99%	13 oct
Andalucía	7.354.043	87%	102%	28 sep
Aragón	1.132.336	86%	98%	28 sep
Asturias	920.754	90%	94%	27 sep
Baleares	914.426	80%	97%	28 sep
C. Valenciana	4.394.597	88%	98%	28 sep
Canarias	1.769.849	82%	94%	28 sep
Cantabria	517.331	89%	98%	28 sep
Castilla La Mancha	1.718.991	85%	96%	28 sep
Castilla y Leon	2.127.808	89%	95%	28 sep
Cataluña	6.369.201	83%	100%	28 sep
Ceuta	65.735	77%	92%	28 sep
Extremadura	953.469	89%	102%	28 sep
Galicia	2.459.083	91%	102%	28 sep
La Rioja	287.017	91%	96%	21 sep
Madrid	5.736.895	86%	99%	28 sep
Melilla	63.364	75%	96%	28 sep
Murcia	1.283.075	86%	97%	28 sep
Navarra	563.709	86%	95%	28 sep
País Vasco	1.918.126	87%	99%	28 sep

Fuente: Modificado Ministerio de Sanidad (2022)

1.4.2. Las variantes de SARS-CoV-2 en España

Las variantes de mayor impacto para la salud pública son las que se consideran más virulentas porque resisten, en mayor o menor medida al efecto de los anticuerpos adquiridos. La variante Ómicron es la dominante actual en España, presentando una mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, incremento en transmisibilidad y menor gravedad de los casos.⁶⁰ Finalizando el año 2022, la variante Ómicron es la variante dominante en España y comprende cinco linajes, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5, con los respectivos sublinajes derivados de las mismas, como se observa en la figura 5.⁶⁰

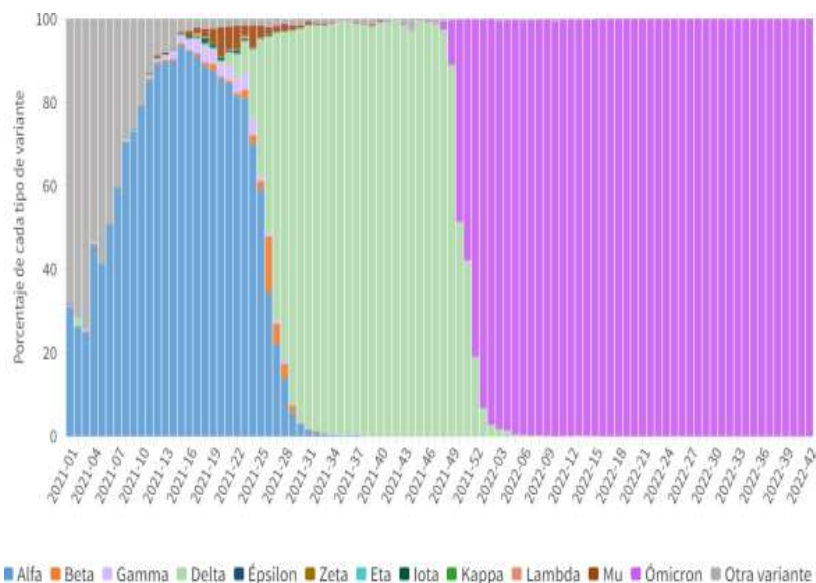


Figura 5 Modificada: Proporción de cada variante por semana (período 1 de 2021 a 42 de 2022)

Fuente: SISTEMA PARA LA VIGILANCIA EN ESPAÑA CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA 04.11.2022.

BA.1 fue el principal linaje en la primera fase de expansión. BA.2, con grandes diferencias respecto a BA.1, fue el linaje predominante entre marzo y junio de 2022. Posteriormente, fue aumentando de manera progresiva la prevalencia del resto de los linajes, cada vez más resistentes y finalmente BA.5 es el linaje dominante a partir del mes de julio 2022.⁶⁰

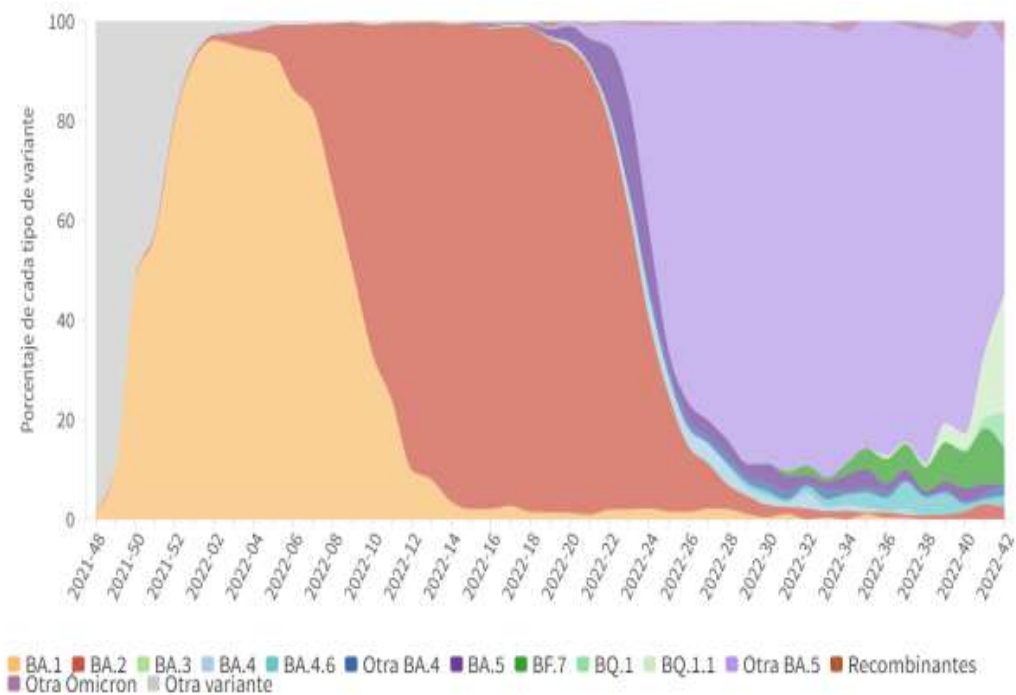


Figura 6 Modificada: Evolución de los linajes de Ómicron entre las semanas 48 de 2021 y 42 de 2022

Fuente: SISTEMA PARA LA VIGILANCIA EN ESPAÑA CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA 04.11.2022.

1.4.3. Organización de la Atención Primaria en tiempos de pandemia

La Atención Primaria (AP) ya se encontraba sobrecargada antes de la pandemia, con creciente demanda de trabajo y falta de recursos humanos y materiales para atender a la misma. La crisis COVID-19, dejó en evidencia las carencias que ya llevaban tiempo presentes: recursos humanos con cupos que exceden las recomendaciones internacionales, una demanda ilimitada que genera, en algunos casos, que los tiempos de atención al paciente sean insuficientes, falta de coordinación y comunicación con otros niveles asistenciales.⁶¹

Comenzada la primera ola de la pandemia, los datos de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria de 2020⁶² indicaban que el 90% de los casos de pacientes afectados por COVID-19 leve se atendieron y resolvieron en AP. Gran parte de ellos, se encontraban en su domicilio y fueron tratados por los profesionales de AP, quienes conjuntamente asistían además a aquellos que presentaban distintas patologías, mayormente urgentes, que representaban el 63.8% de las atenciones presenciales en los centros de salud.⁶³

A ello se le sumó el clima de incertidumbre y en las fases iniciales la falta de material de protección como también de instrucciones o directrices por el desconocimiento en las etapas más precoces, que pudieron generar un impacto negativo sobre la atención a los pacientes.

Las indicaciones, diagnósticos y recomendaciones de la OMS tampoco fueron claras y contundentes en la necesidad de reforzar la AP como un factor decisivo para enfrentar la emergencia sanitaria internacional.⁶⁴

Es importante recordar que la AP en salud tiene un enfoque integrador de la protección social, de la salud universal y de las políticas de promoción de la salud. Su objetivo es que la población alcance una mayor y mejor calidad de vida. Una de sus principales herramientas es canalizar la demanda de salud con los otros niveles de atención, logrando una atención coordinada en todo el territorio. Está enfocada, principalmente, en la población que no cuenta con cobertura de los otros subsectores.⁶⁵

Estos se convirtieron en la primera puerta de la red en salud y realizaron las tres principales funciones para atender las situaciones que se generaron durante la pandemia: priorizar la atención de personas por sospecha de síntomas Covid-19, continuar con la prestación de los servicios esenciales y minimizar la circulación de personas en el espacio hospitalario.⁶⁶

Los centros sanitarios, debieron adaptarse a las necesidades de los ciudadanos, pero también a las medidas preventivas para proteger a sus trabajadores garantizando la asistencia a todas las personas. El trabajo que han debido realizar los centros de AP fue fundamental y sobre éste se ha sustentado gran parte de la atención de la población.⁶⁷

Entre las prioridades fijadas se encuentra la reducción de las desigualdades en salud que se observaron en la pandemia, incluso, a nivel global y sin tener en cuenta las fronteras.

1.4.4. Potenciales repercusiones de la pandemia en la atención oncológica

Una vez que irrumpió la pandemia los servicios y controles rutinarios de salud fueron reorganizados. Muchos de los profesionales de la salud fueron ubicados para dar cobertura a la asistencia de COVID-19 y un porcentaje importante de ellos fueron baja médica por infección activa.⁶⁸ La atención preferente hacia pacientes con síntomas de COVID-19, junto a las dificultades de todos los ciudadanos para acudir a los centros sanitarios pudieron provocar retrasos en el diagnóstico y tratamiento de otros problemas de salud. También se vieron afectados los programas de prevención y diagnóstico precoz y la atención a pacientes dependientes o con enfermedades crónicas.⁶⁹

Como se detalló al inicio de la introducción, la realidad demostró que otras enfermedades distintas a la pandemia, tuvieron que resituarse, modificando la forma de atención y posiblemente los tiempos dependiendo de cada especialidad. SEOM en su informe especulaba que como consecuencia del impacto de la pandemia en los circuitos *“el número de nuevos casos de cáncer se incrementará en los próximos años. Al continuo aumento de nuevos casos que hemos constatado, habrá que sumar el*

retraso del 21% de nuevos casos no diagnosticados durante la primera ola de la pandemia”.

Sin embargo, otros expertos estiman que aún es pronto para decir que los tumores diagnosticados en el periodo 2020 y 2021 han sido detectados en estadios más avanzados que los diagnosticados en años anteriores y que, aunque todos los indicios hacen suponer que la pandemia ha tenido un efecto tanto en el número de casos diagnosticados como en su etapa, será necesario esperar al menos uno o dos años desde el inicio de la pandemia.⁷⁰

De hecho, los datos de Dinamarca indican que entre marzo y diciembre de 2020 se registraron un 6% menos de nuevos casos de cáncer que en el mismo período del año anterior, siendo la causa una caída en los casos diagnosticados en los meses de abril y mayo, que no se recuperó en los meses posteriores.⁷¹ Pero pese a esta disminución en los diagnósticos no se observó un aumento en las etapas más avanzadas de neoplasias en los meses siguientes.

La cirugía oncológica estuvo paralizada parcialmente en algunos centros durante varios meses, esencialmente debido a la necesidad de dedicar todas las camas de cuidados intensivos a pacientes con COVID. El Colegio Americano de Cirujanos recomendó restringir las cirugías y retrasar las operaciones más largas cuando fuera posible. El restablecimiento de la cirugía oncológica mayor solo comenzó a ocurrir muy

gradualmente después de la primera ola de la pandemia, pero se mantuvo en niveles más bajos durante muchos meses.⁷²

Con respecto a la administración de quimioterapia, tras el periodo de confinamiento y revisión por las distintas sociedades científicas se concluyó que la quimioterapia *per se* no aumentaba el riesgo de infección por COVID o muerte en la mayoría de los tumores, con la excepción de los pacientes con cáncer de pulmón por comorbilidad previa y en los pacientes con neoplasias hematológicas por el tipo de tratamiento recibido.⁷³

1.4.5. Datos oficiales de Pobreza en distritos sanitarios del área del Virgen del Rocío tras la pandemia COVID-19

Según los indicadores de la Agenda 2030 UE 2015-2021 de la Red Europea de lucha contra la pobreza y la exclusión social en el estado español (EAPN-ES)⁷⁴, que recoge los datos oficiales de pobreza tras la pandemia COVID-19, el 38,7% de la población andaluza está en riesgo de pobreza o exclusión social. En total, existen 3,27 millones de personas que tienen muchas dificultades para hacer frente a necesidades mínimas básicas. Un 16% de los andaluces vive en hogares que sobreviven con una tasa de pobreza severa (Figura 7).

Riesgo de pobreza por regiones

% de personas en riesgo de pobreza y exclusión en 2021.

El mapa sigue evidenciando la desigualdad territorial existente entre las regiones del norte y las del sur.



Figura 7 Modificada: % DE PERSONAS EN RIESGO DE POBREZA Y EXCLUSIÓN EN 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA.

La situación empeoró durante la pandemia: según los datos de la Red Andaluza de Lucha Contra la Pobreza y la Exclusión Social⁷⁵ en 2021 hubo 157.294 personas más en riesgo de pobreza que el año anterior, un incremento de un 1.8%, bastante por encima de la media nacional. Esto supone un retroceso frente a los años anteriores (Figura 8).

Riesgo de pobreza por regiones

% de personas en riesgo de pobreza en 2021.

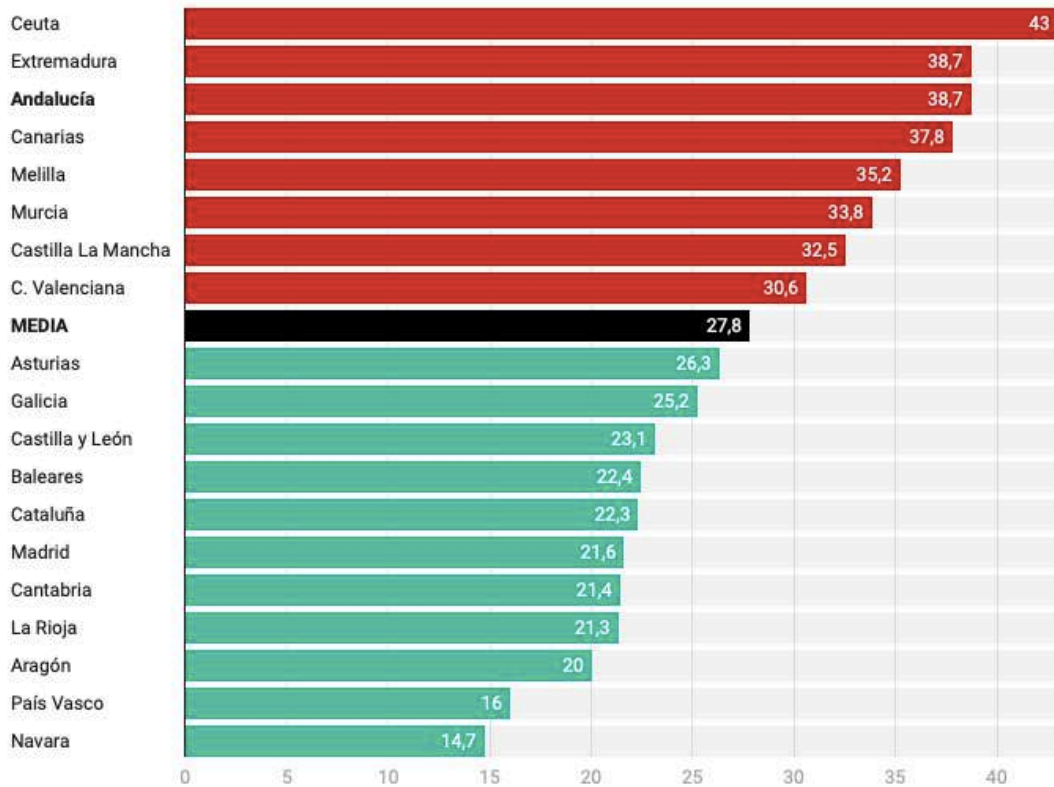


Gráfico: Grupo Joly/Dpto. de Infografía • Fuente: Informe Arope 2022 • Descargar los datos • Creado con Datawrapper

Figura 8 Modificada: Riesgo de pobreza por regiones en España. Informe AROPE 2022.⁷⁶

Andalucía ocupa el primer lugar junto a Extremadura en la tasa de riesgo de pobreza o exclusión social (tasa AROPE, de sus siglas en inglés *At-Risk-Of-Poverty and Exclusion*)⁷⁶ y el segundo en cuanto al número de personas que viven en hogares con baja intensidad de empleo (BITH) y con privación severa en materia social (PMSS).

Andalucía también es la segunda con menor renta media por persona, hogar y unidad de consumo.⁷⁷

El Instituto Nacional de Estadística (INE) actualizó en 2022 los indicadores sobre las condiciones de vida en las ciudades de la Unión Europea mediante el proyecto Urban Audit.⁷⁸ El informe repasa el nivel de riqueza y pobreza de las barriadas en las grandes ciudades españolas. Según este informe, diferentes barrios de Sevilla pertenecientes al área de atención sanitaria del Virgen del Rocío y a sus correspondientes distritos sanitarios y centros de salud, encabezan la lista europea. En primer lugar, se encuentra Polígono Sur, seguido en la segunda posición por los Pajaritos y la Candelaria. Torreblanca se mantiene en el cuarto puesto. Otros barrios sevillanos pertenecientes al mismo área sanitaria se incluyen en la lista de los 15 barrios con menor renta anual por persona y unidad familiar en toda España. Estos son la Oliva-Letanías y Palmete.

El diagnóstico de estas zonas desfavorecidas se basa en una serie de indicadores como son el analfabetismo, viviendas en mal estado o con insuficiente espacio para las personas que habitan en ella, porcentaje de paro y población inmigrante. En estos barrios el porcentaje global de viviendas en mal estado llega al 58%, el de desempleo alcanza el 60% y de analfabetismo supera el 20% (Figura 9).⁷⁹

El duodécimo informe AROPE entre los años 2015-2021 refleja que la pérdida de bienestar asociada a la crisis, constituyó un terreno abonado para alimentar las consecuencias de la pandemia COVID19 y colaborar en la producción de una nueva

crisis económica, social y sanitaria de grandes proporciones con un importante aumento de la desigualdad.



Figura 9 Modificada: Población desfavorecida en Sevilla.

Estrategia regional Andaluza para la cohesión e inclusión social.⁷⁹

1.4.6 Capacidad asistencial y actividad COVID19 en hospitales españoles - El COVID finalizando el año 2022

En España en el mes de noviembre de 2022, existían 13.551.539 casos confirmados de COVID-19 y 115.357 personas fallecidas.⁶⁰ Para conocer la situación nacional y de las CCAA, se toman los datos de pruebas diagnósticas positivas de infección activa notificadas al Ministerio de Sanidad. En un principio, se incluyeron también los casos diagnosticados por test de anticuerpos si el caso requirió hospitalización, ingreso en

UCI o defunción por COVID-19. La tabla 17 muestra los casos de COVID casi finalizando el año 2022, por CCAA y los casos en mayores de 60 años.

Tabla 17 Casos de COVID-19 confirmados al 09.11.2022.

Comunidad Autónoma	Casos notificados Totales*	Casos nuevos notificados**	Casos diagnosticados en ≥ 60 años					
			Casos notificados totales	Casos nuevos notificados**	Últimos 14 días		Últimos 7 días	
					Nº	IA***	Nº	IA***
Andalucía	1.603.271	2.870	325.911	1.537	1.488	73,47	662	32,69
Aragón	461.838	508	106.384	336	663	175,66	356	94,32
Asturias	261.520	516	78.073	264	573	163,68	253	72,27
Baleares	311.499	337	55.689	232	382	150,48	155	61,06
Canarias	450.500	1.274	101.601	734	1.222	246,71	719	145,16
Cantabria	160.053	206	42.393	134	295	168,49	134	76,54
Castilla La Mancha	600.967	964	153.265	532	793	152,60	342	65,81
Castilla y León	833.789	1.643	241.581	1.095	1.951	246,06	994	125,37
Cataluña	2.651.464	3.391	505.719	1.941	3.161	162,88	1.550	79,87
Ceuta	24.329	26	3.861	13	20	131,79	12	79,07
C. Valenciana	1.565.717	2.139	304.889	1.239	2.137	161,87	1.024	77,57
Extremadura	306.122	322	80.907	203	389	130,53	200	67,11
Galicia	737.034	1.202	197.213	673	1.411	160,00	586	66,45
Madrid	1.949.944	4.332	421.041	2.378	4.321	268,71	2.219	137,99
Melilla	24.949	27	4.089	17	25	175,23	17	119,16
Murcia	460.080	520	87.591	372	528	160,95	266	81,08
Navarra	256.203	77	52.231	53	90	51,98	42	24,26
País Vasco	782.330	1.432	189.686	890	1.688	255,78	830	125,77
La Rioja	109.930	110	30.092	76	137	153,56	73	81,82
ESPAÑA	13.551.539	21.896	2.982.216	12.719	21.274	172,71	10.434	84,70

Fuente modificada: Datos individualizados notificados por las CCAA a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVIES)⁶⁰

En la Tabla 18 se pueden observar, los indicadores de utilización de servicios asistenciales de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (PDIA positiva) que requirieron ser atendidos en los hospitales de todo el país.

Tabla 18 Indicadores de capacidad asistencial. Total de pacientes, tasa de ocupación por 100.000 habitantes y % de camas ocupadas en relación a los datos hospitalarios

Comunidad Autónoma	Total de pacientes COVID ingresados		Tasa de ocupación por 100.000 hab.		% Camas ocupadas COVID		Tasa de nuevos ingresos por 100.000 hab. en 7 días	
	Total**	UCI	Total**	UCI	Total**	UCI	Total**	UCI
Andalucía	265	21	3,13	0,25	1,51%	1,21%	2,96	0,25
Aragón	94	4	7,09	0,30	2,24%	1,92%	7,16	0,45
Asturias	93	6	9,19	0,59	2,70%	2,14%	5,24	0,10
Baleares	55	5	4,69	0,43	1,56%	1,52%	2,47	0,00
Canarias	213	7	9,80	0,32	3,86%	1,47%	4,37	0,14
Cantabria	36	2	6,16	0,34	2,44%	1,98%	1,54	0,00
Castilla La Mancha	88	4	4,29	0,20	1,75%	1,17%	4,64	0,20
Castilla y León	265	17	11,12	0,71	3,91%	4,33%	10,41	0,71
Cataluña	779	46	10,03	0,59	3,11%	4,02%	8,98	0,32
Ceuta	3	0	3,59	0,00	1,59%	0,00%	5,99	3,59
C. Valenciana	313	26	6,19	0,51	2,82%	3,47%	5,12	0,22
Extremadura	25	2	2,36	0,19	0,82%	1,10%	3,30	0,28
Galicia	143	5	5,30	0,19	1,71%	0,67%	4,27	0,33
Madrid	680	45	10,07	0,67	4,04%	4,27%	9,23	0,46
Melilla	2	0	2,32	0,00	1,17%	0,00%	2,32	0,00
Murcia	103	7	6,78	0,46	2,52%	1,57%	7,44	0,46
Navarra	18	0	2,72	0,00	1,09%	0,00%	2,12	0,15
País Vasco	173	12	7,81	0,54	3,44%	3,13%	8,99	0,36
La Rioja	24	1	7,50	0,31	3,38%	1,89%	7,19	0,00
Total general	3.372	210	7,12	0,44	2,73%	2,40%	6,25	0,32

Fuente modificada: Notificación de los hospitales al Ministerio de Sanidad (Noviembre 2022)⁶⁰

En la tabla 19 que se muestra a continuación se pueden observar los pacientes fallecidos por COVID-19 en la primera semana de Noviembre de 2022.

Tabla 19 Casos de COVID-19 fallecidos (informe de la primera semana de noviembre 2022)

CCAA	Total	Nuevas defunciones los últimos 7 días	Tasa de mortalidad global de la pandemia por 100.000 habitantes	Tasa de mortalidad en 7 días** por millón de habitantes	Letalidad en ≥ 60 años
Andalucía	14.780	9	174,61	1,42	4,1%
Aragón	5.323	7	400,41	12,82	4,8%
Asturias	3.281	10	322,05	8,90	4,1%
Baleares	1.589	1	135,63	1,71	2,7%
Canarias	2.113	6	97,11	1,84	1,9%
Cantabria	965	1	165,55	3,42	2,2%
Castilla La Mancha	7.936	8	388,03	4,88	4,9%
Castilla y León	9.216	7	384,81	1,68	3,7%
Cataluña	20.551	2	264,14	1,03	3,8%
Ceuta	188	0	223,27	0,00	4,4%
C. Valenciana	10.111	8	199,93	2,37	3,1%
Extremadura	2.654	2	249,44	2,83	3,1%
Galicia	3.942	9	145,90	2,97	1,9%
Madrid	19.930	10	293,96	1,93	4,5%
Melilla	168	0	192,93	0,00	3,5%
Murcia	2.479	1	164,04	1,98	2,6%
Navarra	1.720	2	260,13	3,02	3,2%
País Vasco	7.455	2	335,73	10,84	3,8%
La Rioja	956	1	298,83	6,25	3,0%
ESPAÑA	115.357	86	243,11	2,85	3,7%

Fuente modificada: Datos individualizados notificados por las CCAA. Notificación de los hospitales al Ministerio de Sanidad (Noviembre 2022)⁶⁰

Como se desprende de los gráficos previos, el Ministerio de Sanidad realiza un seguimiento continuo sobre la evolución de los indicadores a nivel de las CCAA y a nivel provincial. Es importante tener presente, que ningún indicador por sí solo puede dar a conocer la situación epidemiológica ya que deben tenerse en cuenta otros aspectos relacionados como la equidad en salud, la vulnerabilidad social y las particularidades de cada territorio. La figura 10 resalta los casos en mayores de 60 años.

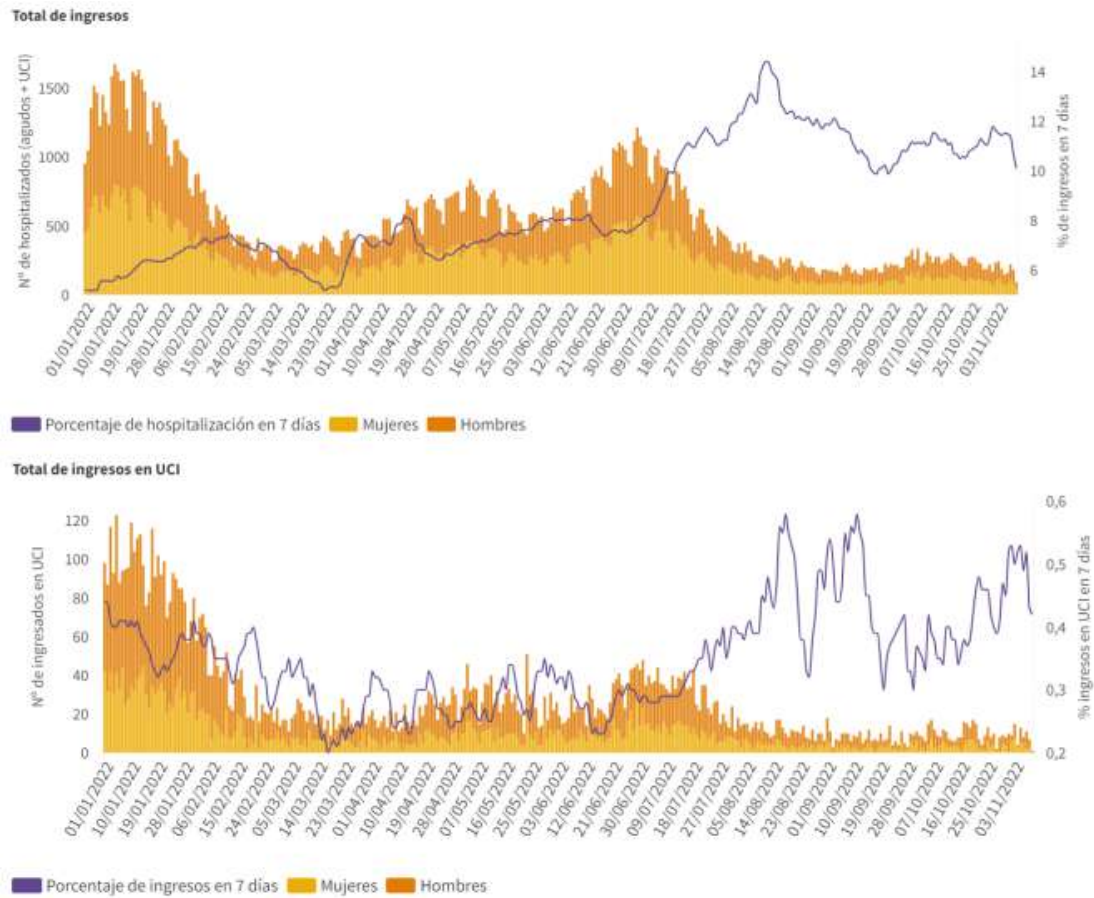


Figura 10 Evolución de los casos que han requerido hospitalización, por sexo y % de hospitalización en ≥ 60 años respecto al total de casos confirmados en ≥ 60 años

Fuente modificada: Datos individualizados notificados por las CCAA

1.4.7. Cribado de cáncer de colon en Andalucía durante la pandemia COVID-19

Como se refleja en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud publicada en Enero del 2021,⁸⁰ el cribado del CCR es uno de los cribados más coste-efectivos. Esto se debe por un lado a la capacidad para detectar precozmente los casos de esta patología y por otro de la reducción de la incidencia. Además, habitualmente la fase desde la aparición de la lesión precursora hasta la neoplasia es larga lo que posibilita la detección precoz. Según este informe “existe evidencia sólida desde finales de los años 90 de que el cribado, mediante detección de SOH, reduce la incidencia y mortalidad, concretamente un 15-35% según las series consultadas”.⁸⁰

En España, el cribado para CCR se incorporó a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud en 2014 dando un margen de 5 años a las distintas CCAA para que iniciaran su puesta en marcha y un margen de 10 años para alcanzar una cobertura del 100%.

En nuestra comunidad, el programa de cribado de CCR se inició en enero de 2019, con una población diana entre los 50 y 69 años y una cadencia bienal. Cada distrito sanitario es el encargado de enviar al domicilio la documentación informativa (Anexo 1). El envío incluye un sobre franqueado para que la persona que desee participar lo confirme por escrito y lo envíe, tras lo cual recibe en el domicilio el kit para realizar la prueba de SOH. La muestra se entrega en el centro de salud y es este quién lo remite al laboratorio del hospital de referencia. En caso de ser negativo, se ofrece una nueva

cita a los dos años. En los casos en los que el resultado es positivo, se les cita en el centro de salud, donde se les informa de los pasos en el circuito asistencial.⁸¹

Durante la pandemia COVID-19 y a pesar del reto para el sistema sanitario, el programa de cribado se ha mantenido activo en Andalucía. En 2021 el 85% de la población diana ya tenía acceso al mismo según datos actualizados de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.⁸² Eso supone un total de 2.028.334 personas. De las colonoscopias indicadas tras SOH positiva, se han podido realizar el 80% de las mismas, lo que supone la detección y resección de lesiones precursoras y tumores en etapas iniciales.⁸²

2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

HIPÓTESIS.

Tendiendo en cuenta todo lo planteado en la introducción no cabe la menor duda de que nos encontramos ante una patología neoplásica de gran incidencia. Como hemos dicho la atención temprana multidisciplinar de estos pacientes es fundamental para que el pronóstico no se vea empobrecido.

Si se tiene en cuenta el impacto que la pandemia tuvo sobre el sistema sanitario en todas sus facetas, el CCR sin duda sufrió importantes deficiencias en todo el territorio español. Con el fin de aprender de lo acontecido, se ha planteado este trabajo que pretende establecer con dicho análisis una estrategia reflexiva para el futuro en caso de encontrarnos en la misma situación.

HIPÓTESIS

- La pandemia COVID-19 ha tenido un impacto negativo en los pacientes con diagnóstico CCR en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Las características al diagnóstico de los pacientes con CCR durante la pandemia COVID han diferido de las características de los casos históricos previos.
- Los tiempos de respuesta de los distintos circuitos asistenciales implicados en el manejo del CCR de área sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío podrían haberse visto afectados por el efecto de la pandemia.
- El manejo terapéutico del CCR varió durante la pandemia.
- La supervivencia del CCR se modificó durante la pandemia respecto al histórico previo.
- Los determinantes socio-económicos han influido en las características y el pronóstico de los casos de CCR entre los distritos sanitarios del área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío durante la pandemia.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

Determinar si la pandemia COVID-19 ha tenido impacto en los pacientes con diagnóstico CCR en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

3.2. Objetivos Específicos

- Comparar las características al diagnóstico de los pacientes con CCR durante la pandemia COVID con el histórico previo.
- Evaluar los tiempos de respuesta de los distintos circuitos asistenciales implicados en el manejo del CCR de área sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío durante la pandemia.
- Examinar si el manejo terapéutico del CCR varió durante la pandemia.
- Analizar si la supervivencia del CCR ha variado durante la pandemia respecto al histórico previo.
- Determinar si existieron diferencias en las características y el pronóstico de los casos de CCR entre los distritos sanitarios del área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío durante la pandemia.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Estudio retrospectivo observacional unicéntrico.

4.2. Ámbito

Área Sanitaria Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. El Hospital Universitario Virgen del Rocío es un centro hospitalario perteneciente al Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) que brinda asistencia a una población de casi 560.000 ciudadanos entre los distritos de Sevilla, Aljarafe y Sevilla Sur. Varias de sus especialidades son de referencia para toda la provincia de Sevilla y parte de la provincia de Huelva. Cuenta con 9.500 profesionales, 1.290 camas, 40 Unidades de Gestión Clínica, 50 quirófanos, servicios de alta complejidad y equipos de tecnología de última generación.⁸³

4.3. Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad > 18 años.
2. Diagnóstico histológico de CCR en alguno de los tres periodos del estudio.

4.4. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico histológico de CCR con fecha anterior al periodo de inclusión.

4.5. Periodos de estudio

Se definieron tres periodos del estudio:

1. Periodo no COVID-19: Febrero-Mayo 2019.
2. Primera ola COVID-19: Febrero-Mayo 2020.
3. Cuarta ola COVID-19: Febrero-Mayo 2021.

4.6. Identificación de los pacientes candidatos y fuentes de datos

Para su inclusión retrospectiva, los pacientes fueron identificados a partir de los registros propios de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y la Unidad de Tumores Digestivos del Servicio de Oncología Médica.

Una vez identificados los pacientes que reunían criterios de inclusión en el estudio, se accedió a su historia clínica electrónica de salud así como a Diraya de Atención Primaria y Urgencias para la recogida de toda la información necesaria para el estudio. Del mismo modo, se accedió al programa de prescripción farmacéutica Oncofarmis para recabar la información necesaria relativa al tratamiento de quimioterapia recibido durante el seguimiento.

4.7 Variables y recogida de datos

Se recogieron las siguientes variables para su análisis posterior:

- Variables demográficas:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Raza.
- País de nacimiento.
- Distrito sanitario de residencia.
- Variables relacionadas con la presentación clínica:
 - Modo de diagnóstico: Diagnóstico en base a síntomas o por cribado.
 - Fecha de inicio de síntomas.
 - Debut diagnóstico como perforación u obstrucción.
- Variables relacionadas con el diagnóstico:
 - Realización de colonoscopia diagnóstica y fecha.
 - Fecha de informe anatomopatológico diagnóstico de CCR.
 - Fecha de finalización de estudio de extensión.
- Variables relacionadas con el tumor:
 - Localización: Colon izquierdo, colon derecho y recto.
 - Presencia de metástasis al diagnóstico. En aquellos con metástasis:
 - Número de metástasis.
 - Localización: Hepáticas, pulmonares, otras.
 - Características moleculares:
 - Estabilidad de microsatélites: Estable o inestable.
 - KRAS: Mutado o no mutado.
 - NRAS: Mutado no mutado.
 - BRAF: Mutado o no mutado.

- p53: Positivo o negativo.
 - Estadio al diagnóstico según la clasificación TNM.
- Variables relacionadas con la cirugía:
 - Fecha de la cirugía.
 - Tipo de la cirugía: Urgente, programada.
 - Duración de la hospitalización de la cirugía (fechas de ingreso y de alta).
- Variables relacionadas con el seguimiento por Oncología Médica:
 - Fecha de primera consulta en Oncología Médica.
 - Administración de quimioterapia.
 - Fecha de inicio y fin de la quimioterapia.
 - Indicación de quimioterapia:
 - Neoadyuvancia.
 - Adyuvancia.
 - Primera línea enfermedad metastásica.
 - Segunda línea enfermedad metastásica y sucesivas.
 - Esquema de quimioterapia utilizado.
 - Retraso de quimioterapia sobre esquema planificado y causas.
- Variables relacionadas con la infección por SARS CoV2:
 - Diagnóstico de infección por SARS CoV2 posterior al diagnóstico CCR.
 - Necesidad de hospitalización por COVID-19.
 - Duración de la hospitalización por COVID-19 (fechas de ingreso y de alta).
- Variables pronósticas:

- Muerte durante el seguimiento.
 - Fecha de la muerte.
 - Causa de la muerte: Relacionada con CCR, COVID19, otra.
- Pérdida de seguimiento y fecha de última visita disponible.

La fecha fin de seguimiento del estudio fue el 1 de diciembre de 2022. En todos los pacientes, incluidos aquellos con abandono del seguimiento, se determinó su estado vital a dicha fecha mediante el acceso a la historia clínica digital.

4.8. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los casos. Las variables categóricas se presentaron como número y porcentaje. Para las variables numéricas, se utilizó como medida de centralización la mediana y como medida de dispersión los valores de los cuartiles 1 (Q1) y 3 (Q3).

El análisis principal de nuestro estudio se basó en la comparación de las características de los casos de CCR en función del periodo del estudio en el que fueron diagnosticados. Por tanto, los casos fueron clasificados en función del periodo de estudio y se comparó la distribución de todas las covariables en función del periodo. Para este análisis, el estadio del CCR al diagnóstico se analizó inicialmente en función del estadio de la clasificación TNM. Posteriormente, los pacientes fueron agrupados en función de la carga de enfermedad (estadios \leq II vs estadios III-IV) y en función de la

presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico (estadios \leq III vs estadio IV). Para el análisis del posible impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la presentación tardía al diagnóstico del CCR, se analizaron como covariables el centro de salud de referencia del paciente y el distrito sanitario de residencia del paciente. A su vez, los distritos fueron clasificados en función de la renta media por hogar según el último informe Atlas del Instituto Nacional de Estadística.⁷⁷ Para los análisis los distritos fueron agrupados en dos categorías: distritos con una renta media por hogar inferior o superior a 21.604 euros. Por último, se compararon los casos pertenecientes a los tres distritos con una menor renta media por hogar (Polígono Sur-Letanías, Los Pajaritos y Torreblanca) frente al resto.

Para la comparación de las características de los casos diagnosticados en los distintos periodos se utilizaron los siguientes test estadísticos para el análisis inferencial. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test de la χ^2 o el test de Fisher si alguna de las frecuencias esperadas en alguna de las celdas fue inferior a 5. Para las comparaciones con más de 2 categorías en alguna de las variables se usó la prueba de la χ^2 de tendencia lineal. Para la comparación de las variables numéricas en primer lugar se realizó una prueba de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si las variables seguían una distribución normal. En aquellas variables con una distribución normal se utilizó el test de la T de Student para las comparaciones con dos categorías y el test de Wilcoxon para las comparaciones con 3 o más categorías. En aquellas variables numéricas con una distribución no normal, se utilizó

el test de la U de Mann-Whitney para las comparaciones con dos categorías y el test de Kruskal-Wallis para las comparaciones con 3 o más categorías.

La supervivencia tras el diagnóstico del CCR fue analizado mediante un análisis de supervivencia con estrategia de análisis tiempo al evento. Para ello, se determinó como fecha de inicio de seguimiento la fecha del primer informe de anatomía patológica que establecía el diagnóstico de CCR. El tiempo de seguimiento se estableció como el intervalo transcurrido entre la fecha de inicio y la fecha de fin de seguimiento (fecha de la muerte, fecha de pérdida de seguimiento o 1 diciembre 2022 según procediese). Dado que, en el momento del estudio, la mayoría de pacientes no habían presentado el evento desenlace y era imposible por tanto calcular las medianas de supervivencia, para expresar los tiempos de supervivencia se usó la media y su desviación estándar (DE). Las probabilidades de supervivencia en diferentes puntos del seguimiento se han expresado como la proporción de supervivientes al final de cada periodo obtenida mediante tablas de vida. Para analizar la relación entre la distintas covariables, incluido el periodo de diagnóstico del CCR, y la probabilidad de supervivencia, se realizaron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier que se compararon mediante el test de log-rank. Como variable desenlace, en el análisis principal se usó la muerte por cualquier causa para evitar la posibilidad de riesgos competitivos. Como análisis secundarios de supervivencia se analizó la probabilidad de muerte específica por CCR y la supervivencia libre de progresión. Para este último análisis se consideró como progresión la presencia de progresión radiológica de la neoplasia y/o la muerte por CCR.

Para excluir el posible papel de la localización del CCR en los resultados observados, se realizó un análisis restringido a los casos de neoplasia de colon del que se excluyeron por tanto las neoplasias de recto.

Se consideraron estadísticamente significativas aquellas asociaciones con un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete informático IBM SPSS versión 28.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA).

4.9. Aspectos éticos

Esta investigación se ha realizado siguiendo los principios éticos para la investigación médica de la declaración de Helsinki. El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de la Junta de Andalucía con fecha 17 mayo de 2021 (se adjunta informe favorable en el anexo 2), aprobándose la exención para la obtención del consentimiento informado al tratarse de un estudio retrospectivo en el que tan solo se recogen datos clínicos y analíticos derivados de la práctica asistencial habitual. Todos los datos de los pacientes se incluyeron en una base de datos debidamente anonimizados y su manejo se hizo siguiendo la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Digitales.

5. RESULTADOS

Doscientos veinte pacientes diagnosticados de un CCR en los tres periodos de estudio constituyeron la población definitiva del estudio. De ellos, 67 (30.5%) fueron diagnosticados en el periodo no COVID (febrero-mayo 2019), 76 (34.5%) durante la primera ola COVID-19 (febrero-mayo 2020) y 77 (35%) durante la cuarta ola COVID19 (febrero-mayo 2021). De los 220 pacientes incluidos, 81 (36.8%) se localizaron en colon izquierdo, 84 (38.2%) en colon derecho y 55 (25%) eran neoplasias de recto.

A continuación, se detalla la comparación en las características de los casos incluidos en función del periodo de diagnóstico.

5.1. Características demográficas, clínicas y moleculares

La mediana de edad en el momento del diagnóstico del CCR en la población global del estudio fue de 69 (62-76) años. De la población global, 129 (58.6%) fueron varones y 91 (41.4%) mujeres. La práctica mayoría de los pacientes fueron de raza caucásica y nacidos en España. No hubo ninguna diferencia en las características demográficas de los pacientes diagnosticados de CCR en los distintos periodos del estudio (Tabla 20).

Tabla 20. Características demográficas al diagnóstico del CCR en función del periodo de estudio (n=220).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Edad ¹	67 (61-74)	69 (63-76)	69 (74-75)	0.37
Sexo, n (%)				
Hombre	44 (65.7)	41 (53.9)	44 (57.1)	0.32
Mujer	23 (34.3)	35 (46.1)	33 (42.9)	
Raza, n (%)				
Caucásica	67 (100)	76 (100)	75 (97.4)	0.11
Negra	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	
Asiática	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	
País de nacimiento, n (%)				
España	65 (97)	75 (98.7)	76 (98.7)	0.46
Otro	2 (3)	1 (1.3)	1 (1.3)	

¹Mediana (Q1-Q3)

De los 220 CCR recogidos 81 (36.8%) se localizaron en colon izquierdo, 84 (38.2%) en colon derecho y 55 (25%) eran neoplasias de recto. No se apreciaron diferencias relevantes en la distribución según localización del tumor en los distintos periodos de estudio (Tabla 21).

Tabla 21. Localización anatómica del CCR en función del periodo de estudio (n=220).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Localización, n (%)				
Colon derecho	25 (37.3)	33 (43.4)	26 (33.8)	0.62
Colon izquierdo	24 (35.8)	27 (35.5)	30 (39)	
Recto	18 (26.9)	16 (21.1)	21 (27.3)	

En 30 (13.6%) pacientes de la población de estudio, el diagnóstico del CCR se realizó como consecuencia de un programa previo de cribado mientras que en 190 (86.4%) el diagnóstico se realizó como consecuencia de la aparición de síntomas.

En la tabla 22 se muestra la proporción de pacientes diagnosticados por cribado en los distintos periodos del estudio, apreciándose una mayor proporción de diagnósticos por cribado en la primera ola. Así, 17 (22.4%) de los pacientes de la primera ola fueron diagnosticados por cribado frente a 13 (9%) de los pacientes del resto de periodos ($p=0.006$ para la comparación de la primera ola vs periodo no COVID-cuarta ola).

Por el contrario, el intervalo de tiempo entre la determinación de SOH positiva y la colonoscopia diagnóstica fue significativamente superior en la primera ola que en el resto de periodos (53 [36-177] días vs 40 [32-46] días; $p=0.05$ para la comparación de la primera ola vs periodo no COVID-cuarta ola).

En 12 (5.5%) pacientes, el CCR debutó como una perforación mientras que en 28 (12.7%) se presentó como un cuadro de obstrucción intestinal. Durante la primera ola COVID-19 hubo una proporción ligeramente mayor de debut como obstrucción intestinal. Así, 12 (15.8%) debutaron como un cuadro de obstrucción intestinal frente a 7 (10.4%) del periodo No COVID y 9 (11.7%) en la cuarta ola COVID, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 22).

Tabla 22. Presentación clínica y modo de diagnóstico del CCR en función del periodo de estudio (n=220).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Modo de diagnóstico				
Cribado	5 (7.5)	17 (22.4)	8 (10.4)	0.69
Síntomas	62 (92.5)	59 (77.6)	69 (89.6)	
Días desde SOH hasta realización colonoscopia ¹	40 (33-50)	53 (36-177)	39 (30-44)	0.14
Forma de presentación, n (%)				
No complicada	57 (85.1)	60 (78.9)	63 (81.8)	0.72
Perforación	3 (4.5)	4 (5.3)	5 (6.5)	
Obstrucción	7 (10.4)	12 (15.8)	9 (11.7)	

¹Mediana (Q1-Q3).

En la tabla 23 se describen las principales características moleculares de los casos de CCR incluidos según el periodo de estudio. No se apreciaron cambios relevantes en el patrón molecular de los casos incluidos en función de los periodos.

Tabla 23. Características moleculares al diagnóstico del CCR en función del periodo de estudio (n=220).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Microsatélites, n (%)				
Estable	61 (93.8)	69 (93.2)	72 (93.5)	0.94
Inestable	4 (6.2)	5 (6.8)	5 (6.5)	
KRAS, n (%)				
No mutado	53 (80.3)	58 (78.4)	58 (75.3)	0.47
Mutado	13 (19.7)	16 (21.6)	19 (24.7)	
NRAS, n (%)				
No mutado	65 (98.5)	73 (98.6)	75 (97.4)	0.62
Mutado	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.6)	
BRAF, n (%)				
No mutado	62 (93.9)	67 (90.5)	74 (96.1)	0.56
Mutado	4 (6.1)	7 (9.5)	3 (3.9)	
P53, n (%)				
No mutado	65 (98.5)	59 (79.7)	77 (100)	0.56
Mutado	1 (1.5)	15 (20.3)	0 (0)	

5.2. Estadio del CCR

Globalmente, 45 (20.5%) de los 220 casos de CCR presentaron metástasis en el momento del diagnóstico, siendo las metástasis hepáticas la localización más frecuente (n=36). En 13 pacientes coexistían además metástasis pulmonares con las metástasis hepáticas al diagnóstico. Un paciente presentó metástasis pulmonares únicas y en 8 pacientes las metástasis tenían otra localización distinta de las hepáticas y/o pulmonares. En la tabla 24 se resume la proporción de pacientes con metástasis al diagnóstico y su localización en función del periodo de estudio.

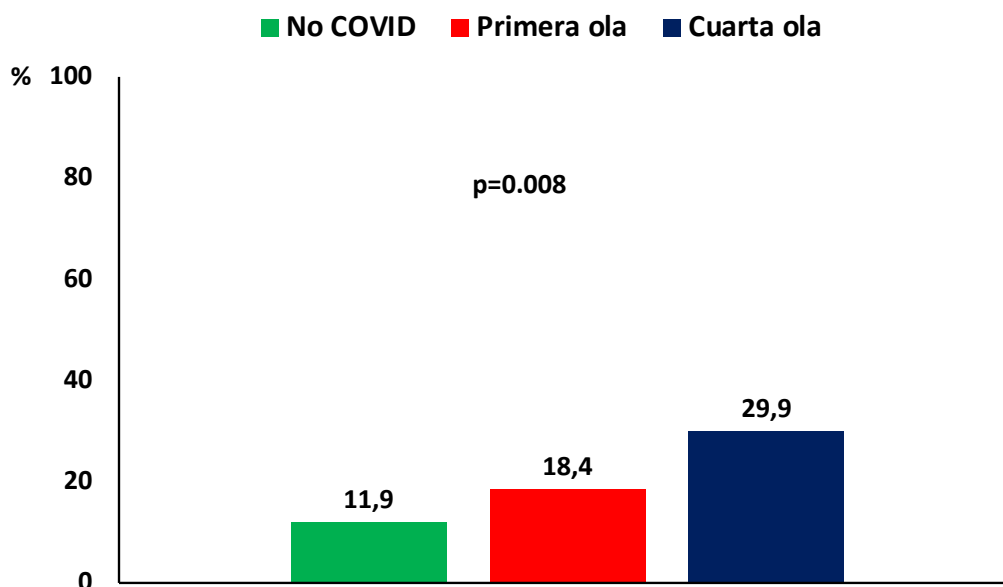
Tabla 24. Presencia de metástasis y localización al diagnóstico del CCR en función del periodo de estudio (n=220).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Metástasis				
No	59 (88.1)	62 (81.6)	54 (70.1)	0.007
Sí	8 (11.9)	14 (18.4)	23 (29.9)	
Localización metástasis ¹ , n (%)				
Hepáticas	3 (37.5)	7 (50)	13 (56.5)	0.63
Pulmonares	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	
Hepáticas + pulmonares	3 (37.5)	3 (21.4)	7 (30.4)	
Otra	2 (25)	4 (28.6)	2 (8.7)	

¹En los 45 pacientes con metástasis al diagnóstico.

En la figura 11 se representa la proporción de pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico. Como puede comprobarse la proporción de pacientes metastásicos al diagnóstico aumentó del periodo no COVID a los distintos periodos COVID evaluados. Así, mientras que sólo el 11.9% de los pacientes del periodo no COVID tenían metástasis al diagnóstico, esta proporción subió al 18.4% en la primera ola COVID y al 29.9% en la cuarta ola COVID (p=0.008).

Figura 11. Proporción de pacientes con metástasis al diagnóstico del CCR según el periodo de estudio



En 219 de los 220 pacientes incluidos pudo establecerse el estadio al diagnóstico del CCR según la clasificación TNM. En sólo una paciente institucionalizada y diagnosticada del CCR durante la primera ola COVID no pudo realizarse el estadiaje, por negativa de la familia a completar el estudio debido a su situación basal y las dificultades debidas a las medidas de confinamiento vigentes en aquel momento. Respecto al estadio TNM al diagnóstico de los 219 casos de CCR se distribuyó de la siguiente forma: Estadio 0-I n=40 (18.2%), estadio II n=59 (26.8%), estadio III n=75 (34.1%) y estadio IV n=45 (20.5%).

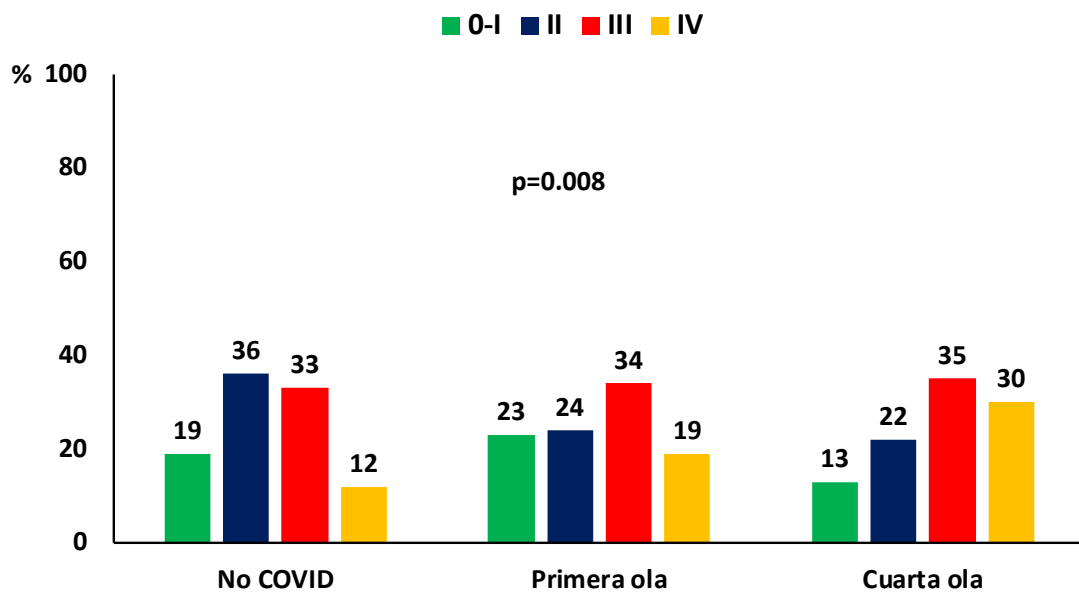
La tabla 25 muestra la distribución del estadio al diagnóstico en función del periodo de estudio.

Tabla 25. Estadio TNM al diagnóstico del CCR en función del periodo de estudio (n=219).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Estadio 0, n (%)	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0.008
Estadio I, n (%)	13 (19.4)	16 (21.3)	10 (13)	
Estadio II, n (%)	24 (35.8)	18 (24)	17 (22.1)	
IIA	24	16	13	
IIB	0	2	1	
IIC	0	0	3	
Estadio III, n (%)	22 (32.8)	26 (34.7)	27 (35.1)	
IIIA	2	3	4	
IIIB	14	17	20	
IIIC	6	6	3	
Estadio IV, n (%)	8 (11.9)	14 (18.7)	23 (29.9)	
IVA	4	6	14	
IVB	2	4	6	
IVC	2	4	3	

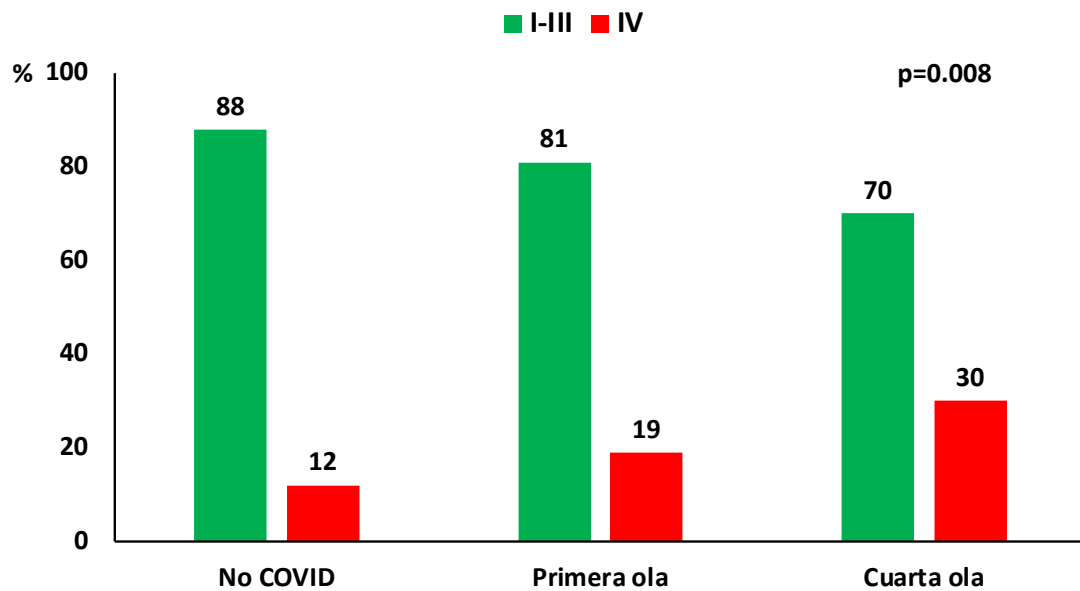
Como puede apreciarse en la figura 12, existió una mayor proporción de diagnósticos en estadio IV en los dos periodos COVID incluidos en el estudio en comparación con el periodo no COVID. Sin embargo, el efecto de la pandemia COVID en la proporción de diagnósticos en estadio 0-I sólo fue evidente para la cuarta ola. Así, la proporción de diagnósticos en estadio 0-I en el periodo no COVID fue del 19%, siendo del 23% primera ola COVID (23%) pero del 13% en la cuarta ola.

Figura 12. Estadio TNM al diagnóstico del CCR según el periodo de estudio



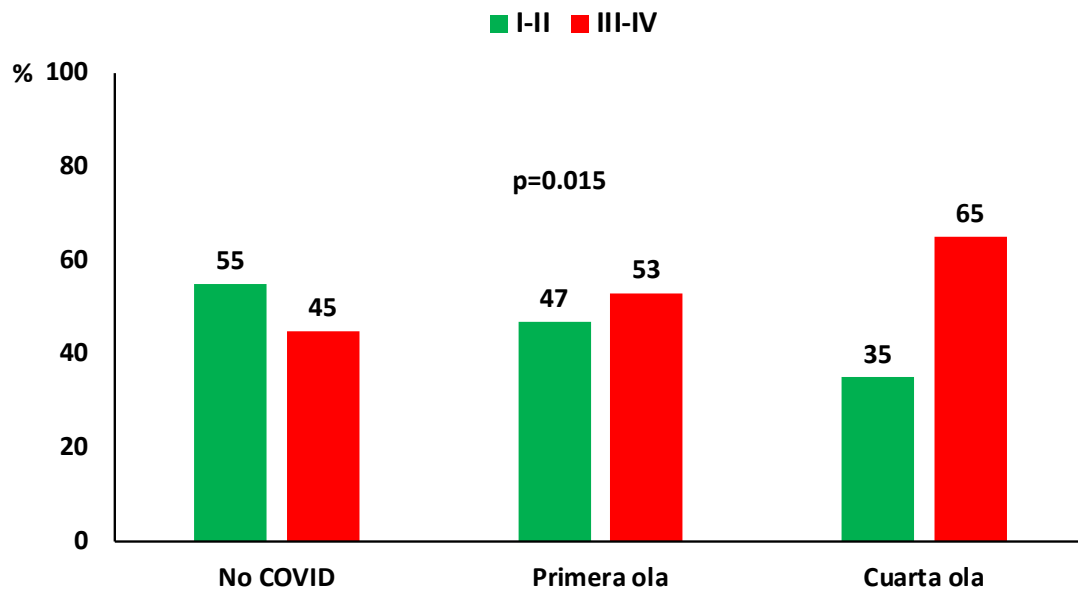
Así, mientras sólo un 12% de los pacientes diagnosticados en el periodo no COVID se encontraban en estadio IV al diagnóstico, esta proporción fue del 19% y del 30% en la primera y cuarta ola COVID, respectivamente ($p=0.008$) como se puede observar en la figura 13.

Figura 13. Estadio TNM al diagnóstico del CCR según el periodo de estudio



Cuando se agrupó a los pacientes en función de la carga de enfermedad, la proporción de diagnóstico con alta carga de enfermedad (estadios III-IV) fue significativamente mayor en los periodos COVID que en el periodo no COVID, siendo especialmente elevada en la cuarta ola (figura 14).

Figura 14. Estadio TNM al diagnóstico del CCR según el periodo de estudio



A continuación, realizamos un análisis restringido a los 164 casos localizados en colon. Al igual que se observó para la población global del estudio, la proporción de pacientes con neoplasia de colon diagnosticadas en estadio IV fue mayor en los periodos COVID y, dentro de los periodos COVID, mayor en la cuarta ola. Así, 6 (12.2%) de 49 casos diagnosticados en la primera ola estaban en estadio IV frente a 12 (20.3%) de 59 y 17 (30.4%) de 56 diagnosticados en la primera y cuarta olas, respectivamente ($p=0.024$).

5.3. Aspectos quirúrgicos

En 191 (88%) pacientes de los 220 casos de CCR se realizó una intervención quirúrgica como parte de la estrategia inicial de tratamiento. De ellas, 43 (22.5%) fueron cirugías con carácter urgente. En 146 pacientes diagnosticados por colonoscopia y sometidos a cirugía programada, el tiempo mediano (Q1-Q3) transcurrido entre la colonoscopia hasta la cirugía fue de 74 (50-106) días.

En la tabla 26 se muestra cómo no existieron diferencias en la proporción de pacientes sometidos a cirugía ni en el tipo de cirugía en los distintos periodos de estudio. Del mismo modo, la duración media de la hospitalización de la cirugía fue similar en los tres periodos.

En la tabla 26 se indica también el tiempo medio desde la colonoscopia hasta la cirugía en los casos de CCR diagnosticados por colonoscopia en función del periodo de estudio. Como puede apreciarse, no existió un impacto negativo de la pandemia COVID en los tiempos quirúrgicos. De hecho, considerando la primera y la cuarta ola de

manera agrupada, el tiempo mediano hasta la cirugía fue inferior en el periodo COVID que en el periodo no COVID (62 [39-88] vs 83 [45-115] días; $p=0.089$). Si tenemos en cuenta los casos de cáncer CCR diagnosticados por colonoscopia en función del periodo de estudio, podemos observar que no existió un impacto negativo de la pandemia COVID19 en los tiempos quirúrgicos.

Tabla 26. Parámetros relacionados con la cirugía en los pacientes con CCR en estadio 0, I, II y III al diagnóstico (n=174).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Realización de cirugía, n (%)				
No	0 (0)	2 (3.3)	1 (1.9)	0.43
Si	59 (100)	59 (96.7)	53 (98.1)	
Tipo de cirugía, n (%)				
Urgente	13 (22)	8 (13.6)	9 (17)	0.46
Programada	46 (78)	51 (86.4)	44 (83)	
Duración (días) de la hospitalización de la cirugía ¹	7 (6-9)	7 (6-11)	7 (5-9)	0.37
Tiempo (días) desde la colonoscopia diagnóstica de CCR hasta la cirugía	83 (45-115)	63 (36-98)	59 (41-87)	0.23

¹Mediana (Q1-Q3)

5.4. Aspectos relacionados con la valoración por Oncología Médica

Fueron valorados por Oncología Médica tras el diagnóstico de CCR 174 (79%), de los que 120 (54% de la población global de estudio) recibió quimioterapia como parte de su tratamiento inicial tras el diagnóstico. En los pacientes sometidos a cirugía, la mediana (Q1-Q3) de tiempo desde el alta de la hospitalización de la cirugía hasta la primera valoración en consulta de Oncología Médica fue de 16 (8-23) días. En los pacientes que iniciaron quimioterapia dentro de su manejo inicial, el tiempo mediano (Q1-Q3) desde la primera valoración en consulta de Oncología Médica y el inicio de la quimioterapia fue de 17 (13-28) días.

La tabla 27 resume el impacto de la pandemia en los distintos aspectos relacionados con el circuito asistencial de Oncología Médica. Como puede apreciarse, la proporción de pacientes valorados fue similar en los tres periodos del estudio, siendo el tiempo desde el alta de cirugía hasta la valoración en consultas menor en los dos periodos COVID analizados que en el periodo no COVID. De hecho, considerando la primera y la cuarta ola de manera agrupada, el tiempo mediano desde el alta de la hospitalización de la cirugía hasta la valoración de la consulta por el oncólogo fue significativamente inferior en el periodo COVID que en el periodo no COVID (14 [8-21] días vs 21 [7-27]; $p=0.024$). Considerando los dos periodos COVID de forma agrupada, el tiempo mediano (Q1-Q3) desde la primera valoración en consultas y el inicio de la quimioterapia fue similar en el periodo COVID que en el periodo no COVID (15 [10-28] días vs 18 [13-28]; $p=0.51$).

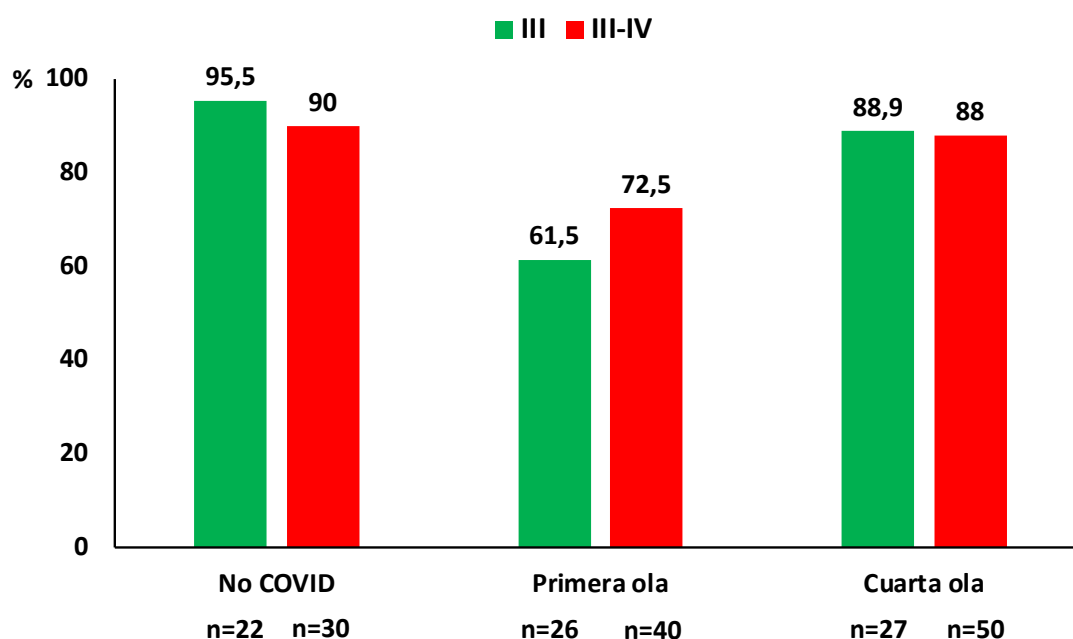
Tabla 27. Proporción de pacientes en estadio III o IV valorados por Oncología y tiempo desde la derivación hasta la valoración en función del periodo de estudio (n=120).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID (n=67)	Primera ola (n=76)	Cuarta ola (n=77)	
Valoración por Oncología, n (%)				
No	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0.76
Si	30 (100)	38 (95)	50 (100)	
Días desde el alta de la hospitalización de la cirugía hasta primera cita en Oncología ¹	21 (7-27)	16 (8-22)	12 (8-19)	0.07
Administración de quimioterapia, n (%)				
No	3 (10)	11 (27.5)	6 (12)	0.91
Si	27 (90)	29 (72.5)	44 (88)	
Tiempo (días) desde primera cita en Oncología hasta el inicio de la quimioterapia ¹	15 (10-28)	22 (9-31)	16 (13-25)	0.72

¹Mediana (Q1-Q3)

En la figura 15 se indica la proporción de pacientes en estadio III-IV que recibieron quimioterapia en función del periodo de estudio. Como puede apreciarse, la proporción de pacientes en estadio III-IV que recibió quimioterapia en la primera ola COVID fue numéricamente inferior (72%) que la de el periodo no COVID (90%) y la de la cuarta ola (88%), diferencias que fueron más acusadas cuando se consideró por separado el estadio III.

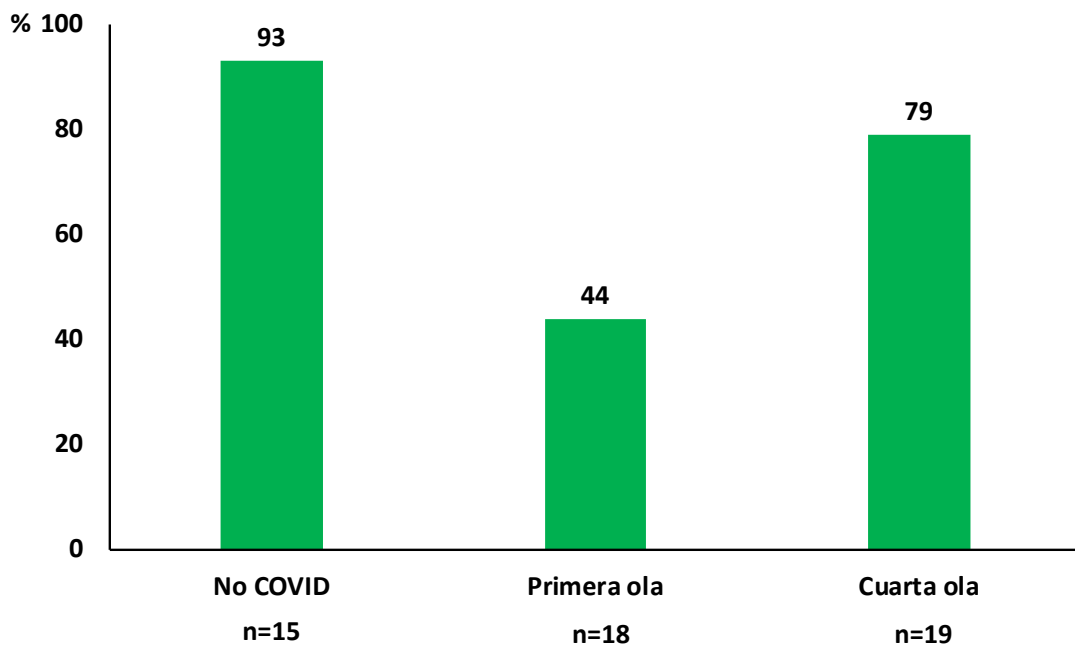
Figura 15. Proporción de pacientes con CCR estadio III-IV que recibe quimioterapia según el periodo de estudio (n=120).



El análisis restringido a los 52 pacientes con neoplasia de colon estadio III al diagnóstico se muestra en la figura 16.

Como puede comprobarse la proporción de pacientes que recibió quimioterapia adyuvante en la primera ola fue inferior (44%) respecto al periodo no COVID (93%) y a la cuarta ola (79%) ($p=0.002$ para la comparación primera ola vs resto).

Figura 16. Proporción de pacientes con cáncer de colon estadio III que recibe quimioterapia según el periodo de estudio (n=52)



La tabla 28 resume los esquemas de tratamiento de quimioterapia realizados en los distintos periodos de estudio.

Tabla 28. Esquemas de quimioterapia empleados en pacientes con CCR estadios III y IV según periodo de estudio (n=120).

Parámetro	Periodo			p
	No COVID	Primera ola	Cuarta ola	
Adyuvancia en estadio III, n/N (%)	21/22 (95.5)	14/26 (53.8)	22/27 (81.5)	0.35
Esquema de adyuvancia en estadio III, n (%) ¹				
Capecitabina	9 (42.9)	5 (38.5)	6 (27.3)	0.8
XELOX	9 (42.9)	4 (30.8)	14 (63.6)	
FOLFOX	2 (9.5)	4 (30.8)	2 (9.1)	
Otro	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
Esquema de primera línea en estadio IV, n/N (%)	6/8 (75)	13/14 (93)	20/23 (87)	0.56
FOLFOX	3 (50)	4 (30.7)	3 (15)	
FOLFOX + Bevacizumab	0 (0)	1 (7.9)	4 (20)	
FOLFOX + Cetuximab	0 (0)	0 (0)	2 (10)	
XELOX	0 (0)	4 (30.7)	7 (35)	
XELOX + Bevacizumab	0 (0)	4 (30.7)	3 (15)	
FOLFIRI + Cetuximab	1 (16.7)	0 (0)	1 (5)	
Otro	2 (0)	0 (0)	0 (0)	
Esquema de segunda línea en estadio IV, n/N (%)	2/8 (25)	4/14 (28)	8/23 (35)	
FOLFOX	0	0	1	
FOLFOX + Bevacizumab	0	1	0	
XELOX + Bevacizumab	0	1	0	
FOLFIRI	0	0	3	
FOLFIRI + Cetuximab	0	0	1	
FOLFIRI + Bevacizumab	1	0	1	
Encorafenib + Cetuximab	0	1	0	
Otro	1	1	2	
Esquema de tercera línea en estadio IV, n/N (%)	1/8 (12)	2/14 (14)	2/23 (8)	0.84
XELOX + Bevacizumab	0	0	1	
FOLFIRI + Cetuximab	1	0	0	
TAS-102	0	1	0	
Otro	0	1	1	

5.5. Supervivencia

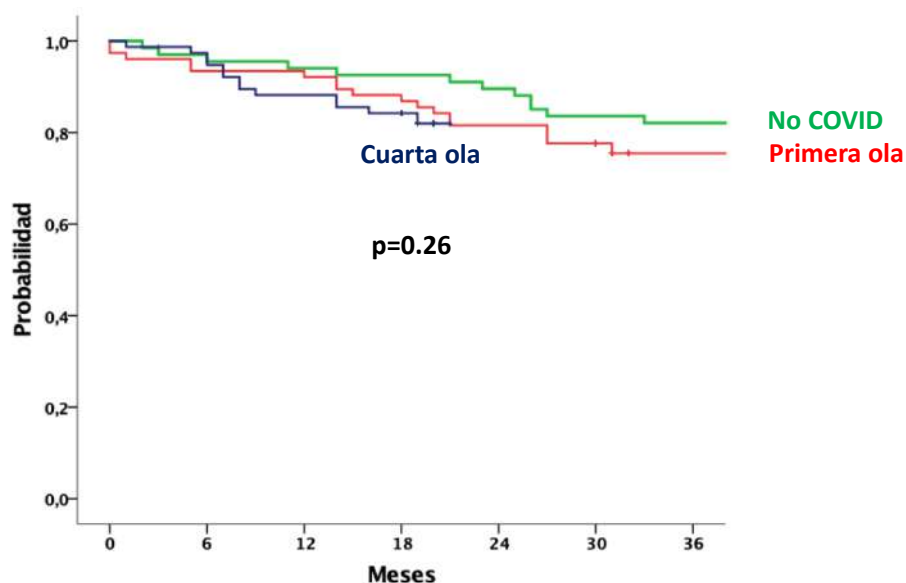
Tras una mediana de tiempo de seguimiento en la población global de 30 (18-42) meses, 43 (19.5%) pacientes fallecieron. De ellos, en 31 de los casos la muerte se debió al CCR, mientras que 4 pacientes fallecieron por COVID19 y 8 pacientes por otras causas. La mediana (Q1-Q3) del tiempo hasta la muerte en los 43 pacientes que fallecieron fue de 14 (6-21) meses.

5.5.1. Mortalidad por cualquier causa

El periodo de diagnóstico no se asoció con la probabilidad de supervivencia global tras el diagnóstico de CCR (figura 17). La probabilidad acumulada de supervivencia global a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo de diagnóstico fue la siguiente:

- Periodo no COVID: 97%, 94%, 93% y 90%.
- Primera ola: 93%, 93%, 88% y 82%.
- Cuarta ola: 97%, 88%, 84% y 82%.

Figura 17. Supervivencia global del CCR tras el diagnóstico en función del periodo de estudio (n=220).

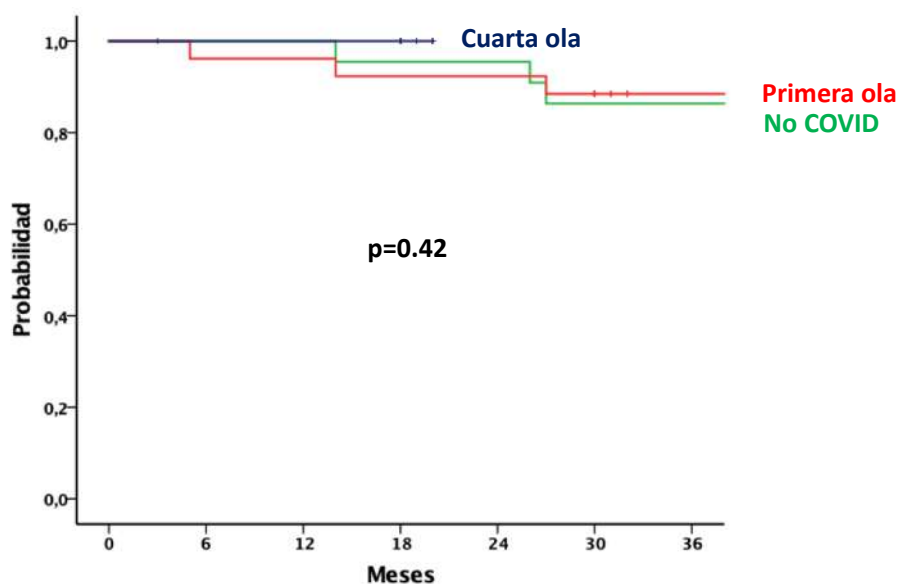


Pacientes en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
No COVID	67	65	63	62	60	56	55
Primera ola	76	71	71	67	62	59	1
Cuarta ola	77	74	67	64			

A continuación, se analizó la probabilidad de supervivencia global en los pacientes con CCR estadio III al diagnóstico en función del periodo de diagnóstico como se muestra en la figura 18. La probabilidad acumulada de supervivencia global a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo de diagnóstico fue la siguiente:

- Periodo no COVID: 100%, 100%, 95% y 95%.
- Primera ola: 96%, 96%, 92% y 92%.
- Cuarta ola: 100%, 100%, 100% y 100%.

Figura 18. Supervivencia global de los pacientes con CCR estadio III al diagnóstico en función del periodo de estudio (n=75).

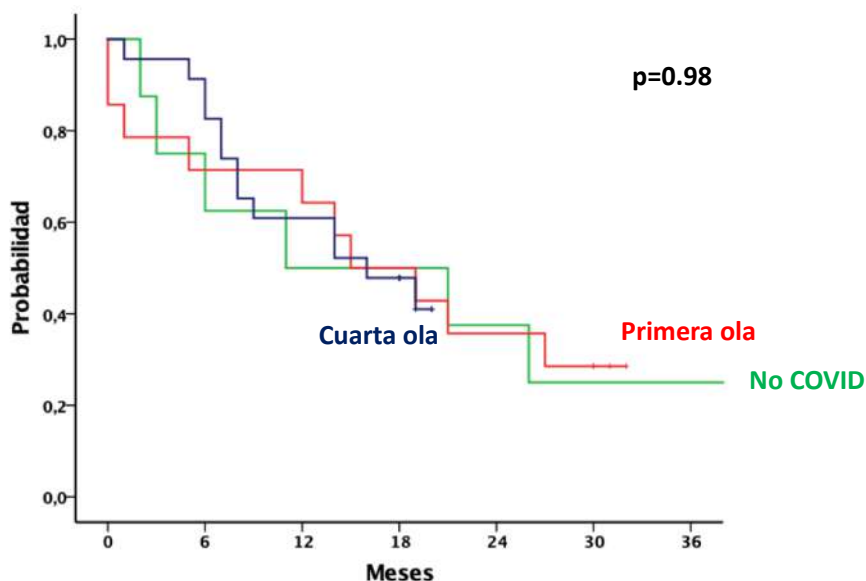


Pacientes en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
No COVID	22	22	22	21	21	19	19
Primera ola	26	25	25	24	24	23	1
Cuarta ola	27	26	26	26			

La figura 19 muestra la probabilidad de probabilidad de supervivencia global en los pacientes con CCR estadio IV al diagnóstico en función del periodo de diagnóstico. La probabilidad acumulada de supervivencia global a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo de diagnóstico fue la siguiente:

- Periodo no COVID: 75%, 50%, 55% y 38%.
- Primera ola: 71%, 71%, 50% y 36%.
- Cuarta ola: 91%, 61%, 48% y 40%.

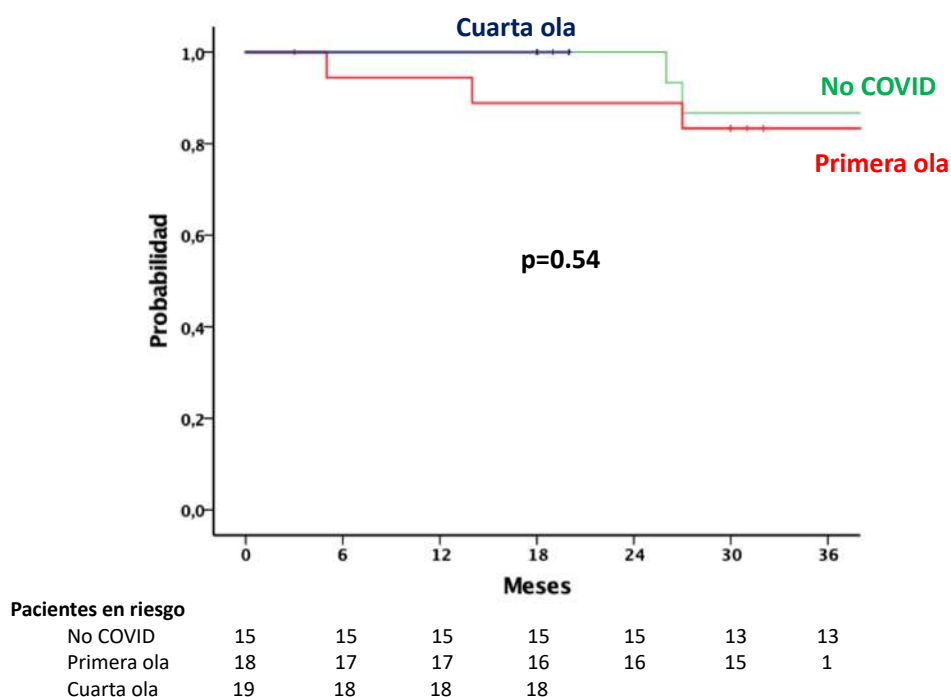
Figura 19. Supervivencia global de los pacientes con CCR estadio IV al diagnóstico en función del periodo de estudio (n=45).



Pacientes en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
No COVID	8	6	4	4	3	2	2
Primera ola	14	10	10	7	5	4	
Cuarta ola	23	21	14	11			

Por último, en la figura 20 se muestra el análisis de supervivencia restringido a los 52 pacientes diagnosticados de cáncer de colon estadio III. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente por el bajo tamaño muestral de este subgrupo, sí se apreció una proporción de muertes numéricamente mayor en la primera ola COVID. Así, mientras la mortalidad acumulada a dos años en el periodo no COVID y en la cuarta ola fue del 0% en ambos periodos, la mortalidad acumulada a dos años del 11% en la primera ola.

Figura 20. Supervivencia global de los pacientes con cáncer de colon estadio III al diagnóstico en función del periodo de estudio (n=52).



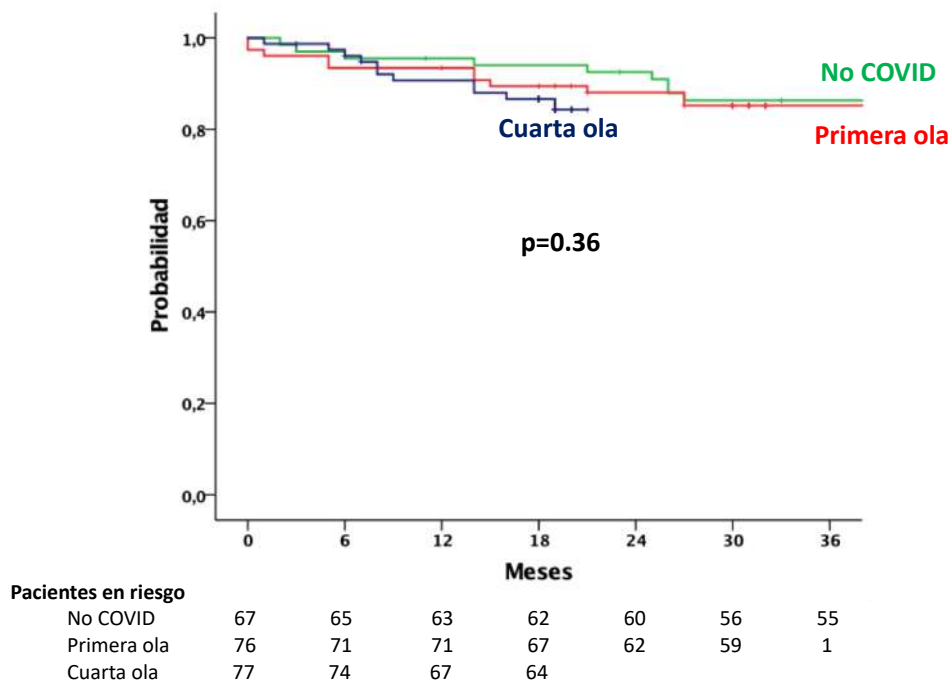
5.5.2 Mortalidad específica por CCR

Como se ha indicado, se produjeron 31 muertes por CCR durante el seguimiento. No existieron diferencias en la probabilidad de muerte específica por CCR en función del periodo de diagnóstico (Figura 21). La probabilidad acumulada de supervivencia global a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo de diagnóstico fue la siguiente:

- Periodo no COVID: 97%, 96%, 94% y 92%.
- Primera ola: 93%, 93%, 89% y 88%.
- Cuarta ola: 97%, 91%, 87% y 84%.

La mortalidad específica por CCR a un año en los pacientes estadio III fue del 0% en el periodo No COVID, del 4% en la primera ola y del 0% en la cuarta ola ($p=0.42$).

Figura 21. Probabilidad de muerte específica por CCR en función del periodo de estudio (n=220).



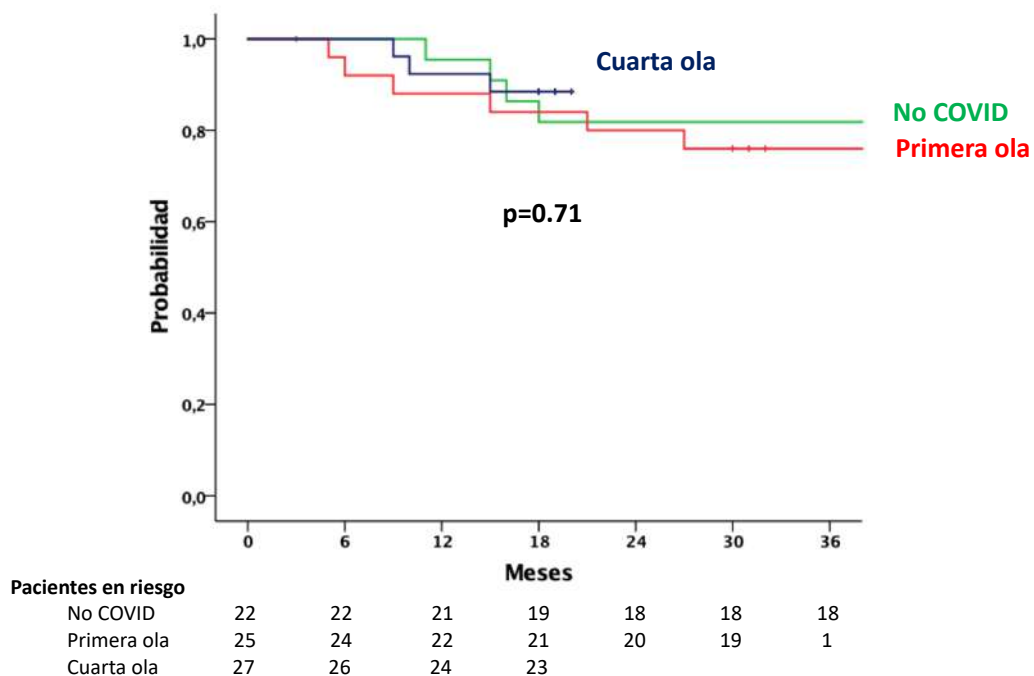
5.5.3. Supervivencia libre de progresión en los pacientes estadio III

Para evaluar el posible impacto de las diferencias observadas en la proporción de pacientes estadio III tratados con quimioterapia en las distintas olas, se analizó también la probabilidad de progresión en este subgrupo.

Trece (17.5%) de los 74 pacientes estadio III presentaron una progresión y/o muerte por CCR durante el seguimiento. No existieron diferencias en la probabilidad de supervivencia libre de progresión entre los distintos periodos del estudio (figura 22). Así, la probabilidad de permanecer libre de progresión a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo fue:

- Periodo no COVID: 100%, 95%, 86% y 82%.
- Primera ola: 96%, 88%, 84% y 80%.
- Cuarta ola: 100%, 92%, 88% y 88%.

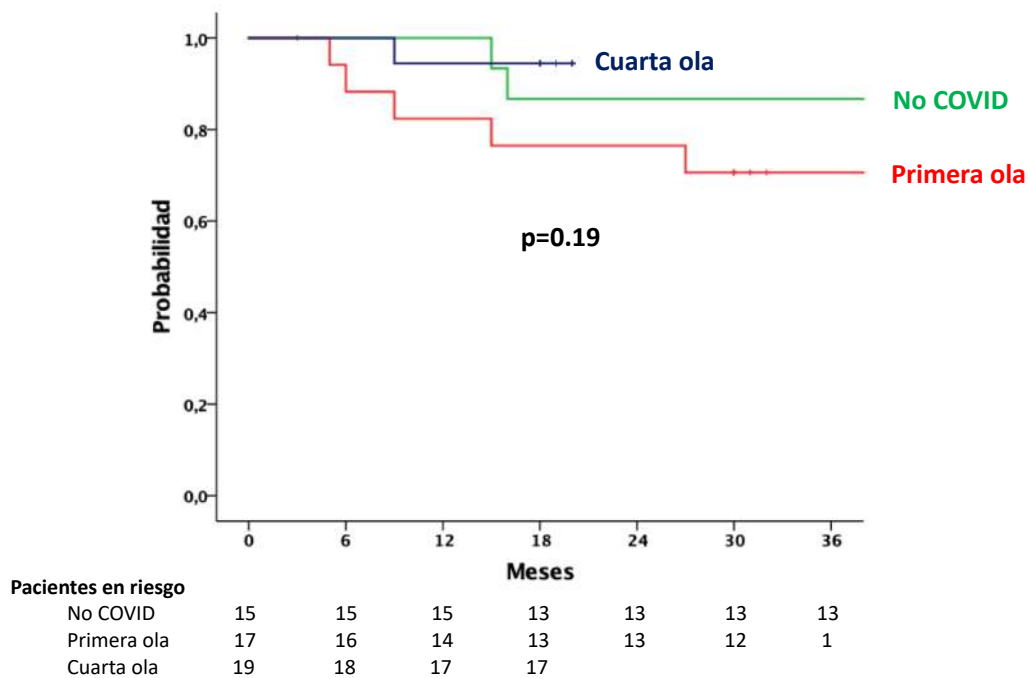
Figura 22. Supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCR estadio III al diagnóstico en función del periodo de estudio (n=74).



Realizamos también un análisis restringido a los 51 pacientes con neoplasia de colon estadio III. Aunque no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa, se observó una tendencia a una menor probabilidad de permanecer libre de progresión de los casos diagnosticados en la primera ola COVID (figura 23). Concretamente, la probabilidad de permanecer libre de progresión a 6, 12, 18 y 24 meses en función del periodo fue:

- Periodo no COVID: 100%, 100%, 87% y 87%.
- Primera ola: 94%, 82%, 76% y 76%.
- Cuarta ola: 100%, 94%, 94% y 94%.

Figura 23. Supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de colon estadio III al diagnóstico en función del periodo de estudio (n=51).



5.6. Impacto de las condiciones socioeconómicas

En la tabla 29 se resume el número de casos de CCR diagnosticados en función del centro de salud de referencia del paciente. Veintiocho (12.7%) de los casos fueron diagnosticados en los tres distritos con una menor renta media por hogar (Polígono Sur-Letanías, Los Pajaritos y Torreblanca).

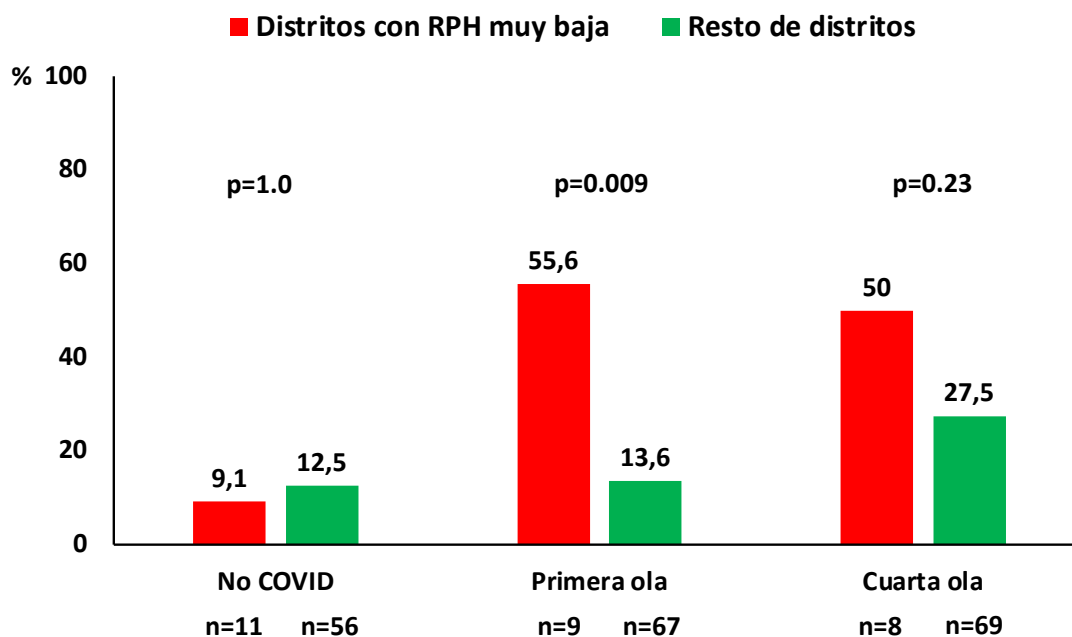
Tabla 29. Distribución de los casos de CCR diagnosticados en función del centro de salud de referencia del paciente (n=220).

Centro de salud	Número (Porcentaje)
Virgen de África	11 (5)
Montequinto	5 (2.3)
Olivar de Quinto	5 (2.3)
Bermejales	6 (2.7)
El Greco	4 (1.8)
Huerta del Rey	7 (3.2)
Mallen	3 (1.4)
San Pablo	14 (6.4)
Candelaria	5 (2.3)
Camas	8 (3.6)
El Carambolo	1 (0.5)
El Cachorro	3 (1.4)
Marqués de Paradas	12 (5.5)
Amante Laffon	1 (0.5)
San Luis	1 (0.5)
Porvenir	6 (2.7)
Torreblanca	9 (4.1)
Letanías	3 (1.4)
Polígono Sur	11 (5)
Palmeritas	5 (2.3)
Amate	19 (8.6)
Bellavista	4 (1.8)
Cerro del Águila	7 (3.2)
El Juncal	5 (2.3)
La Plata	5 (2.3)
Palmete	2 (0.9)
Coria del Río	7 (3.2)
Peñaflor	1 (0.5)

Gelves	3 (1.4)
Aljarafe no perteneciente al área Virgen del Rocío	31 (14.1)
Osuna	14 (6.4)
Información no disponible	2 (0.9)

Las condiciones socioeconómicas más desfavorables se asociaron con un diagnóstico más tardío del CCR durante la pandemia. La figura 24 representa la proporción de pacientes diagnosticados de CCR en estadio IV en función de la renta media por hogar y el periodo del estudio. En el periodo no COVID no hubo diferencias significativas en la proporción de diagnósticos en estadio metastásico entre los distritos más desfavorecido socioeconómicamente y el resto. Sin embargo, durante la primera y la cuarta ola la proporción de diagnósticos en estadio IV en los tres distritos con menor renta media por hogar fue del 55.6% y del 50%, respectivamente, mientras que fue del 13.6% y el 27.5% en el resto de distritos.

Figura 24. Proporción de pacientes con estadio TNM IV al diagnóstico del CCR según el periodo de estudio y del distrito sanitario



Para evaluar si estas diferencias se debieron a heterogeneidades en la instauración del programa de cribado del CCR analizamos la proporción de pacientes diagnosticados por cribado en estos tres distritos, que de manera global fue similar a la observada en el resto sin tener en cuenta los distintos periodos del estudio (4/28 [14.3% vs 26/192 [13.5%]; $p=1.0$).

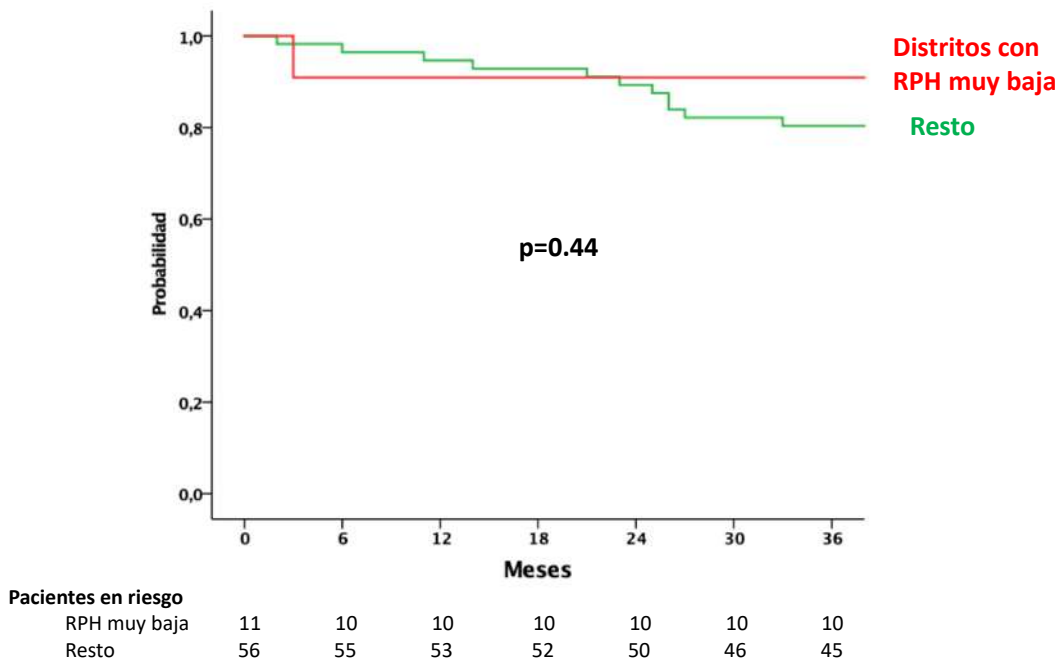
Cuando realizamos la misma comparación en cada periodo, la proporción de diagnósticos por cribado en el periodo no COVID y en la primera ola fue numéricamente inferior en estos distritos (Periodo no COVID: 0/11 [0%] vs 5/51 [8.9%]; $p=0.5$; Primera ola: 1/8 [11.1%] vs 16/51 [23.9%], $p=0.6$). Por el contrario, en la cuarta ola 3/8 (37.5%) de los diagnósticos en estos distritos frente a 5/64 (7.2%) de los diagnósticos del resto de distritos se realizaron dentro de un programa de cribado ($p=0.03$).

Aunque el análisis está limitado por el bajo número de pacientes en cada grupo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo entre el resultado positivo de la detección de SOH y la realización de la colonoscopia en estos tres distritos frente al resto ($p=0.49$).

A continuación, se analizó la probabilidad de supervivencia global tras el diagnóstico de CCR en función del nivel socioeconómico del distrito sanitario para cada periodo del estudio (figuras 25-27).

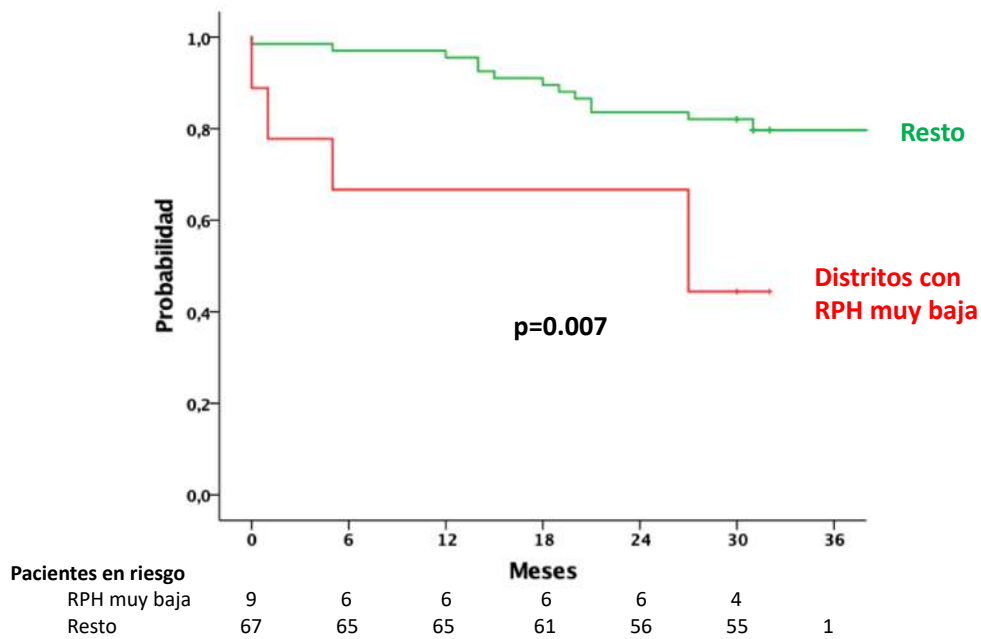
En la figura 25 puede comprobarse como en el periodo no COVID no hubo diferencias en la supervivencia global del CCR entre los tres distritos con menor renta media por hogar y el resto de distritos.

Figura 25. Supervivencia global de los pacientes con CCR en función del distrito sanitario de residencia durante el periodo no COVID19 (n=67).



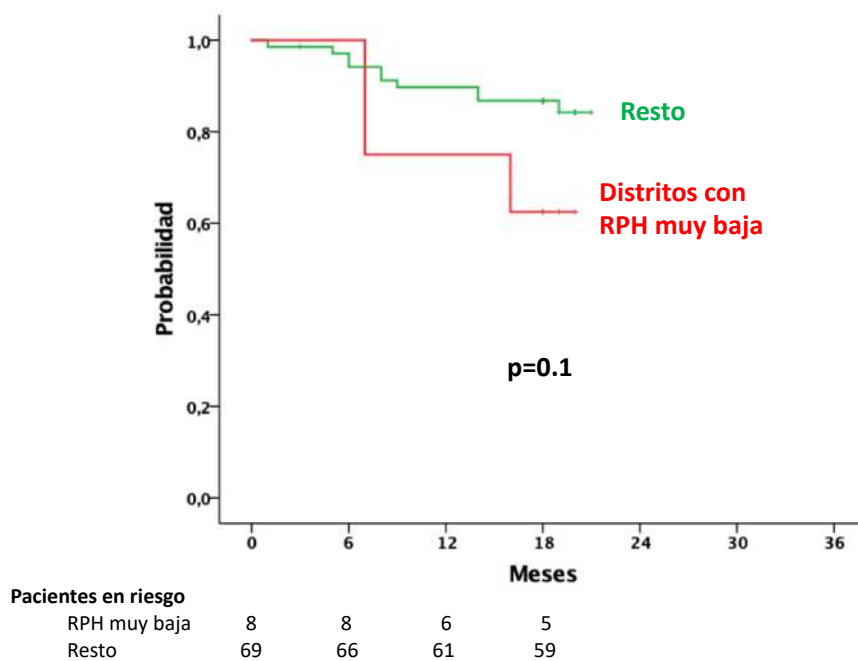
Sin embargo, en la primera ola COVID (figura 26) la supervivencia global tras el diagnóstico de CCR fue significativamente inferior en los distritos más desfavorecidos socioeconómicamente. Así, la probabilidad de supervivencia en estos distritos a los 12 meses fue del 67% mientras que fue del 97% en el resto de distritos.

Figura 26. Supervivencia global de los pacientes con CCR en función del distrito sanitario de residencia durante la primera ola COVID19 (n=76).



En la figura 27 se indica la supervivencia de los casos diagnosticados durante la cuarta ola. La probabilidad de supervivencia al año del diagnóstico fue del 75% en los tres distritos con menor renta media por hogar frente al 90% en el resto de distritos.

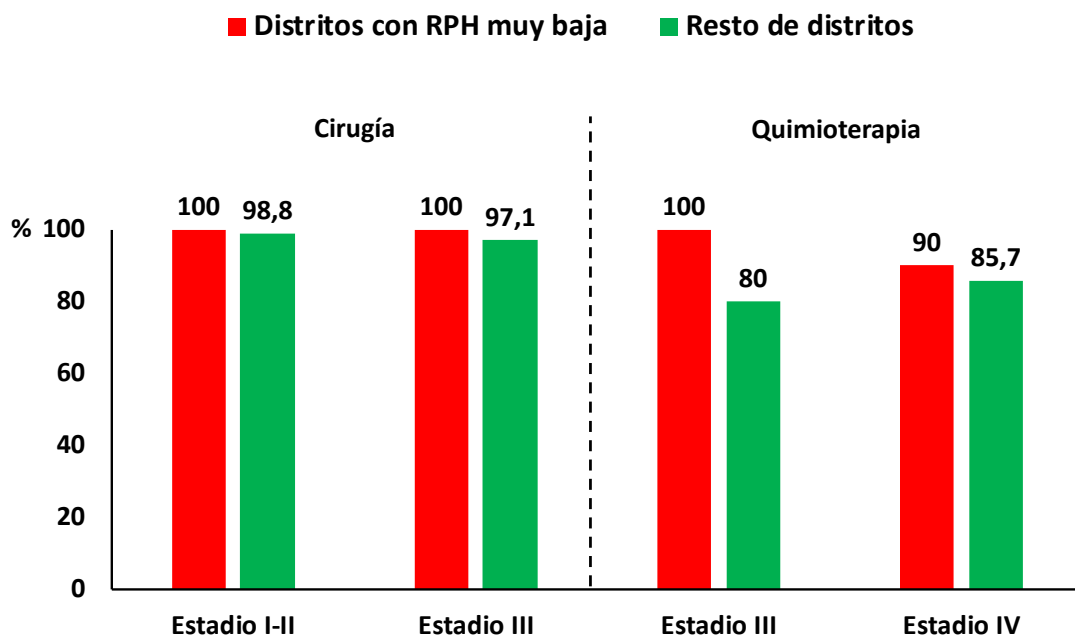
Figura 27. Supervivencia global de los pacientes con CCR en función del distrito sanitario de residencia durante la cuarta ola COVID19 (n=77).



Para excluir que las diferencias observadas en supervivencia no se debiesen a un infratratamiento, se analizó la proporción de pacientes que recibió tratamiento indicado de acuerdo a su estadio en función de la renta media por hogar.

La proporción de pacientes estadio I-II en los que se realizó cirugía fue del 100% (13/13) en los tres distritos con menor renta media por hogar frente al 98.8% (85/86) del resto de distritos ($p=1.0$). Del mismo modo, el 100% (5/5) de los pacientes en estadio III diagnosticados en los 3 distritos con menor renta media por hogar fueron intervenidos frente al 97.1% (68/70) de los pacientes del resto de distrito ($p=1.0$). Del mismo modo, el 100% (5/5) de los pacientes en estadio III recibió quimioterapia frente al 80% (56/70) de los pacientes del resto de los distritos ($p=0.5$). En los pacientes en estadio IV, el 90% (9/10) recibió quimioterapia frente al 85.7% (30/35) en el resto de los distritos ($p=1.0$). Todos estos datos se resumen en la figura 28.

Figura 28. Proporción de pacientes que reciben tratamiento indicado según estadio TNM en función del distrito sanitario



6. DISCUSIÓN

Hemos presentado un análisis detallado del impacto de la pandemia COVID en el proceso CCR en el área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío. A lo largo del presente trabajo hemos presentado datos sobre cuál ha sido el efecto de la pandemia en los circuitos asistenciales, la presentación clínica y el manejo del CCR, su supervivencia y el papel que han jugado los condicionantes socioeconómicos. A continuación, discutimos de forma pormenorizada estos resultados, sus posibles causas y las implicaciones que a nuestro criterio podrían tener para la práctica clínica y la gestión del proceso CCR.

6.1. Impacto de la pandemia sobre los circuitos asistenciales del CCR

Una de las principales inquietudes durante las fases iniciales de la pandemia, era el potencial impacto que podían tener las medidas extraordinarias de confinamiento sobre la atención a otros procesos de salud. Del mismo modo, el enorme efecto que ha tenido el COVID sobre el sistema sanitario, obligando a suspender otras actividades asistenciales, incluida la actividad quirúrgica, y a reorganizar el uso de los recursos, previsiblemente podría haberse traducido en un empeoramiento del funcionamiento de otros circuitos asistenciales. Para evitar un impacto negativo en los procesos de salud potencialmente más graves, desde el inicio de la pandemia, los planes de contingencia priorizaron garantizar la atención sanitaria de ciertos procesos, como por ejemplo el del paciente con diagnóstico de cáncer.

Nuestro estudio demuestra que, en el área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío, el circuito asistencial del paciente con CCR ha garantizado unos tiempos de respuesta adecuados y similares a los observados de forma previa a la pandemia. Aunque el tiempo transcurrido entre el resultado de la SOH y la realización de la colonoscopia fue superior durante la primera ola de la pandemia, la diferencia en términos absolutos fue de tan sólo 13 días más respecto al resto de periodos, por lo que posiblemente estas diferencias no sean clínicamente relevantes. Por lo demás, no hemos encontrado diferencias en los tiempos desde la colonoscopia diagnóstica hasta la cirugía durante la pandemia con los observados en el año previo. Del mismo modo, no sólo no existieron diferencias en el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la valoración por oncología médica y el inicio de la quimioterapia durante la pandemia, sino que el tiempo desde la cirugía y la primera valoración en consulta de oncología médica se ha reducido significativamente de forma progresiva durante la pandemia.

Esta reducción de los tiempos de primera consulta en oncología médica posiblemente se deban a una mejoría en el proceso de selección y priorización de pacientes. Así, durante la primera ola, dominada por las medidas de confinamiento y el miedo a una enfermedad nueva con alta letalidad, el plan de contingencia del área sanitaria del Virgen del Rocío siguiendo las directrices de las autoridades sanitarias y las recomendaciones de las sociedades científicas, incluyó medidas como la priorización de las revisiones telemáticas, el aplazamiento de consultas demorables y la potenciación de las consultas de acto único (Anexo 3). Muchas de estas medidas iniciales se han mantenido durante el resto de la pandemia ayudando a la gestión de

las derivaciones a consulta, lo que ha permitido, a nuestro criterio, que la demora de tiempo hasta la primera consulta haya incluso disminuido entre la primera y la cuarta ola. Del mismo modo, la cirugía oncológica se consideró desde el inicio una cirugía programada no demorable en los planes de contingencia, lo que explica que se hayan garantizado unos tiempos adecuados de respuesta quirúrgica tras el diagnóstico de CCR durante la pandemia.

6.2 Impacto de la pandemia sobre la forma de presentación del CCR

Uno de los aspectos más relevantes de nuestros resultados ha sido comprobar cómo el CCR ha tenido una presentación más tardía al diagnóstico durante la pandemia en comparación con el año previo. Así, la proporción de pacientes que ya se encuentran en estadio metastásico al diagnóstico se ha casi triplicado en la cuarta ola respecto al periodo previo a la pandemia. En este sentido, durante la primera ola ya se produjo un incremento sensible en la proporción de pacientes con metástasis al diagnóstico, pero de forma muy llamativa esta tendencia ha continuado de forma ascendente durante el primer año de la pandemia. Durante la primera ola, dominada como ya se ha comentado previamente, por las medidas de confinamiento y por el miedo a una enfermedad nueva con alta letalidad, es muy probable que la población con síntomas iniciales de debut del CCR haya consultado de manera más tardía. Así, hemos comprobado como durante la primera ola COVID hubo una proporción ligeramente mayor de debut del CCR como obstrucción intestinal. Debida a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, la información disponible en la revisión de las

historias clínicas no permitió establecer con la exactitud necesaria la fecha de inicio de síntomas en un número considerable de pacientes, por lo que no hemos podido comprobar si el intervalo de tiempo desde el inicio de síntomas y la primera consulta por síntomas fue diferente en los distintos periodos. Aunque el miedo a acudir a los centros sanitarios durante la pandemia haya podido mantenerse en cierta medida más allá de las primeras olas, creemos que pueden existir otros factores que expliquen el notable aumento de neoplasias en estadio IV al diagnóstico observados en la cuarta ola. Es altamente probable, que el impacto negativo que ha tenido la pandemia en la capacidad del sistema sanitario para mantener la atención y prevención a todas las patologías, especialmente en atención primaria, también expliquen en parte nuestros hallazgos.

Hasta el momento, los estudios que habían evaluado el impacto de la pandemia en el CCR se habían limitado a analizar lo ocurrido durante la primera ola. Así, varios grupos de investigación han comunicado un descenso en el número de nuevos diagnósticos de CCR durante la primera ola en distintos países.⁸⁴ Del mismo modo, una encuesta internacional llevada a cabo en unidades de endoscopia de 55 países puso de manifiesto que durante la primera ola se produjo un descenso de hasta el 85% de la actividad.⁸⁵ Por otra parte, en un estudio unicéntrico realizado en Reino Unido, la proporción de pacientes que se presentó con un cuadro de obstrucción intestinal urgente o en estadio T4 al diagnóstico durante 2020 fue significativamente mayor a la de los años 2018-2019.⁸⁶ En la misma línea, la proporción de nuevos diagnósticos de CCR que se presentó como una obstrucción intestinal completa aumentó durante la

primera ola en un trabajo unicéntrico realizado en Japón,⁸⁷ hallazgo que coincide con nuestras observaciones durante la primera ola. Igualmente, la proporción de pacientes en estadio metastásico en el momento del diagnóstico de CCR durante la primera ola en el Complejo Hospitalario de Navarra fue superior a la observada en el mismo centro en el año 2019.⁸⁸ Por último, en un meta-análisis de 10 estudios previos (8 de ellos limitados a pacientes diagnosticados en la primera ola), los investigadores confirmaron que la proporción de pacientes con metástasis al diagnóstico y con presentación clínica requiriendo cirugía urgente han aumentado durante los primeros meses de la pandemia, no encontrándose diferencias significativas en la extensión local (T) o la invasión ganglionar (N).⁸⁹

Nuestros resultados confirman las observaciones previas de una mayor probabilidad de debut como obstrucción intestinal completa y una presentación más frecuente en estadio IV al diagnóstico de los casos diagnosticados en la primera ola. Además, hemos podido comprobar como una vez finalizado el periodo de confinamiento y transcurrido un año desde el inicio de la pandemia, el retraso diagnóstico no sólo no ha desaparecido, sino que ha seguido aumentando en la cuarta ola, sin que por el momento se haya traducido en un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha incluido a pacientes diagnosticados en la cuarta ola y un análisis de supervivencia tras el diagnóstico, aportando por tanto nuevas evidencias sobre el impacto del COVID-19 en el CCR.

6.3. Papel del programa autonómico de cribado

Un aspecto relevante, es el posible papel del programa autonómico de cribado del CCR, instaurado en enero de 2019, y como este se ha podido ver afectado por la pandemia. Según datos oficiales de la Junta de Andalucía,⁸² a 31 marzo de 2022, el programa de CCR se ha extendido a un 94.4% de la población diana del programa (personas entre 50 y 69 años) y se han enviado 2.190.013 cartas para participar en el proceso. Sin embargo, sólo acudieron un 21.37% a entregar al centro de salud, lo que refleja una tasa de implementación real aún mejorable. En nuestro análisis un 7.5% de los casos de CCR se diagnosticó dentro de un programa de cribado durante el periodo no COVID. Aunque en este periodo (febrero-mayo 2019), el programa autonómico de cribado estaba ya iniciado, es muy probable que su implementación inicial fuese progresiva y que las tasas de diagnósticos por cribado de nuestro periodo realmente reflejen unas proporciones similares a años previos a la instauración del programa. Por el contrario, durante la primera ola la proporción de diagnósticos por cribado ascendió al 22.4%, posiblemente porque en los primeros meses de la pandemia aún permaneciera el efecto de la instauración del programa de cribado durante 2019. Sin embargo, en la cuarta ola la proporción de diagnóstico por cribado descendió a cifras similares a las del periodo no COVID, lo que de alguna manera refleja que una vez transcurrido un año de pandemia la implementación de los programas de cribado de CCR se han visto afectados por la situación excepcional del sistema sanitario. Por el contrario, una vez realizado el cribado, los tiempos de respuesta en la realización de la colonoscopia no se han visto afectados por la pandemia como ya hemos comentado

con anterioridad. Creemos que será necesario reevaluar estos aspectos en el momento actual y transcurridos dos años de pandemia para valorar si se ha podido revertir la baja tasa de diagnósticos por cribado de la cuarta ola y, si no es así, dedicar los esfuerzos necesarios para lograr aumentar la proporción de diagnósticos de CCR realizados dentro de un programa de cribado.

6.4. Impacto de la pandemia sobre el manejo terapéutico

Uno de nuestros objetivos era comprobar si el manejo terapéutico del CCR se había visto afectado por la pandemia. Desde el punto de vista quirúrgico, no se han observado diferencias en la proporción de pacientes sometidos a cirugía, el porcentaje de cirugías programadas o la duración del ingreso relacionado con la cirugía. Desde el punto de vista del tratamiento médico, llama la atención la menor proporción de pacientes en estadio III que recibieron quimioterapia en la primera ola. Este hallazgo, se justifica en parte por las recomendaciones que durante la primera ola se emitieron desde algunas sociedades científicas como SEOM y en las que se recomendaba considerar en todo paciente el beneficio frente al riesgo asociado a la posibilidad de contagio por el SARS-CoV-2 y sus potenciales consecuencias (Anexo 4). Hay que recordar que en el estadio III del CCR, dependiendo de los factores de riesgo para la recaída de la enfermedad, las guías de práctica clínica ofrecen la posibilidad de seguimiento, tratamiento oral o tratamiento intravenoso.⁹⁰ Nuestros datos reflejan que, en la primera ola, dentro del contexto especial de la misma y siguiendo las

recomendaciones de SEOM y ESMO,⁹¹ se optó por un manejo del estadio III sin tratamiento adyuvante en un número significativamente mayor de los casos.

Como consecuencia del hallazgo anterior, hemos analizamos si este cambio de manejo había tenido algún impacto en la supervivencia del cáncer de colon estadio III. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente por el bajo tamaño muestral de este subgrupo, nuestros datos si muestran que la proporción de muertes fue numéricamente mayor en la primera ola COVID. Del mismo modo, se observó una tendencia a una menor probabilidad de permanecer libre de progresión de los casos de cáncer de colon estadio III diagnosticados en la primera ola COVID, si bien no se pudo demostrar que esta diferencia fuese estadísticamente significativa por la falta de potencia para este análisis de nuestro estudio. Los datos observados en nuestro análisis de la cuarta ola muestran cómo el aumento del conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2 y la reorganización del sistema sanitario, llevaron a que las decisiones de tratamiento adyuvante en el estadio III del CCR en esta ola fueran similares a las tomadas de forma previa a la pandemia, pese a que en esta ola la mayoría de la población con CCR no estaba aún vacunada frente al SARS-CoV-2. Creemos que sería interesante ampliar la población de estudio a otros centros e incluyendo un mayor tiempo de seguimiento, para comprobar si se mantienen las tendencias observadas en nuestro análisis a una menor supervivencia libre de progresión y de supervivencia global del cáncer de colon estadio III.

6.5. Impacto de la pandemia sobre la supervivencia del CCR

Más allá de lo ya comentado para el cáncer de colon estadio III, nuestro análisis muestra que una vez diagnosticado, la supervivencia global del paciente con CCR ajustada por el estadio al diagnóstico no ha variado durante la pandemia con respecto al año previo. Sin embargo, la mayor proporción de diagnósticos en estadio IV anteriormente comentada al inicio de esta discusión, posiblemente se traducirá en una menor supervivencia tras el diagnóstico de la población general con CCR. De hecho, la probabilidad de supervivencia a 2 años durante las dos olas COVID incluidas aquí fue del 82% frente al 90% del periodo no COVID. Dado que la mediana de supervivencia de los pacientes con CCR estadio IV es de 30 meses,⁹⁰ el tiempo de seguimiento en el momento de realización de nuestro análisis es aún insuficiente para poder medir el impacto final del retraso diagnóstico, pero es esperable que las pequeñas diferencias que hemos observado sean aún más evidentes a más largo plazo. En este sentido, algunos estudios han estimado que se producirán entre un 15.2 y un 16.6% de muertes adicionales por CCR en los próximos 5 años como consecuencia de los retrasos diagnósticos ocasionados por la pandemia.⁹²

6.6. Impacto de los condicionantes socioeconómicos

Uno de los hallazgos más llamativos de nuestro trabajo ha sido comprobar como los condicionantes socioeconómicos han tenido un gran impacto en la presentación clínica del CCR durante la pandemia. Nuestras observaciones han confirmado que las

condiciones socioeconómicas más desfavorables se asociaron con un diagnóstico más tardío del CCR tras la irrupción del SARS-CoV-2. Mientras en 2019 no hubo diferencias significativas en la proporción de diagnósticos en estadio metastásico entre los distritos más desfavorecido socioeconómicamente y el resto de distritos, durante la primera ola y la cuarta ola la proporción de diagnósticos en estadio IV en los tres distritos con menor renta media por hogar fue cuatro y dos veces superior, respectivamente, que en el resto de distritos. El impacto de estas diferencias fue notable, de manera que en la primera ola COVID la supervivencia global tras el diagnóstico de CCR fue significativamente inferior en los distritos más desfavorecidos socioeconómicamente, hecho que no se debió a diferencias en el tratamiento tras el diagnóstico. Nuestros resultados van en la línea de lo comunicado de manera muy reciente por Fernández Martínez y colaboradores.⁹³ En un análisis ecológico de los 12 municipios con mayor población de Andalucía durante las primeras tres olas de la pandemia, los investigadores observaron que las tasas de infección por SARS-CoV-2, ingresos relacionados y muertes fueron superiores en las áreas más desfavorecidas socioeconómicamente.⁹³

Mientras que la asociación entre una peor situación socioeconómica y peores resultados en salud relacionados con el COVID-19 ha sido ya evaluada por otros grupos de investigación,⁹³⁻¹⁰⁰ nuestro estudio es, hasta nuestro conocimiento, el primer trabajo que ha analizado y demostrado el impacto del nivel socioeconómico y el pronóstico del CCR en el contexto de la pandemia COVID. Las razones que podrían explicar nuestros hallazgos son múltiples. En primer lugar, el nivel socioeconómico se

ha asociado en estudios previos a mayores dificultades para acceder al sistema sanitario,¹⁰¹ especialmente a la atención primaria.¹⁰² Esta situación podría haberse agravado durante la pandemia, dificultando el diagnóstico precoz tras la aparición de los primeros síntomas. En este sentido, es posible que el impacto colateral sobre el sistema público de salud que la pandemia ha supuesto, incluyendo el efecto en el funcionamiento de los centros de salud durante la pandemia, no haya sido homogéneo. En segundo lugar, un nivel socioeconómico menor se ha relacionado con una peor salud,¹⁰³ y los datos del informe ATLAS⁷⁷ y del informe Urban Audit 2021⁷⁸ indican que la brecha de desigualdad se ha visto incrementada durante la pandemia. Por último, el impacto que el nivel cultural tiene sobre la salud podría haberse acentuado en el periodo pandémico. Se ha puesto de manifiesto con anterioridad que la información sobre medidas preventivas frente al COVID19 que ha recibido la población se ha visto muy influida por su nivel cultural,¹⁰⁴ lo que en los países desarrollados suele estar íntimamente asociado al nivel socioeconómico. No todos los ciudadanos conocen cómo interpretar de manera correcta los síntomas iniciales que deben alertar de un posible CCR y que los deben llevar a solicitar valoración médica, y estas diferencias han podido hacerse más evidentes en el periodo COVID. Del mismo modo, la proporción de diagnósticos por cribado en los distritos con menor renta media por hogar fue inferior en los dos primeros periodos analizados, lo que podría traducir una menor aceptación y participación de la población de estos distritos en el programa de cribado. Nuestros datos deberían ser tenidos en cuenta a la hora de diseñar estrategias de educación y salud pública, así como para evaluar si las inequidades en el acceso al sistema sanitario han aumentado durante la pandemia, las

cuales si no son abordadas podrían perpetuarse en el futuro con consecuencias negativas para la población más vulnerable socioeconómicamente.

6.7. Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo. Por este motivo, las variables clínicas examinadas están basadas en la información recogida previamente en la historia clínica de los pacientes, lo que ha limitado el acceso a algunos datos de interés como la fecha del inicio de síntomas. Del mismo modo, por su diseño observacional, no podemos hacer inferencias de causalidad en ciertas asociaciones como la mayor frecuencia de presentación tardía del CCR en los distritos con menor renta media por hogar. En segundo lugar, los periodos elegidos para el análisis no recogen todas las olas de la pandemia COVID y nos hemos centrado en la primera y cuarta ola. Esta limitación podría ser relevante si el comportamiento durante las últimas olas ha sido distinto al de los periodos analizados. Sin embargo, la elección de estos periodos ha buscado evitar la variabilidad inherente a la posible estacionalidad de algunas enfermedades o comportamientos de la población, usando por tanto los mismos meses de análisis en 3 años consecutivos. Además, la necesidad de un tiempo mínimo de seguimiento tras el diagnóstico de CCR obligaría a demorar la realización del estudio. De hecho, una tercera limitación de nuestro trabajo es que el periodo de seguimiento de los pacientes de la cuarta ola es lógicamente inferior al de los periodos previos y todavía se limita a un año y medio. Además, el periodo de seguimiento de

nuestra población ha podido ser aún insuficiente para demostrar diferencias en la supervivencia de los pacientes diagnosticados en los periodos COVID respecto a los del periodo no COVID. Una cuarta limitación es el carácter unicéntrico. Por dicho motivo, no debe asumirse la reproductibilidad de nuestros hallazgos en otras poblaciones. Del mismo modo, pese a que el área sanitaria del Hospital Virgen del Rocío es una de las áreas sanitarias con mayor población de referencia de la comunidad, el tamaño muestral ha sido bajo para determinados subgrupos de pacientes, lo que ha implicado una cierta falta de potencia para algunos de los subanálisis como el análisis de pacientes con neoplasia de colon estadio III. Por último, con nuestro diseño no podemos analizar las causas exactas del retraso diagnóstico del CCR en los periodos COVID. Por el contrario, nuestro análisis sí permite excluir que, una vez realizada la primera colonoscopia diagnóstica, no han existido retrasos en los circuitos asistenciales del proceso CCR.

Frente a nuestras limitaciones, nuestro trabajo presenta también varias fortalezas que queremos poner de manifiesto. En primer lugar, se trata del primer estudio que ha abordado el impacto de la pandemia COVID en la presentación clínica del CCR en Andalucía y el segundo a nivel nacional. En segundo lugar, nuestra investigación no se ha limitado al análisis del impacto de la primera ola, limitación común en otros estudios que han abordado el impacto del COVID en otras patologías, sino que ha incluido el análisis de la cuarta ola. En tercer lugar, presentamos un análisis del funcionamiento de los circuitos asistenciales durante la pandemia, lo que permite evaluar la respuesta sanitaria en la atención al CCR durante la situación de

excepcionalidad que ha supuesto la irrupción del SARS-CoV-2. Aunque desde la disponibilidad de la vacunación frente al SARS-Co-V2 la morbimortalidad por COVID y el impacto del mismo en el sistema sanitario han disminuido drásticamente, el sistema sanitario aún no se ha recuperado de lo vivido durante los últimos dos años. Nuestro análisis permitirá seguir adaptando la respuesta del sistema en base a lo observado y seguir garantizando una atención de calidad a los pacientes con diagnóstico de CCR. Por último, en nuestro trabajo no nos hemos limitado al análisis de variables clínicas y hemos introducido un análisis del impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la presentación clínica del CCR. Este análisis novedoso debe servir de punto de inflexión para poner en marcha estrategias de salud pública con abordaje multinivel en el que se tengan en cuenta las condiciones socioeconómicas como uno de los determinantes más relevantes de la salud.

7. CONCLUSIONES

1. Han existido algunas diferencias en la presentación clínica al diagnóstico del CCR durante la pandemia COVID-19 con respecto al histórico previo.
2. La proporción de pacientes en estadio metastásico al diagnóstico del CCR ha aumentado durante la pandemia COVID-19.
3. Se han mantenido los tiempos de respuesta de los circuitos asistenciales del proceso CCR en el Hospital Universitario Virgen del Rocío durante la pandemia COVID-19.
4. La proporción de pacientes con CCR estadio III que recibió tratamiento adyuvante fue significativamente menor durante la primera ola COVID-19 que en el resto de periodos del estudio.
5. La supervivencia global de la población con CCR diagnosticada en la primera y cuarta ola del COVID-19 no ha mostrado cambios estadísticamente significativos por el momento.
6. Residir en uno de los distritos con menor renta media por hogar se asoció a un mayor riesgo de diagnóstico en estadio metastásico durante los periodos COVID-19 del estudio.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer over time Colorectum 2022. Disponible en: www.gco.iarc.fr.
2. Fitmaurice C, Allen C. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology* 2017; 3:524-548.
3. Cronin KA, Scott S. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer* 2022; 128:4251-4284.
4. Center MM, Jemal A. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688-1694.
5. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology* 2020; 158:341-353.
6. Brenner H, Kloor M. Associations Between Molecular Classifications of Colorectal cancer and Patient Survival. *Lancet* 2014; 383:1490-1502.
7. Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *BMJ* 2021; 374:n1855.
8. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91:157-160.

9. Asociación Española de Coloproctología. Recomendaciones de actuación patología colorrectal de la AACP ante COVID-19. Febrero 2021; Documento 1_V2_ 2021. Disponible en: <https://aecp-es.org/index.php/recomendaciones>
10. Reyes Díaz M, de la Portilla F. Recomendaciones de actuación patología colorrectal neoplásica de la AACP ante COVID19. Asociación Española de Coloproctología. Documento 8_V2. Disponible en: <https://aecp-es.org/index.php/recomendaciones>
11. Vose JM. Delay in cancer screening and diagnosis during the COVID-19 pandemic: what is the cost? *Oncology (Williston Park)* 2020; 34:343.
12. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
13. Red Española de Registros de Cáncer 2022. REDECAN. Los registros de cáncer de España. Disponible en: <https://www.redecan.org/es/proyectos>
14. Asociación Española contra el Cáncer en España. Junio 2022. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon>
15. Hashim NAA, Ab-Rahim S. Global serum metabolomics profiling of colorectal cancer. *Bioimpacts* 2021; 11: 33-43.
16. Gómez España MA, Gallego J. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21:46-54.

17. García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias la Salud* 2012; 1:59-71.
18. Delattre JF, Oguz Erdogan A. A comprehensive overview of tumour deposits in colorectal cancer, Towards a next TNM Classification. *Cancer Treat Rev* 2022 Feb; 103:102325.
19. Jeong M, Hyon W. Early-Onset Colorectal Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2019; 25:4-10.
20. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition 2019; 11:164-169.
21. Shaw RS, Green JR. Massive mesenteric infarction following inferior mesenteric-artery ligation in resection of the colon for carcinoma. *N Eng J Med* 1953; 248:890-891.
22. De Rosa M, Pace U. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2015; 34:1087-1096.
23. Duffy MJ, Lamerz R. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134:2513-2522.
24. Samee A, Ramachandran C. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17:828-834.
25. Rosman A, Korsten M. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; 120:203-210.

26. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocionCancer/Colorrectal>
27. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-1502.
28. Glynne-Jones R, Wyrwicz L. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2017; 28:iv22-iv40.
29. Benson AB, Venook AP. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18:806-815.
30. Haddad P, Ghalehtaki R. Current approaches in intensification of long-course chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a review. *Radiat Oncol J* 2021; 39:83-90.
31. Chau I, Brown G. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:668-674.
32. Bannura G. Results of the surgical treatment of colorectal cancer: analysis of recurrence and survival in 400 patients. *Rev Med Chil* 2022; 123:464-472.
33. Cedermark B, Dalhberg M. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980-987.

34. Folkesson J, Birgisson H. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644-5650.
35. Van Gijn W, Marijnen CAM. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582.
36. Riesco-Martínez MC, Fernández-Martos C. Impact of total neoadjuvant therapy vs. standard chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancers (Basel)* 2020; 12:3655.
37. Bujko K, Partycki M. Neoadjuvant Radiotherapy (5 x 5 Gy): Immediate Versus Delayed Surgery. *Recent Results Cancer Res* 2014; 203:171–187.
38. Bosset J, Collette L. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-1123.
39. Bahadoer RR, Dijkstra EA. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:29-42.
40. Lepage C, Phelip JM. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Dig Liver Dis* 2015; 47:529–531.

41. Moore J, Price T. Prospective randomized trial of neoadjuvant chemotherapy during the “wait period” following preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Results of the WAIT trial. *Colorectal Dis* 2017; 19:973-979.
42. Goey KKH, Elias SG. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO 3 study. *Ann Oncol* 2017; 28:2128-2134.
43. Hernandez A, Abdo-Francis JM. Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of colon and rectum carcinoma. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 118-120.
44. Fuccio L, Rex D. New and recurrent colorectal cancers after resection: a systematic review and meta-analysis of endoscopic surveillance studies. *Gastroenterology* 2019; 156:1309-1323.
45. Hassan C, Wysocki P.T. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51:266-277.
46. Elferink M.A. de Jong K.P. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30:205-212.
47. Kahi CJ, Boland CR. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2016; 150:758-768.

48. Le Clercq CM, Winkens B. Metachronous colorectal cancers result from missed lesions and non-compliance with surveillance. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:325-333.
49. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3799–3805.
50. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA 2022: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>
51. National Cancer Institute. Cáncer de colon 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal>
52. Kabbabar F, Hurwitz HI. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) with 5FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60-65.
53. Saltz LB, Niedzwiecki D. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25:3456-3461.
54. NCCN Guidelines for Patients. Detección del cáncer colorrectal 2022. Disponible en <https://www.nccn.org/patients/guidelines/>
55. Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer 2022. El mapa del riesgo de morir por cáncer de colon en cada provincia de España. Disponible en: https://observatorio.contraelcancer.es/sites/default/files/informes/Impacto%20del%20cancer%202022_rev.pdf

56. Lu H, Stratton C. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92:401-402.
57. Lai A, Bergna A. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-COV-2. *J Med Virol* 2020; 92:675-679.
58. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2022. ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? Disponible en <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%e2%80%9119/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas>
59. Ministerio de Sanidad. Informe de actividad del proceso de vacunación 2022. Gestión integral de la Vacunación COVID-19. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20221111.pdf
60. Ministerio de Ciencia e Innovación 2022. Centro Nacional de Epidemiología. COVID-19 en España. Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es>
61. Sanchez Caro J, Abellan F. Propuestas de Fortalecimiento del Sistema Nacional de Salud en la era PosCOVID. 2021. Colección Bioética y Derecho Sanitario. Canal Editorial S.L. ISBN: 978-84-18568-42-8
62. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. La semFYC cuantifica en cerca de un millón los afectados por cuadro clínico COVID-19 en España, con más de 900.000 leves y sin test atendidos en Atención Primaria 2020. Disponible en: <https://www.semfy.com/la-semfy-cuantifica-en-cerca-de-un>

[millon-los-afectados-por-cuadro-clinico-covid-19-en-espana-con-mas-de-900-000-leves-y-sin-test-atendidos-en-atencion-primaria](#)

63. Tranche S, Martín R. El reto de la pandemia de la COVID-19 para la Atención Primaria. Rev Clin Med Fam 2020; 14:85–92.
64. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. La importancia de poseer un activo como la Atención Primaria para hacer frente a la pandemia por coronavirus: cómo desarrollar todo su potencial. Barcelona: Congresos y Ediciones semFYC; 2021. Disponible en : <https://www.semfyc.es/grupos/la-importancia-de-poseer-un-activo-como-la-atencion-primaria-para-hacer-frente-a-la-pandemia-por-coronavirus-como-desarrollar-todo-su-potencial/>
65. Redondo Sanchez J, Hoyos Alonso M. Mantenimiento de tratamientos crónicos en pacientes afectados de COVID-19. FMC 2021; 28:191-201.
66. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de Prensa (20 de marzo de 2020). Directrices para ayudar a los países a mantener los servicios sanitarios esenciales durante la pandemia de COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/30-03-2020-who-releases-guidelines-to-help-countries-maintain-essential-health-services-during-the-covid-19-pandemic>
67. Martínez-García M, Bal-Alvarado M. Monitoring of COVID-19 patients by telemedicine with telemonitoring. Rev Clin Esp 2020; 220:472-479.
68. Satué de Velasco E, Gayol M. Impact of the pandemic on primary care. SESPAS Report 2022. Gac Sanit 2022; 36:S30-S35.

69. Pifarré H, Vidal-Alaball J. Missing Diagnoses during the COVID-19 Pandemic: A Year in Review. *Int J Environm Res Public Health* 2021; 18:5335.
70. Bouza E, Martin M. Alés J. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and treatment of onco-hematologic patients: a discussion paper. *Rev Esp Quimioter* 2022. 2 Nov. Online ahead of print. doi: 10.37201/req/087.2022.
71. Skovlund CW. Friis S, Christensen J. Drop in cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in Denmark: assessment of impact during 2020. *Acta Oncol* 2022; 61:658-661.
72. COVID-19 Guidelines for Triage for Cancer Patients 2020. Disponible en <https://www.facs.org/for-medical-professionals/covid-19/clinical-guidance>
73. Jee J, Foote MB, Lumish M. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38:3538-3546.
74. European Anti-Poverty Network. 12º informe anual sobre el estado de la pobreza. Seguimiento de los indicadores de la agenda UE 2030. Disponible en: <https://www.eapn.es/estadodepobreza/>
75. European Anti-Poverty Network. Red Andaluza de Lucha Contra la Pobreza y la Exclusión Social. 12º Informe sobre el estado de la pobreza en Andalucía. Disponible en: <https://eapn-andalucia.org/>
76. European Anti-Poverty Network. XII Informe: El estado de la pobreza en España. Seguimiento de los indicadores de la agenda UE 2030. 2015-2022. Disponible en: <https://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/informe-2022-compilado.pdf>

77. Instituto Nacional de Estadística. Atlas de distribución de renta media de los hogares 2020. Disponible en:
https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177088&menu=ultiDatos&idp=1254735976608
78. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores Urbanos: Urban Audit 2021. Disponible en: <https://datos.gob.es/es/catalogo/ea0010587-indicadores-urban-audit-para-areas-submunicipales-2021-ua-identificador-api-51315>
79. Estrategia regional andaluza para la cohesión e inserción social. Intervención en zonas desfavorecidas. Disponible en:
<https://www.juntadeandalucia.es/servicios/publicaciones/detalle/78556.html>
80. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud 2021. Disponible en:
sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf
81. Programa poblacional de cribado de cáncer colorectal. Documento de posicionamiento de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Disponible en:
<https://www.sapd.es/revista/2020/43/1/04/resumen>
82. Programa de cribado de cáncer de colon. Junta de Andalucía 2022. Disponible en:
<https://www.juntadeandalucia.es/presidencia/portavoz/salud/170760/Salud/Cancerdecolon/Cribado/>
83. Hospital Universitario Virgen de Rocío. Memoria del Ejercicio 2020. Julio 2021. Disponible en:

<https://www.hospitaluvrocio.es/wpcontent/uploads/2021/11/HUVRmemoria2020.pdf>

84. Sundaram S, Olson S. A review of the impact of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer screening: implications and solutions. *Pathogens* 2021; 10: 1508.
85. Parasa S, Reddy N. Global Impact of the COVID-19 pandemic on endoscopy: an international survey of 252 Centers from 55 countries. *Gastroenterology* 2020; 159:1579–1581.e5
86. Shinkwin M, Silva L. COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Color Dis* 2021; 23:2014–2019.
87. Mizuno R, Ganeko R. The number of obstructive colorectal cancers in Japan has increased during the COVID-19 pandemic: A retrospective single-center cohort study. *Ann Med Surg* 2020; 60:675–679.
88. Suárez J, Mata E. Impact of the COVID-19 pandemic during Spain's state of emergency on the diagnosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2021; 123:32–36.
89. Pararas N, Pikouli A. Colorectal surgery in the COVID-19 era: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14:1229.
90. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2022 – October 27, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

91. Vecchione L, Stintzing S. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer. *ESMO Open* 2020; 5:e000826.
92. Maringe C, Spicer J. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: A national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21:1023–1034.
93. Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R. Socioeconomic differences in COVID-19 infection, hospitalization and mortality in urban areas in a region in the South of Europe. *BMC Public Health* 2022; 22:2316.
94. Mari-Dell’Olmo M, Gotsens M. Socioeconomic inequalities in COVID-19 in a European urban area: two waves, two patterns. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:1256.
95. Arauzo-Carod JM, Domènech A. Do local characteristics act in a similar way for the first two waves of COVID-19? Analysis at intraurban level in Barcelona. *J Public Health (Oxf)* 2021; 43:455–461.
96. Gullón P, Cuesta-Lozano D. Temporal trends in within-city inequities in COVID-19 incidence rate by area-level deprivation in Madrid, Spain. *Health Place* 2022; 76:102830.
97. Riou J, Panczak R. Socioeconomic position and the COVID-19 care cascade from testing to mortality in Switzerland: a population-based analysis. *Lancet Public Health* 2021; 6:e683–e691.
98. Dukhovnov D, Barbieri M. County-level socio-economic disparities in COVID-19 mortality in the USA. *Int J Epidemiol* 2022; 51:418–428.

99. Díaz-Olalla JM, Blasco-Novalbos G, Valero-Otero I. COVID-19 incidence in districts of Madrid and its relationship with socio-economic and demographic indicators. *Rev Esp Salud Publica* 2021; 95:e202107091.
100. Douglas JA, Subica AM. COVID-19 treatment resource disparities and social disadvantage in New York City. *Prev Med* 2020; 141:106282.
101. Reid KW, Vittinghoff E. Association between the level of housing instability, economic standing and health care access: a metaregression. *J Health Care Poor Underserved* 2008; 19:1212–1228.
102. Lueckmann SL, Hoebel J. Socioeconomic inequalities in primary-care and specialist physician visits: a systematic review. *Int J Equity Health* 2021; 20:58.
103. Mackenbach JP, Bopp M. Determinants of the magnitude of socioeconomic inequalities in mortality: a study of 17 European countries. *Health Place* 2017; 47:44–53.
104. McCaffery KJ, Dodd RH. Health literacy and disparities in COVID-19-related knowledge, attitudes, beliefs and behaviours in Australia. *Public Health Res Pract* 2020; 30:30342012.

9. ANEXOS

ANEXO 1: CARTA INFORMATIVA PROGRAMA CRIBADO CCR.

01 CARTA DE PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA Y PRIMERA INVITACIÓN

D. NOMBRE Y APELLIDOS
CALLE Y NÚMERO
CÓDIGOPOSTAL-LOCALIDAD- PROVINCIA

Localidad, FECHA

Estimado/a Sr./Sra.:

Me resulta muy grato ponerme en contacto con usted y comunicarle que en Andalucía venimos trabajando muy activamente desde hace tiempo, con el fin de garantizar al máximo la detección precoz de ciertos tipos de cánceres con actuaciones que permiten descubrirlos cuando las posibilidades de curación son mayores. Hoy quiero hacerle participe del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Colon y Recto, dirigido a hombres y mujeres a partir de los 50 años, que permite detectar la enfermedad en sus fases iniciales antes de que aparezcan síntomas.

Si usted está de acuerdo con participar en el programa de forma voluntaria solo tiene que anotar al pie de esta carta su número de teléfono y enviarla por correo postal en el sobre con franqueo en destino que se adjunta*. Se le realizará una prueba sencilla: el test de sangre oculta en heces, capaz de revelar la presencia de alteraciones en el colon o recto que sería preciso estudiar más a fondo.

Los resultados de la prueba le serán comunicados por correo o por teléfono y en caso de detectarse anomalías, se le indicarán los pasos a seguir para evitarle esperas e incomodidades innecesarias. Si usted tiene alguna duda al respecto, puede consultar en el teléfono de Salud Responde (955 54 50 60) que está operativo las 24 horas, los 365 días del año o bien a su médico/a o enfermero/a en su centro de salud.

Con el deseo de que pueda hacer un uso totalmente satisfactorio de esta atención personalizada para la prevención de su salud, reciba un cordial saludo.

CONSEJERO/A DE SALUD Y FAMILIAS

**ANOTE AQUÍ CON NUMEROS CLAROS SUS TELEFONOS DE CONTACTO Y
ACTUALÍCELOS EN SU CENTRO DE SALUD**

.....
Introduzca esta carta en el sobre franqueado y depositela en correo.

() Si usted recibe asistencia sanitaria a través de una aseguradora o entidad distinta al Sistema Sanitario Público de Andalucía también puede participar.*

ANEXO 2: INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA.



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. TESIS_CCR_COVID19_HUVR - C.I. 0508-N-21

17 de mayo de 2021

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 22/04/2021, acla CEI VM-VR_07/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Impacto de la pandemia COVID19 en la mortalidad por cáncer colorrectal en el área sanitaria Virgen del Rocío

Código Promotor: TESIS_CCR_COVID19_HUVR **Código Interno:** 0508-N-21

Promotor: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 DE FECHA 23/02/2021

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: HIP-CI / EXENCIÓN

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Fernando De la Portilla de Juan
(Cirugía General y Aparato Digestivo) Hospital
Universitario Virgen del Rocío

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo.

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla
Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta - Sevilla - 41071 - España
Tel. 600 162 458 Fax. Correo electrónico: administracion.eccc.hvms.sspa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 2

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	19/05/2021 08:19:11	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UJH326YL7D3GJTW6496D6UHQZDJTE7	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Es copia auténtica de documento electrónico

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - o Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - o la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - o la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;
 - o el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	19/05/2021 08:19:11	PÁGINA 2/2
VERIFICACIÓN	UJN326YL7D3GJ7N649606JH2UDJTE7	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

ANEXO 3: PLAN DE CONTINGENCIA COVID-19 HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO



Junta de Andalucía
Salud y Familias

PLAN DE CONTINGENCIA INFECCIÓN COVID-19 HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

1. ACTIVIDAD ASISTENCIAL.

1.1. Consultas Externas.

- Priorizar las consultas externas vía telefónica.
- Mantener las consultas no demorables definidas por la Dirección de las UGCs con la aprobación de la Dirección Médica.
- Las consultas demorables se aplazan.
- Se potenciarán las consultas de "Acto Único", para disminuir el número de visitas de los pacientes al hospital.

1.2. Actividad Quirúrgica.

- Cirugía Urgente.
- Cirugía Programada No Demorable:
 - Patología Tumoral Maligna
 - Otros Procesos que conllevaría un deterioro clínico del paciente.
- Cirugía Programada Demorable: se aplazarán las que sean definidas por la Dirección de las UGCs con la aprobación de la Dirección Médica.
 - * La CMA se mantendrá reduciendo la actividad al 50% de la programación habitual y según gestión de colas.

1.3. Exploraciones radiodiagnósticas.

Se mantienen.



1.4. Actividad de TRASPLANTES.

- **Tx Renal infantil:** Se suspende temporalmente la realización de trasplantes renales pediátricos, tanto de donante vivo como fallecidos.
- **Tx Renal Adulto:** Se suspende temporalmente el programa de trasplante renal de vivo y los donantes cadavéricos se valoraran caso a caso según características del donante y situación de los posibles receptores.
- **Tx Hepático:** Se mantienen las Urgencias (Código 0) y se evaluará caso a caso los pacientes con MELD elevados.
- **Tx Cardíaco:** Se mantienen las Urgencias (Código 0) y se evaluará caso a caso según características del donante y situación de lista del receptor en el momento de la oferta.
- **Programa de Donación en Asistolia No Controlada.** Se suspende.
- **Programa de Preservación Regional Normotérmica (PRN) móvil.** Se suspende.
- **Consultas.** Las consultas seguirán el protocolo de actuación general.

1.5. Cambios de Guardias en las Unidades.

- Se suspenden de forma presencial.
- Se realizará vía telemática mediante la herramienta corporativa "Circuit". Hasta su implantación se realizará de forma presencial con los facultativos salientes y los entrantes.



Junta de Andalucía Salud y Familias

1.6. Comisiones Hospitalarias, Comités y Subcomités.

- Se suspenden de forma presencial.
- Se realizará vía telemática mediante la herramienta corporativa "Circuit". Hasta su implantación se realizará de forma presencial en los Salones de Actos del hospital, manteniendo una distancia de seguridad de al menos 1 metro.

1.7. Teletrabajo de los profesionales.

- Se seguirá el procedimiento establecido desde Consejería de Salud y Familias (solicitud del interesado según modelo disponible en la intranet).
- Debe ser autorizado por el Jefe de Servicio y Aprobado por el Director Gerente.
- Se comunicará por el Jefe de Servicio o Cargos Intermedios a la Directora Médica, Directora de Enfermería o Director Económico según proceda con necesidad de alta en la VPN de los profesionales de la unidad y la apertura de teléfonos fijos al exterior y la solicitud de telefonía móvil según necesidades.

2. ACTIVIDAD DOCENTE

2.1. Sesiones clínicas UGC.

- Se suspenden de forma presencial.
- Se realizará vía telemática mediante la herramienta corporativa "Circuit", cuándo esté disponible.

2.2. Sesiones Hospitalarias.

- Se suspenden.



2.3. Rotaciones externas de los profesionales sanitarios

- Se suspenden.

2.4. Rotaciones internas de los EIRs.

- Se suspenden.

2.5. Incorporaciones de los EIRS tras su rotación externa.

- Cumplimiento del Protocolo elaborado por la Unidad de Docencia y aprobado por Dirección Médica

2.6. Sesiones Formativas sobre colocación y retirada EPI.

- Se realizarán sesiones formativas diarias en grupos de 5 personas como máximo siguiendo el plan de formación establecido: "Formación de Formadores", organizados por la Unidad de Enfermedades Infecciosas y la Unidad de Cuidados Intensivos.

3. ACTIVIDAD INVESTIGADORA.

- Se desarrollará mediante el modelo de Teletrabajo.

4. TRIBUNALES. NOMBRAMIENTOS DE CARGOS INTERMEDIOS.

- Se aplazan.

5. COMUNICACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN COVID-19.

- Se realizará un comunicado oficial diario en la intranet sobre la situación actual de la infección en nuestro hospital

- Se creará una lista de difusión para información directa a los Directores de Unidades, Referente de Cuidados y Jefes de Guardia.



- Se realizará información periódica a los representantes de los trabajadores del hospital.

6. ESPACIOS SOCIALES.

6.1. CAFETERIAS.

- Las cafeterías de atención al público quedan clausuradas.
- Las cafeterías de atención a los profesionales del Hospital General y Hospital Maternal se mantendrán abiertas con el siguiente horario: Almuerzo de 14:00 a 16:00 h y Cenas de 21:00 a 23:00 h para la recogida del menú.

Se garantizarán el Servicio de las Guardias, de las unidades de aislamientos (6ª norte y Unidad T2 de la UCI-HRT), los desayunos a quirófanos, y el servicio mediante máquinas vending.

6.2. TIENDAS.

- Se mantienen abiertas para dispensación de prensa y alimentación.

7. RESTRICCIÓN DE ACCESOS A LOS CENTROS SANITARIOS.

- Se suspenden las visitas de los Informadores Técnicos Sanitarios.
- Se limita a un ÚNICO acompañante por paciente que acuda a los servicios de urgencias, a consultas externas, realización de pruebas diagnósticas, o que se encuentren ingresados en la planta de hospitalización, incidiendo que el paciente acuda sin acompañante siempre que la circunstancia lo permita.



Junta de Andalucía
Salud y Familias

- La información a los familiares debe transmitirse preferentemente por sistemas telemáticos.

Sevilla 16 de Marzo 2020

Firmado:
Equipo Directivo del HUVR

ANEXO 4: RECOMENDACIONES PANDEMIA COVID19 DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA.



RECOMENDACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 PARA PROFESIONALES SANITARIOS IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

20/03/2020

1. No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes con sospecha de infección o historia de contacto de riesgo.
2. No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes en los que la demora de 2-3 semanas no suponga un riesgo cierto para el paciente. Recomendamos citar al paciente en 2-3 semanas para reevaluar la situación, de modo telemático.
3. En pacientes en tratamiento dentro de ensayos clínicos, se deben seguir estrictamente las recomendaciones del protocolo, utilizando las posibilidades de retrasar o ajustar las dosis que ofrece el mismo para adaptarlas a la situación asistencial y epidemiológica. En cualquier caso, recordar la obligación del investigador de tomar en todo momento las decisiones más adecuadas para la salud y seguridad del paciente.
4. Suspender temporalmente o minimizar dosis* de tratamientos claramente inmunosupresores (corticoides, everolimus, etc.), siempre que la situación del paciente lo permita.

*Esteroides empleados como antieméticos.

5. En las circunstancias actuales, antes de decidir si se debe administrar o no un tratamiento sistémico, se debe considerar el beneficio frente al riesgo asociado a la posibilidad de contagio por el SARS-CoV-2 y sus potenciales consecuencias, especialmente la necesidad de requerir ingreso hospitalario por complicaciones graves.
6. En caso de administrar quimioterapia mielotóxica, recordar la necesidad de incluir tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias.
7. En todo paciente que reciba tratamiento sistémico durante la fase pandémica de la infección por el SARS-CoV-2 se debe incluir en el consentimiento informado la posibilidad de aumento del riesgo de contagio, y de efectos secundarios y complicaciones relacionados con la infección.

