



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS

Departamento de Salud Comunitaria – Instituto de Salud Colectiva

Maestría de Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud (MEGyPS) - 20 cohorte (2017-2019)

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAGISTER

TÍTULO

**Tendencia temporal de la mortalidad por cáncer colorrectal en adultos
mayores a 20 años de edad en Argentina, 1997-2020.**

MAESTRANDA

Dra. Marina Antelo

DIRECTOR

Dr. Marcio Alazraqui

FECHA DE ENTREGA

Marzo 2024

Lanús, Argentina

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS
Departamento de Salud Comunitaria – Instituto de Salud Colectiva
Maestría de Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud (MEGyPS) - 20 cohorte (2017-2019)

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAGISTER

TÍTULO

Tendencia temporal de la mortalidad por cáncer colorrectal en adultos
mayores a 20 años de edad en Argentina, 1997-2020.
¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad?

MAESTRANDA

Dra. Marina Antelo

DIRECTOR

Dr. Marcio Alazraqui

INTEGRANTES DEL JURADO

FECHA DE APROBACIÓN

CALIFICACIÓN

Esta vez, con una enorme emoción, a la familia ampliada: Enrique, Mailén y Gastón.

Son mi amor.

Y desde otro lugar, mi nuevo lugar: el CONICET.

Pero por sobre todo, esta tesis está dedicada a todos los jóvenes

que murieron por cáncer colorrectal.

Un granito de arena para intentar entender, y así después quizás intentar mejorar,

esta dolorosa realidad.

AGRADECIMIENTOS

A Enrique, mi compañero de vida, y también mi compañero de militancia en la Salud Pública. Por su aliento constante, su entusiasmo con mi trabajo, y su apoyo eternamente generoso en mi crecimiento profesional.

A Mailén y Gastón, nuestros hijos, belles belles hijos, que le dan sentido a todo esto.

A Mariano Golubicki, por su eterna paciencia, por el tiempo robado para la generación de datos, y por su perseverancia en enseñarme y explicarme una y otra vez los a veces incomprensibles vericuetos de la tecnología.

A Marcio Alazraqui, por su amabilidad y por acompañarme en esta tesis desde el principio.

Y al Estado Argentino, porque al haber ingresado a la Carrera de Investigador del CONICET en 2022, me dio la posibilidad de dedicarme a trabajar de lo que me fascina. Eso es un lujo que no tiene precio.

RESUMEN

Introducción: La incidencia del cáncer colorectal (CCR) y su respectiva mortalidad han aumentado en adultos jóvenes <50 años en varios países desde los años '90, motivo por el cual las guías norteamericanas recomiendan desde el 2021 iniciar el cribado de esta enfermedad a partir de los 45 años en la población general, en vez de a partir de los 50 años. En junio de 2022 nuestro Instituto Nacional del Cáncer publicó una Guía de Práctica Clínica con recomendaciones para el tamizaje organizado del CCR, en la cual sugirió no realizar por el momento cribado en población de 45-49 años. **Metodología:** Realizamos un estudio descriptivo de la tendencia temporal de las tasas de mortalidad cada 100.000 habitantes (TM) por CCR por edad y sexo en Argentina durante 1997-2020. A partir de diversas fuentes de datos públicas, construimos las tendencias de las TM, utilizando registros de defunciones y estimaciones de población. Primero analizamos las TM por CCR en la población argentina, y luego en individuos ≥ 20 años. Luego comparamos las TM por CCR en individuos 20-54 años vs. individuos ≥ 55 años, y luego vs. 55-74 años y vs. ≥ 75 años. Por último, analizamos las TM por CCR en individuos 20-54 años según grupos de edad en decenios, sexo, y localización tumoral. Resultados: Las TM por CCR durante 1997-2020 en individuos 20-54 años aumentaron en forma constante, virando de 3,1 en 1997 a 3,9 en 2020, con un aumento de la variación porcentual (VP) del 25% en el período. Al analizarlos por grupos de edad y por sexo, el mayor aumento de las TM por CCR se observó en mujeres y en hombres de 30-39 años (VP positiva del 75% y del 63%, respectivamente). En individuos entre 55-74 años se observó una muy leve disminución de las TM por CCR entre 1997 y 2020: de 46,1 a 45,2, con una VP negativa del 2%, y en aquellos ≥ 75 años se observó una disminución más acentuada: de 154,7 a 128, con una VP negativa del 17%. Por último, al comparar la evolución en el tiempo de las TM por CCR en individuos ≥ 55 años vs. 20-54 años, observamos que la razón de tasas descendió de 21 en 1997 a 15 en 2020. Conclusiones: A partir de estos datos epidemiológicos en Argentina sobre el CCR <50 años, creemos que deberíamos volver a discutir cual es la edad ideal para iniciar el cribado en nuestro país. Por otro lado, subrayamos la necesidad imperiosa de educar a la población general y a la comunidad médica sobre los síntomas de bandera roja para el CCR y sobre la importancia de conocer los antecedentes familiares de cáncer, para identificar así aquellos individuos <50 años que deberían estudiarse antes de la edad indicada por nuestras guías.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorectal; Jóvenes; Mortalidad; Serie Temporal; Tendencia; Argentina

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) incidence and its respective mortality has been increasing among adults <50 years old in several countries since the 90's. Because of this, the North American guidelines recommend, since 2021, to begin CRC screening at 45 years old instead of 50 years old. In June 2022, our National Cancer Institute published a Clinical Practice Guideline with recommendations for organized CRC screening in average-risk people, in which it suggested, for the meantime, not to screen for CRC people 45-49 years old. **Methodology:** We conducted a CRC mortality rates per 100.000 population (MR) temporal trend descriptive study, by age and sex, in Argentina during 1997-2020. From various public data sources, we constructed MR trends using death records and population estimates. First, we analyzed CRC MR in the Argentine population, and then in people >20 years old. Secondly, we compared CRC MR in people 20-54 years old vs. ≥ 55 years old, and then vs. 55-74 years old and vs. ≥ 75 years old. Lastly, we analyzed CRC MR in people 20-54 years old according to sex, age groups in decades, and tumor location. **Results:** During 1997-2020, CRC MR in people 20-54 years old increased constantly, from 3,1 in 1997 to 3,95 in 2020, with an 25% increase in the percentage variation (PV). When analyzed by age groups and by sex, the greatest increase in CRC MR was observed in women and men aged 30-39 years old (75% and 63% positive PV, respectively). A very slight CRC MR decrease was observed in people between 55-74 years old: from 46,1 to 45,25, with a 2% negative PV, and in those ≥ 75 years old a more accentuated decrease was observed: from 154.7 to 128, with a 17% negative PV. Finally, when comparing CRC MR evolution over time in individuals ≥ 55 years old vs. 20-54 years old, we observed that the rate ratio decreased from 21 in 1997 to 15 in 2020. **Conclusions:** Based on these new epidemiological data about CRC <50 years old in Argentina, we think we should discuss again which is the ideal age to start CRC screening in our country. On the other hand, we emphasize the urgent need to educate the general population and the medical community about CRC red flag symptoms and about the importance of knowing the cancer family history, in order to identify people <50 years old who should be studied before of the age indicated by our guides.

KEY WORDS: Colorectal cancer; Young; Mortality; Temporal trend; Argentina.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Cambio anual porcentual (CAP) en las tasas de incidencia de cáncer de colon específicas por edad en Estados Unidos, 1974-2013.....	18
Figura 2. Cambio anual porcentual (CAP) en las tasas de incidencia de cáncer de recto específicas por edad en Estados Unidos, 1974-2013.....	18
Figura 3. Tasas de incidencia por cohortes de nacimiento para cáncer de colon y cáncer de recto (cohorte de referencia: 1949).....	19
Figura 4. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR, por edad y sexo, Estados Unidos, 1970- 2017.....	21
Figura 5. Cambio anual porcentual en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en individuos entre 20-54 años de edad en Estados Unidos, 1970-2014.....	22
Figura 6. Tasas de mortalidad por cáncer en varones y en mujeres según principales sitios tumorales, ajustadas por edad, cada 100.00 habitantes. Argentina, 2019.....	26
Figura 7. Mortalidad por CCR según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad para ambos sexos, por 100.000 habitantes agrupadas en quintiles de mortalidad. Argentina, 2019.....	27
Figura 8. Tendencias en la mortalidad por CCR en varones y mujeres. Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes. Argentina, 2019.....	28
Figura 9: Distribución de casos de CCR según grupo etario, sexo y tasas específicas de edad por 100.000 habitantes para el grupo de 45 a 79 años. Argentina, 2019...	29
Figura 10. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR (x100.000 habitantes), hombres y mujeres, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	38
Figura 11. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 20 años (x100.000 habitantes), hombres y mujeres, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	40
Figura 12. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 vs. ≥ 55 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	41
Figura 13. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años (x100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	42
Figura 14. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 55 años (x100.000 habitantes), Hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	44

Figura 15. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 vs. 55-74 vs. ≥ 75 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997- 2020.....	45
Figura 16. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 55-74 años (x 100.000 habitantes), Hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	47
Figura 17. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 75 años (x100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	48
Figura 18. Tendencia de la razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 vs. 20-54 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	50
Figura 19. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-29 vs. 30-39 vs. 40-49 vs. 50-54 años, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	51
Figura 20. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-29 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	53
Figura 21. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 30-39 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	54
Figura 22. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 40-49 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	55
Figura 23. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 50-54 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	57
Figura 24. Tendencia de las tasas de la mortalidad por CCR 20-54 años, colon proximal al ángulo esplénico vs. colon distal al ángulo esplénico, ambos sexos. Argentina, 1997-2020.....	58

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Distribución absoluta y relativa de defunciones por cáncer en varones, mujeres, y ambos sexos. Argentina, 2019.....	24
Tabla 2. Importancia relativa de las defunciones registradas en Argentina y en sus regiones geográficas agrupadas por grandes capítulos de mortalidad. Argentina, 2019.....	25
Tabla 3. Recuento absoluto de casos de muertes por CCR y tasas específicas de muerte por CCR cada 100.000 habitantes según grupo etario. Argentina, 2019.....	28
Tabla 4. Comparación de las tendencias de las tasas de mortalidad por CCR cada 100.000 habitantes entre Argentina, China y Estados Unidos.....	61
Tabla 5. Frecuencia de signos y síntomas de bandera roja para CCR a edades jóvenes....	68
Tabla 6. Valor predictivo, sensibilidad y especificidad del TSOMF para CCR.....	77

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

CAP: Cambio anual porcentual

CAR: Consultorio de Alto Riesgo

CCPE: Centro para el Control y Prevención de Enfermedad

CCR: Cáncer colorrectal

CCR<50^a: Cáncer colorrectal en individuos menores a 50 años

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

DEIS: Dirección de Estadística e Información en Salud

FPG: Familiares de primer grado

GPC: Guía de Práctica Clínica

HBU: Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para Investigación en Cáncer)

IED: Informe Estadístico de Defunción

IMS: Inestabilidad Microsatelital

INC: Inestabilidad Cromosómica

INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

ISCo: Instituto de Salud Colectiva

PECA: Porcentaje estimado de cambio anual

PN P y DT CCR: Plan Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal

PRIDIUN: Programa de Incorporación de Docentes Investigadores a las Universidades Nacionales

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results (Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales)

SIVER-Ca: Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer

SL: Síndrome de Lynch

SOMFi: Sangre oculta en materia fecal inmunológico

SRA: Score de Riesgo Ambiental

SRP: Score de Riesgo Poligénico

TAE: Tasas estandarizadas o ajustadas por edad

TBM: Tasas brutas de mortalidad

TDA: Tasa de detección de adenomas

TNM: Tumor (T) Nodes (N) Metastases (M) (Tumor, Ganglios, Metástasis)

UBA: Universidad de Buenos Aires

UNLa: Universidad Nacional de Lanús

USPSTK: US Preventive Society Task Force (Grupo de Trabajo de la Sociedad Preventiva de Estados Unidos)

VCC: Videocolonoscopia

Vs.: Versus

<50^a: menores a 50 años

>50^a: mayores a 50 años

CONTENIDO

1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Propósito.....	2
1.2 Problema/Preguntas.....	3
1.3 Hipótesis.....	5
1.4 Justificación	
1.4.1 Justificación social.....	6
1.4.2 Justificación académica.....	7
1.4.3 Justificación personal.....	11
1.5 Estado del arte	
1.5.1 Generalidades del cáncer colorrectal.....	14
1.5.2 Epidemiología global del cáncer colorrectal.....	16
1.5.3 Incidencia de cáncer colorrectal en individuos jóvenes en el mundo...17	
1.5.4 Mortalidad cáncer colorrectal en individuos jóvenes en el mundo....20	
1.5.5 Mortalidad por tumores malignos en Argentina	23
1.5.6 Mortalidad por CCR en Argentina.....	25
1.5.7. Mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina.....	28
1.6 Objetivos.....	30
2. METODOLOGÍA.....	32
2.1 Diseño.....	32
2.2 Fuentes de datos.....	32
2.3 Unidad de análisis.....	33
2.4 Variables.....	33
2.5 Análisis	35
2.6 Cuidados éticos.....	36
3. RESULTADOS.....	37
3.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR. Argentina, 1997-2020.....	37
3.1.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR.	
Argentina, 1997-2020.....	37
3.1.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR $\geq$ 20 años	
Argentina,1997-2020.....	39

3.2 Comparación de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 vs. ≥ 55 años. Argentina, 1997-2020.....	40
3.2.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años. Argentina, 1997-2020	42
3.2.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 55 años, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	43
3.3 Comparación de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 vs. 55-74 vs. ≥ 75 años. Argentina, 1997-2020.....	44
3.3.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 55-74 años. Argentina, 1997-2020.....	46
3.3.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 75 años. Argentina, 1997-2020.....	47
3.4 Razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 vs. 20-54 años años. Argentina, 1997-2020.....	49
3.5 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años. Argentina, 1997-2020.....	50
3.5.1 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años por grupos de edad. Argentina, 1997-2020.....	50
3.5.2 Tendencia temporal de las tasas de la mortalidad por CCR 20-29 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	52
3.5.3 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR 30-39 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	53
3.5.4 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR 40-49 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	55
3.5.5 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR 50-54 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020.....	56
3.5.6 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años, colon proximal al ángulo esplénico vs. colon distal al ángulo esplénico, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020.....	57
4. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	59
4.1 Análisis de resultados.....	59
4.2 ¿Es momento de bajar la edad de cribado para el CCR en Argentina?.....	62
4.3 Explorando otras acciones para enfrentar el aumento de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina.....	67
4.3.1 Prevención primaria.....	67
4.3.2 Selección de individuos con mayor riesgo de desarrollar CCR a edades jóvenes.....	71
4.3.3 Síntomas de bandera roja	76
4.4 Limitaciones, aspectos no explorados, y sugerencias.....	80
4.4.1 Limitaciones del estudio.....	80
4.4.2 Aspectos no explorados.....	82

4.4.3 Sugerencias.....	82
5. CONCLUSIONES.....	84
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
7. APÉNDICES.....	100

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo me propongo 1) analizar las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en Argentina en general y en individuos mayores a 20 años en particular y su tendencia temporal durante el período 1997-2020, y 2) comparar las tasas de mortalidad por esta enfermedad entre individuos menores a 54 años versus (vs.) los mayores a 55 años.

A pesar de que el mayor factor de riesgo para el CCR es la edad, con una edad promedio de 65 años, en la actualidad el 20% de los casos de CCR ocurren en individuos menores a 50 (<50) años (Siegel *et al.*, 2023). Existe un aumento de las tasas de incidencia del CCR en individuos <50 años en varios países, y aunque en el 40% de los individuos existen antecedentes heredo-familiares de CCR, más de la mitad de los casos son esporádicos, desconociéndose en la actualidad las causas epidemiológicas de este aumento (O'Connell *et al.*, 2003; Bailey *et al.*, 2015; Siegel *et al.*, 2020; Siegel *et al.*, 2023). Debido a que las guías de recomendación en la mayoría de los países sugieren iniciar medidas de cribado para este cáncer a partir de los 50 años, los jóvenes quedan por fuera de las medidas de prevención.

En algunos países, principalmente Estados Unidos, además de un aumento de la incidencia, se evidenció también un aumento de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes (Siegel, Miller, *et al.*, 2017; Siegel *et al.*, 2020; Siegel *et al.*, 2023). Esto ha llevado a que en el año 2018 y en el año 2021, respectivamente, la Sociedad Americana del Cáncer y la *Multi-Society Task Force* de Estados Unidos (un grupo compuesto por la Asociación Americana de Gastroenterología, el Colegio Americano de Gastroenterología, y la Sociedad Americana de Endoscopía Gastroenterológica), modifiquen sus recomendaciones, y sugieran comenzar con el cribado para esta enfermedad a partir de los 45 años en la población general (Wolf *et al.*, 2018a; US Preventive Services Task Force *et al.*, 2021).

A pesar de la percepción por parte de los/las médicos/as oncólogos/as, gastroenterólogos/as y clínicos/as de que en Argentina también existe un aumento tanto de las tasas de incidencia como las de mortalidad del CCR en jóvenes que están por fuera de la edad de cribado, no se han explorado los datos en nuestro país para evaluar la evolución en el tiempo de la mortalidad por CCR. Por lo tanto, el propósito de este trabajo es analizar las

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

tasas de mortalidad por CCR en Argentina en adultos >20 años y su tendencia temporal durante los últimos casi 25 años, y comparar las muertes que esta enfermedad generó durante ese período de tiempo en <54 años vs. los individuos ≥ 55 años.

Es importante aclarar porque el grupo de rango etario de individuos “jóvenes” no incluye solamente a los individuos fallecidos por CCR entre 20 y 49 años, sino también a aquellos entre 50 y 54 años.

En 2017 Siegel *et al* realizaron un trabajo específico sobre la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en Estados Unidos entre 1970-2014, y utilizaron el rango etario de 20-54 años para describir a “los jóvenes” (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). La justificación en ese trabajo de incluir en “jóvenes” a aquellos entre 50-54 años fue la siguiente: esta enfermedad posee una sobrevida global a 5 años del 50-60%; la mortalidad es una función de la incidencia y de la sobrevida, y por lo tanto, puede aumentar si el aumento de la incidencia presenta una suficiente magnitud como para sobrepasar la sobrevida. Así, al incluir también las tasas de mortalidad en individuos entre 50 y 54 años, evaluaron de alguna manera individuos probablemente diagnosticados entre los 45-49 años, y por ende, fuera de la edad de inicio de cribado.

Al ser el trabajo mencionado una referencia en el tema, decidimos mantener los rangos etarios propuestos allí para realizar nuestro trabajo.

1.1 Propósito

Aportar información sobre la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en adultos >20 años, y particularmente en individuos menores a 54 años, en Argentina durante 1997-2020. Comparar la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos menores vs. mayores a 55 años en nuestro país. Alertar a las autoridades, a la comunidad médica, y a la población general sobre esta problemática, y aportar información para la reflexión sobre la necesidad, o no, de bajar la edad de inicio de cribado del CCR en nuestro país. Contribuir al conocimiento sobre el tema en Latinoamérica.

1.2 Problema / Preguntas

1.2.1 Problema

El CCR es la tercera causa de muerte por cáncer en nuestro país (Siver-Ca INC, 2022) (Ferlay *et al.*, 2019). Es un cáncer prevenible. Se puede disminuir su incidencia mediante la resección endoscópica de las lesiones premalignas (adenomas), y se puede disminuir su mortalidad mediante el diagnóstico del mismo en estadios tempranos (Citarda *et al.*, 2001). El principal factor de riesgo del CCR es la edad, con un promedio al diagnóstico de 65 años; dado que la secuencia adenoma-carcinoma tiene un promedio de duración de 15 años para los individuos con riesgo promedio, las medidas de cribado para CCR en estos individuos eran recomendadas hasta el 2021 a partir de los 50 años (US Preventive Services Task Force *et al.*, 2021). En Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y varios países europeos, las tasas de incidencia del CCR en individuos >50 años ha disminuido, consecuencia de la implementación de programas de prevención estatales con métodos de cribado a gran escala (Siegel *et al.*, 2019; Vuik *et al.*, 2019).

Sin embargo, a pesar de que la edad es el principal factor de riesgo, en la actualidad el 20% de los casos de CCR ocurren antes de los 50 años (Siegel, 2023). Existen varios reportes en el mundo con aumentos de las tasas de incidencia del CCR en individuos <50 años en los últimos 25 años, que oscilan entre el 1 y el 2,8% anual. Esto implica, por ejemplo en Estados Unidos, un aumento aproximado del 25-30% en los últimos 20 años, virando la tasas de incidencia del CCR en este grupo etario de 5,9 a 7,2 casos cada 100.00 habitantes (O'Connell *et al.*, 2003; Bailey *et al.*, 2015; Siegel, Miller, *et al.*, 2017; Siegel *et al.* 2020; Siegel *et al.*, 2023). A su vez, en Bélgica, Alemania, Países Bajos, Reino Unido, Noruega, Suiza, Finlandia, Irlanda, Francia, Dinamarca, Polonia y República Checa, se observó un aumento de 6,6 a 9,5 casos cada 100.00 habitantes (Siegel *et al.*, 2019; Vuik *et al.*, 2019).

La investigación sobre las tendencias de las tasas de mortalidad por CCR<50 años en varios países del mundo es mucho menor en comparación con la investigación de la tendencia de las tasas de incidencia en este grupo etario. Sin embargo, en Estados Unidos es claro que las tasas de mortalidad por CCR también aumentaron en este grupo etario: el reporte de SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) sobre CCR del 2020 informó un

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

aumento del 1,3% anual de la mortalidad por CCR<50 años entre 2008-2017, virando la mortalidad del CCR en este grupo etario de 1,4 a 1,8 muertes cada 100.00 habitantes (Siegel *et al.*, 2020).

Solamente el 15% de estos individuos tienen un síndrome genético subyacente que predispone al CCR a edades jóvenes (Pearlman *et al.*, 2017; Antelo *et al.*, 2019). Otro 25-30% tiene antecedentes familiares de CCR y/o de adenomas avanzados, y en el restante 55-60%, los casos son esporádicos. Estos casos de “CCR<50 años esporádico” se localizan mayormente en el colon sigmoidees y en el recto (Saraiva, Rosa, & Claro, 2023). Como resultado de un aumento de la incidencia del CCR<50 años en coincidencia con una disminución del CCR en mayores, la población de pacientes con CCR está rotando hacia la juventud, con una disminución de la edad promedio de esta enfermedad, de 72 años en 2001 a 63 años en 2016 (Howlader *et al.*, 2021).

Existen varias hipótesis sobre la causa de esta preocupante tendencia. Se ha intentado asociarla a un aumento del consumo de tabaco, de alcohol y de bebidas azucaradas, al aumento de la obesidad y de la diabetes, y a la disminución del ejercicio físico en adultos jóvenes. Sin embargo, la mayoría de los individuos con CCR<50 años no presentan los factores de riesgo mencionados, y no hay en la actualidad una clara evidencia de que estos factores epidemiológicos justifiquen el aumento del CCR<50 años (Cavestro *et al.*, 2018; Saraiva, Rosa, & Claro, 2023).

En nuestro país, a pesar de la percepción en la comunidad médica de que esta entidad y su respectiva mortalidad han aumentado en los últimos años, no se ha realizado un análisis de la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos que están por fuera de la edad de cribado. Tampoco se ha comparado la misma con las tasas de mortalidad en >55 años, en quienes sucede el 80% de los casos.

1.2.2 Preguntas

- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en Argentina durante 1997-2020?
- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 20 años en Argentina durante 1997-2020?

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años en Argentina durante 1997-2020?
- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años en Argentina durante 1997-2020?
- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 55-74 años en Argentina durante 1997-2020?
- ✓ ¿Cuál es la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 75 años en Argentina durante 1997-2020?
- ✓ ¿Cómo es la relación entre las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años versus 20-54 años este período de tiempo?
- ✓ ¿Qué características presentan las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años durante este período según sexo, grupos de edad, y localización tumoral?

1.3 Hipótesis

- ✓ Existe un aumento de las tasas de mortalidad por CCR en Argentina en el período a analizar
- ✓ Existe un aumento de las tasas de mortalidad por CCR en individuos entre 20-54 años y en individuos ≥ 55 años
- ✓ Las tasas de mortalidad por CCR en ≥ 55 años son significativamente mayores que en los jóvenes durante el período de tiempo a analizar
- ✓ El aumento de las tasas de mortalidad por CCR en individuos entre 20-54 años es mayor en comparación al aumento de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años
- ✓ La mortalidad por CCR durante 1997-2020 en individuos 20-54 años es mayor en hombres que en mujeres, en el rango etario 40-50 años, y se debe principalmente al aumento de las tasas de mortalidad por cáncer de la unión recto-sigmoidea y de recto.

1.4 Justificación

1.4.1 Justificación social

El CCR es un cáncer prevenible mediante la resección endoscópica de las lesiones premalignas, llamadas adenomas colónicos. Además, como la sobrevida del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral al momento del diagnóstico, la supervivencia a 5 años en el estadio I, II, III y IV (de acuerdo a la clasificación TNM) es respectivamente del 95-100%, 70-85%, 40-60% y 5-15%. Por lo tanto, la detección de lesiones premalignas disminuye la incidencia de esta enfermedad, y su diagnóstico en estadios tempranos disminuye su mortalidad (Levin *et al.*, 2008).

A pesar de que el mayor factor de riesgo para el CCR es la edad, con un promedio al diagnóstico de 65 años, el 20% de los casos de CCR ocurre en individuos <50 años, habiéndose observado en varios países del mundo de los cinco continentes un aumento de la incidencia en este grupo etario durante los últimos 25 años (Siegel *et al.*, 2019; Vuik *et al.*, 2019). Sin embargo, como los programas de cribado para la detección del CCR están indicados, tanto en hombres como en mujeres, a partir de los 50 años en la mayoría de los países, no existen medidas generales de prevención para estos individuos.

Además, el retraso en el diagnóstico es otra característica común y preocupante del CCR de inicio temprano; por ejemplo en un estudio de CCR<50 años en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda se evidenció que el 15% y el 14% de los pacientes realizaban 2 o 5 consultas, respectivamente, antes de recibir el diagnóstico, y que el tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 3-12 meses y de 1-5 años en el 25% y en el 15% de los entrevistados, respectivamente (Lamprell *et al.*, 2023).

Este retraso en la consulta por parte del paciente, y en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de la enfermedad por parte del sistema médico asistencial, puede deberse a que, tanto los pacientes como los médicos, no consideran que signos y síntomas como el dolor abdominal, la proctorragia, la anemia ferropénica, la anorexia y la pérdida de peso pueden deberse a un CCR, aún en individuos sin historia familiar de CCR. Así, el enfoque diagnóstico resulta menos agresivo que el utilizado en personas mayores que se presentan con síntomas similares, y se pierde la oportunidad de detectar esta enfermedad en estadios tempranos.

Más aún, técnicas recientes de diagnóstico molecular han evidenciado diferencias genéticas del CCR entre los jóvenes y los mayores a 50 años, indicando que podrían tratarse de enfermedades molecularmente distintas y, por lo tanto, sugiriendo la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas para los más jóvenes (Antelo *et al.*, 2012; Saraiva, Rosa, & Claro, 2023), que evitaría en muchos casos regímenes quimioterápicos agresivos innecesarios.

Por último, el aumento del CCR<50 años es preocupante también porque afecta a las personas durante una etapa donde la fertilidad, el trabajo y la búsqueda de la realización personal son muy importantes.

Se desprende de lo anterior la necesidad imperiosa de atender a esta enfermedad, el CCR<50 años. A pesar de la percepción entre profesionales de la salud, particularmente oncólogos/as y gastroenterólogos/as, de que esta entidad y sus respectivas tasas de mortalidad han aumentado exponencialmente en nuestro país en los últimos casi 30 años, y de la enorme problemática social que esto representa, no disponemos de datos sobre la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por esta enfermedad en este grupo etario, ni la comparación con las tasas de mortalidad por CCR en mayores, en quienes suceden el 80-85% de los casos, y quienes sí se encuentran dentro de la edad de cribado indicada por las guías internacionales y por nuestro Instituto Nacional del Cáncer (Yonamine & Kirschbaum, 2022).

Por lo tanto, el proyecto actual tiene como propósito lograr poner foco en la problemática mediante el estudio de la evolución en el tiempo de las tasas de mortalidad por esta enfermedad en nuestro país, y al compararla con las tasas de mortalidad por CCR en ≥ 55 años, dimensionar su importancia y reflexionar sobre los recientes cuestionamientos de bajar la edad de inicio de cribado a los 45 años.

1.4.2 Justificación académica

Las guías norteamericanas de cribado del CCR proveían, hasta el año 2017, estudios de cribado a partir de los 50 años para individuos con riesgo promedio para esta enfermedad, es decir, que no presentan antecedentes familiares de primer grado de CCR, ni antecedentes personales de CCR, ni de adenomas colónicos, ni de un síndrome hereditario de CCR, ni de una enfermedad inflamatoria intestinal. El intervalo de edad para aplicar las medidas de cribado en estos individuos era entre los 50 y los 75 años (Levin *et al.*, 2008).

Sin embargo, en 2017 la *Multi-Society Task Force* de Estados Unidos actualizó sus guías de recomendación para el cribado de CCR (Rex *et al.*, 2017), indicando que los individuos afro-americanos debían comenzar el cribado a los 45 años, ya que este grupo étnico presenta mayor incidencia de CCR (20%) y mayor mortalidad por CCR (40%) que cualquier otra etnia (Ashktorab *et al.*, 2016).

La Sociedad Americana de Cáncer avanzó un paso más en este primer cambio. En sus guías actualizadas del año 2018 (Wolf *et al.*, 2018b), esta sociedad recomendó iniciar el cribado de CCR a los 45 años de edad en todos los individuos; es decir, no recortó la disminución de la edad de inicio a los individuos afro-americanos, sino que lo hizo general para todos los individuos con riesgo promedio. Finalmente, en 2021, la *Multi-Society Task Force* de Estados Unidos actualizó sus propias recomendaciones de 2017, y amplió también el inicio de cribado para el CCR a toda la población general a partir de los 45 años, sin considerar la etnia (US Preventive Services Task Force *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2022).

Estos cambios, sin duda los más significativos de las guías americanas de recomendación de prevención del CCR en los últimos 20 años, tienen como objetivo salvar más vidas mediante la identificación del CCR en estadios tempranos, o mediante la resección de adenomas colónicos y por ende la prevención de la aparición del CCR, en individuos entre 45 y 49 años que antes no eran contemplados en las guías de prevención. Fue motivado por el aumento de la incidencia de esta enfermedad en sucesivas cohortes de edad nacidas entre 1950 y 1990, por el respectivo aumento de su mortalidad en individuos menores a 50-55 años (Siegel, Miller, *et al.*, 2017; Siegel *et al.*, 2020; Siegel *et al.*, 2023), y por diversos análisis de modelaje que evidenciaron que iniciar el cribado para CCR a los 45 años representa una estrategia eficaz (Knudsen *et al.*, 2021) (Knudsen *et al.*, 2021). Esta nueva recomendación es una recomendación “calificada”, es decir, está sustentada por clara evidencia de beneficio pero presenta menor certeza sobre el balance entre los beneficios y los riesgos de la medida, o sobre los valores y preferencias de los pacientes (Andrews *et al.*, 2013).

Los métodos de cribado del CCR recomendados para individuos con riesgo promedio con el rango etario de 45-49 años recientemente incorporado en las guías norteamericanas mencionadas son los mismos que para individuos con riesgo promedio >50 años: la videocolonoscopia (VCC) cada 10 años, el estudio de sangre oculta en materia fecal inmunológico (SOMFi) en forma anual, la colonoscopia virtual por tomografía computada

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

cada 5 años, el estudio de SOMFi más ADN fecal cada 3 años, o la sigmoidoscopia flexible cada 5 años. Aunque las guías de la *Multi-Society Task Force* de Estados Unidos priorizan la VCC y el estudio de SOMFi, las guías de la Sociedad Americana del Cáncer no priorizan sobre una u otra prueba sino que hacen hincapié en que el cribado y la adherencia al mismo podrían mejorarse al ofrecer una variedad de pruebas, estimulando a los profesionales de la salud a proporcionar orientación a los pacientes sobre los beneficios, las limitaciones y las potenciales cargas asociadas a cada uno de los estudios disponibles, y a ayudarlos a tomar una decisión y completar la evaluación (Wolf *et al.*, 2018b; US Preventive Services Task Force *et al.*, 2021).

El cambio en la edad de inicio recomendada para el cribado del CCR es un hecho fundamental en la epidemiología de esta enfermedad. Luego de 82 años desde el primer reporte de serie de casos de CCR a edades jóvenes (Bacon & Sealy, 1939), luego de casi 20 años de la primera publicación del aumento de la incidencia de CCR<50 años en una serie temporal (O'Connell *et al.*, 2003), y luego del progresivo interés que esta entidad ha cobrado en el mundo, reflejado por el número de publicaciones médicas sobre el tema y los espacios destinados al mismo en congresos internacionales de Oncología, de Gastroenterología y de síndromes Hereditarios de CCR, se ha decidido, al menos en Estados Unidos, comenzar con el cribado para el CCR a los 45 años.

Recientemente, en 6/2022, el Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana de CCR (PN P y DT CCR) del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina publicó en forma de libro digital una Guía de Práctica Clínica (GPC) titulado: “Las recomendaciones para el tamizaje organizado de CCR en población de riesgo promedio en Argentina” (Yonamine & Kirschbaum, 2022).

La misma fue adaptada de GPC's existentes para la temática bajo el lineamiento de la “Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica” del Ministerio de Salud de la Nación. Los autores abordaron tres ejes sobre el tamizaje organizado de CCR en población riesgo promedio en nuestro país: el intervalo etario a cribar, el método de cribado a utilizar, y el intervalo de implementación en cada individuo.

Con respecto al rango etario a cribar, sugirieron no realizar tamizaje programático de CCR en población de 45-49 años con riesgo promedio (baja calidad de la evidencia, nivel de recomendación condicional en contra de la opción). Esta recomendación fue condicionada

por: “la baja calidad de la evidencia a favor de bajar la edad de inicio del cribado, el incremento adicional de población objetivo bajo esta estrategia, la sobrecarga de la capacidad endoscópica incurriendo en incremento de costos sustanciales, y el probable desvío de recursos de aquellos individuos que obtendrían el beneficio más eficientemente, exacerbando las desigualdades en el acceso”.

Al hablar sobre la baja calidad de la evidencia a favor de bajar la edad de inicio del cribado, los autores se refieren a dos estudios de costo-efectividad realizados con este fin. El primero, sobre el cual se basa la recomendación de la *US Preventive Society Task Force* (USPSTF) demostró que iniciar el tamizaje a los 45 años en comparación con el inicio a los 50 años: previene 1 muerte, evita 3 casos, y se ganan 26 años de vida por cada 1.000 personas testeadas, asumiendo una adherencia perfecta al tamizaje poblacional. Además, esta estrategia adiciona cada año cada 1.000 personas tamizadas: 0,2 (SOMFi) a 2 (VCC) eventos adversos gastrointestinales o cardiovasculares, 186 VCC con una estrategia con SOMFi anual, 784 VCC con una estrategia con VCC cada 10 años, y 179 VCC con una estrategia con RSC cada 5 años (Knudsen *et al.*, 2021).

El segundo estudio de costo-efectividad en referencia realizó un análisis mediante un modelo de Markov, confirmando los beneficios en incidencia y mortalidad de esta estrategia. Sin embargo, detectó un mayor beneficio a un menor costo si la estrategia ampliaba la cobertura del tamizaje de CCR entre los individuos de 50 a 75 años que aún no habían sido tamizados, o adjudicando VCC's de calidad a aquellos individuos con estudio de SOMFi positivos, en comparación con la estrategia de comenzar el tamizaje en individuos de riesgo promedio a partir de los 45^a. Incluso observaron un mayor beneficio si las VCC's pudieran ser dirigidas hacia individuos con riesgo incrementado (detectados por modelos de predicción de riesgo o biomarcadores) en lugar de indicarlos a todos los individuos desde los 45 años.

Así, concluyeron que mejorar la participación de los individuos de riesgo promedio en el tamizaje de CCR entre 50 a 75 años a un 80%, podría evitar tres veces la cantidad de muertes por CCR y ahorrar 1/3 los costos incrementales en comparación con bajar la edad de cribado a 45 años (Ladabaum *et al.*, 2019).

Los autores del documento del INC concluyeron entonces que debido a la ausencia de información empírica de calidad en el balance de beneficios y riesgos, con un posible

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

incremento del riesgo de dispersión de recursos, de la inequidad, y de la saturación del sistema, sostener desde el PN P y DT CCR por el momento iniciar el tamizaje de CCR en población de riesgo promedio a los 50 años. Y agregaron que “será fundamental poder ampliar los conocimientos sobre las características epidemiológicas locales, entre otros, para sostener o revisar esta recomendación en el futuro” (Yonamine & Kirschbaum, 2022).

Las estadísticas precisas sobre la ocurrencia y el resultado del cáncer son esenciales, tanto para fines de investigación como para la planificación y la evaluación de programas para el control del cáncer. Supongamos que debemos proponer una legislación destinada a prevenir daños, internaciones y muertes por una enfermedad o por un problema de salud. ¿Cómo podríamos presentar evidencia que sustente esta iniciativa? Un primer paso sería medir la frecuencia de muertes por esta enfermedad o problema de salud en la población; estos datos por lo común están disponibles y se utilizan ampliamente para describir la salud de las poblaciones. Conocerlos, y además evaluar su evolución en el tiempo, ayuda a planificar acciones de prevención y de promoción de la salud, a evaluar programas de salud, y a definir acciones o estrategias (Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 2017).

Por lo tanto, evaluar la tendencia temporal entre 1997-2020 de las tasas de mortalidad por CCR en nuestro país, luego analizar la tendencia en individuos adultos mayores a 20 años, luego comparar las tasas de mortalidad por CCR entre individuos ≥ 55 años vs. 20-54 años, y por último analizar específicamente las tendencias de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años por sexo, grupos de edad, y localización, en nuestro país en el cual se comenzó hace pocos años desde el INC a implementar el PN P y DT CCR, quien a su vez recientemente recomendó no bajar la edad de inicio de cribado a los 45 años, podría aportar una valiosa información para continuar reflexionando sobre la necesidad, o no, de adherirnos al reciente cambio de Estados Unidos.

1.4.3 Justificación personal

Luego de recibirme de médica en la Universidad de Buenos Aires (UBA) en el año 2001, realicé la Residencia en Clínica Médica con Orientación Gastroenterológica en el Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo” (HBU) del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, y me recibí de especialista en Gastroenterología en diciembre de 2006.

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Durante mi residencia me impactó un paciente de 18 años con cáncer de recto, a quien seguí desde su internación y su diagnóstico, hasta su fallecimiento por recurrencia de la enfermedad un año más tarde. Este interés y estudio sobre el tema, con una posterior presentación en el Ateneo Hospitalario del “caso clínico”, junto al azar (y no), derivó en una propuesta desde la Sección Oncología del hospital de recuperar el consultorio de asesoramiento heredo-familiar para individuos jóvenes con CCR, que se había iniciado un tiempo atrás sin mucho crecimiento. Llevé a cabo esa tarea semanalmente durante mi año de Jefatura de Residentes (junio 2007-mayo 2008) con un entusiasmo cada vez mayor, y al finalizar la jefatura, obtuve una beca de la Fundación “Bunge y Born” para realizar una estancia formativa en la “Clínica de Alto Riesgo (CAR) de CCR” del Hospital Universitario “*Clinic i Provincial*” de Barcelona, España.

El fin de la jefatura coincidió con mi vuelta de Barcelona, y con una idea, un proyecto, un sueño: crear una CAR de CCR en el HBU para evaluar y aconsejar a los/las tantos/as jóvenes con CCR y a sus familias atendidos/as en Oncología. Ese proyecto fue concretado gracias a dos becas de Posgrado (tipo I y luego tipo II) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) para realizar una tesis doctoral. El plan de tesis consistía en analizar una cohorte de 100 individuos con CCR<50 años, sin historia familiar de cáncer, con el objetivo principal de determinar qué porcentaje de ellos padecía síndrome de Lynch (SL) subyacente. El SL es el síndrome hereditario de CCR más frecuente, con una edad promedio al diagnóstico de 40 años, que no presenta un fenotipo identificable por endoscopia, y que por ende es muy difícil de diagnosticar clínicamente (Curtius, Gupta, & Boland, 2022), pero cuya identificación permite medidas de vigilancia y terapéuticas en los pacientes y en sus familiares que disminuyen la incidencia y la mortalidad por CCR en un 60% (Järvinen *et al.*, 2000) (De Jong *et al.*, 2006).

Me doctoré en la Facultad de Medicina de la UBA el 31/3/2014 con un hermoso trabajo multi-institucional (nuestro hospital, la Universidad de Baylor de Estados Unidos, y el Hospital Clinic de Barcelona) sobre esta cohorte, que dio lugar a tres publicaciones en revistas internacionales (Antelo *et al.*, 2012) (Antelo *et al.*, 2015) (Antelo *et al.*, 2019). Pero, además, las becas del CONICET me permitieron tener el sustento económico para asistir diariamente al hospital de modo “tiempo completo” y crear la CAR de CCR en la Sección Oncología. Así, con el tiempo y con mucho esfuerzo y entusiasmo de un gran equipo de

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

trabajo, pudimos implementar en nuestro hospital las técnicas moleculares para diagnosticar el SL como prestación a los pacientes atendidos en nuestra sección, convirtiéndonos en el primer y único centro en nuestro país que realiza dichas técnicas en forma gratuita.

Tuve la suerte de obtener una Beca Post-Doctoral del CONICET, que me permitió continuar mi trabajo con este grupo de jóvenes, extendiendo el campo de estudio a otros síndromes de predisposición hereditaria a CCR, al CCR esporádico (no asociado a síndromes genéticos) en jóvenes, y a otros síndromes heredo-familiares de cáncer digestivo como cáncer de estómago y cáncer de páncreas. La beca finalizó en diciembre de 2017, y fue en ese momento que ingresé como Docente-Investigadora al Instituto de Salud Colectiva (ISCo) de la Universidad Nacional de Lanús (UNLa), en el contexto del Programa de Incorporación de Docentes Investigadores a las Universidades Nacionales (PRIDIUN), un programa del Ministerio de Ciencia y Tecnología creado para insertar a universidades nacionales investigadores que no formaríamos parte la Carrera del Investigador del CONICET en el contexto de un recorte presupuestario para Ciencia y Tecnología del año 2017.

Luego de un año y medio del PRIDIUN, obtuve en 7/2018 un cargo de médica de planta del HBU, y repartí desde entonces mi tiempo entre la asistencia de afecciones gastroenterológicas y los síndromes heredo-familiares de cáncer digestivo. Sin embargo, no era lo que quería... por lo que me presenté una vez más, en la convocatoria de 7/2020, al concurso del CONICET para Carrera del Investigador. Finalmente, luego de 2 años de espera, el 1/8/2022 obtuve mi nombramiento como Investigadora del CONICET, categoría Asistente, con lugar de trabajo en el ISCo de la UNLa. Así, actualmente, mi campo de trabajo en la práctica médica y en la investigación es el cáncer digestivo a edades jóvenes, que incluye tanto a aquellos individuos con síndromes hereditarios subyacentes como a aquellos con cáncer esporádico. Estos últimos representan la mayoría de los casos, en nuestra población y en la de otros países, y existe evidencia sobre un aumento de su incidencia y de su mortalidad. Dentro de los casos de cáncer digestivo en jóvenes, el 92% ocurre en el colon y el recto.

Analizar cuál fue la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes (cáncer prevenible en etapas pre-malignas, curable en etapas tempranas, y mortal en estadios avanzados), y comparar la carga que esta enfermedad genera con respecto a la misma en individuos mayores a 55 años en quienes sí debemos realizar cribado, en nuestro país durante

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

los últimos casi 25 años, para tener un estudio epidemiológico en Argentina sobre este tema, no solo representa mi proyecto de tesis para obtener un título de Magíster, sino un hito personal y profesional en el camino que recorro con entusiasmo y amor hace más de quince años.

1.5 Estado del Arte

Para ordenar su lectura, el “Estado del arte” de la tesis está compuesto por los siguientes apartados:

1. Generalidades del cáncer colorrectal
2. Epidemiología global del cáncer colorrectal
3. Incidencia de cáncer colorrectal en individuos jóvenes en otros países
4. Mortalidad por cáncer colorrectal en individuos jóvenes en otros países
5. Mortalidad por tumores malignos en Argentina
6. Mortalidad por CCR en Argentina
7. Mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina

1.5.1 Generalidades del cáncer colorrectal

El CCR tiene un papel primordial en la salud pública, y ha sido centro de la investigación clínica y básica durante los últimos 25 años. Hoy en día se sabe más de la biología y de las características clínicas de este tumor que de cualquier otra neoplasia del tubo digestivo, y posiblemente, que de cualquier otro tumor del género humano (Bray *et al.*, 2018).

La mayoría de los casos de CCR son esporádicos; el 85-90% de los mismos ocurre en personas mayores de 50 años con un riesgo acumulado de toda la vida de padecer esta enfermedad del 5-6%. El mayor factor de riesgo es la edad; otros factores incluyen el sexo masculino, la dieta rica en grasas y carnes rojas cocidas a temperaturas altas, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo, el alcohol, y la historia personal de pólipos adenomatosos (Johnson *et al.*, 2013).

Por otro lado, el 25% de los casos de CCR ocurre en individuos jóvenes y/o con antecedentes familiares de CCR. La mayoría de estos casos (15-20% del total) se denominan genéricamente “CCR familiar”, y constituyen una entidad diferenciada de los tumores

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

esporádicos; se presentan con uno o más familiares de primer o segundo grado afectados, o a edades jóvenes, pero sin un síndrome genético claro ni mutaciones germinales (heredables) identificadas hasta el momento (Roos *et al.*, 2019).

El restante 5% de individuos con CCR ocurre en el contexto de enfermedades hereditarias, siendo las 3 más frecuentes el síndrome de Lynch (2-4%), la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF - 1%), y las mutaciones bialélicas del gen MUTYH (<1%), con una edad promedio al diagnóstico del CCR de 40 años. Las primeras dos presentan un patrón de herencia autosómica dominante, y la tercera un patrón de herencia recesiva. La identificación de los individuos con CCR hereditario es fundamental, ya que presentan un riesgo acumulado de desarrollar CCR del 70 al 100% a lo largo de su vida (Valle *et al.*, 2019). Las enfermedades inflamatorias intestinales (Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn) constituyen el último grupo de riesgo para CCR, y representan el 1% de todos los casos (Dulai, Sandborn, & Gupta, 2016).

La mayoría de los CCR son adenocarcinomas (>95%), y representan una transformación maligna de un adenoma preexistente. Generalmente esto ocurre en el contexto de lesiones polipoideas; sin embargo, los cambios adenomatosos también pueden ocurrir, aunque con menor frecuencia, sobre mucosa plana, con una aceleración de la carcinogénesis. Existen otros tumores colorrectales, como los linfomas, los tumores carcinoides, los sarcomas, el carcinoma de células escamosas, y el carcinoma adenoescamoso; son muy infrecuentes (<5% de los casos) y deben ser tenidos en cuenta como diagnósticos diferenciales en casos especiales (Kim *et al.*, 2020).

La sobrevida de esta enfermedad depende fundamentalmente del estadio tumoral al momento del diagnóstico. Así, de acuerdo a la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años en el estadio I, II, III y IV es respectivamente del 95-100%, 70-85%, 40-60% y 5-15%. Debido a que más de la mitad de estos tumores se diagnostican en estadios avanzados (estadio I: 14%, II: 28%, III: 21% y IV: 37%), la sobrevida global a 5 años del CCR es del 50-65% (Siegel *et al.*, 2020).

Por último, la secuencia adenoma-carcinoma es la base fundamental del CCR, e implica la transformación de mucosa colónica normal en lesiones adenomatosas (adenomas con displasia de bajo grado, y luego adenomas con displasia de alto grado), y finalmente, en cáncer con capacidad de diseminación metastásica (Levine & Ahnen, 2006). Esta secuencia

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

lleva desde años hasta varias décadas, y se desarrolla a través de dos vías alternativas clásicas denominadas inestabilidad cromosómica (INC) e inestabilidad microsatelital (IMS), que desestabilizan el genoma y actúan como un pre-requisito de la carcinogénesis (Currais, Rosa, & Claro, 2022).

1.5.2 Epidemiología global del cáncer colorrectal

El CCR es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en el mundo, y por lo tanto representa un importante problema de salud pública. Considerando hombres y mujeres, ocupa en la mayoría de los países el tercer lugar en incidencia (10% de todos los cánceres), luego de cáncer de mama y de pulmón, y el segundo lugar en mortalidad por cáncer (9,2%), detrás del cáncer de pulmón, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1,4:1). Se estimaron para el año 2021 1.148.515 nuevos casos de CCR y 576.858 muertes por esta enfermedad. Además, se hipotetiza que la carga global de esta enfermedad aumente aún más debido al envejecimiento de la población y al crecimiento de la misma (Sung *et al.*, 2021).

Según las estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), las tasas de incidencia del CCR tienen grandes variaciones en todo el mundo, sucediendo el 60% de los casos en regiones desarrolladas (Ferlay *et al.*, 2019). Estas diferencias geográficas suelen ser atribuibles a diferentes estilos de vida y exposiciones medioambientales, como la dieta poco saludable, la obesidad y el tabaquismo, que se imponen sobre un fondo de susceptibilidad determinada genéticamente (Moss & Nalankilli, 2017).

Las tasas de incidencia del CCR estandarizadas por edad más altas se observan en Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Europa (>26,8 cada 100.000 habitantes), las tasas más bajas en África (<6,2 cada 100.000 habitantes), y las tasas intermedias en Estados Unidos y América Latina (6,2-26,8 cada 100.00 habitantes) (Bray, 2018). Argentina presenta tasas de incidencia de CCR relativamente altas: 31 cada 100.000 habitantes en hombres y 20,6 cada 100.00 habitantes en mujeres, estimándose según la IARC 15.605 nuevos casos de CCR en el año 2020 (IARC, 2020; Siver-Ca INC, 2021a).

Con respecto a la mortalidad mundial por CCR, las tasas estandarizadas por edad más altas se observan en Argentina, Uruguay, Rusia, Europa del Este y Nueva Zelanda (>11,1 cada 100.000 habitantes), las tasas más bajas en África y sur de Asia (<4,5 cada 100.000

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

habitantes), y las tasas intermedias en Estados Unidos, Canadá, Australia, Europa del Oeste, Latino y Centro América (4,5-11,1 cada 100.00 habitantes) (Bray *et al.*, 2018). Argentina presenta tasas de mortalidad de CCR altas: 17 cada 100.000 habitantes en hombres y 14 cada 100.00 habitantes en mujeres, estimándose según la Dirección de Estadística e Información en Salud (DEIS) 7.502 muertes por CCR en el año 2019 (Siver-Ca INC, 2022).

1.5.3 Incidencia de cáncer colorrectal en individuos jóvenes en el mundo

La incidencia del CCR en adultos jóvenes de entre 20-39 años ha aumentado desde mediados de los años '80 y en aquellos jóvenes de entre 40-54 años desde mediados de los años '90 en varios países, aunque Estados Unidos es el que presenta mayor número de publicaciones al respecto, con un aumento de las tasas de incidencia del CCR en adultos <50 años del 1,9% anual (O'Connell *et al.*, 2003; Siegel, Jemal, & Ward, 2009; Meyer *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2011; Austin *et al.*, 2014; Tawadros *et al.*, 2015; Siegel, Fedewa, *et al.*, 2017; Kasi *et al.*, 2019; Siegel *et al.*, 2020; Siegel *et al.*, 2023). Así, el porcentaje de CCR en <50 años pasó de ser en 1995 del 11% de toda la población con CCR al 20% en 2019; al analizar específicamente la incidencia de cáncer de recto, este viraje fue aún mayor: del 15 al 28% en el período analizado (Siegel *et al.*, 2023).

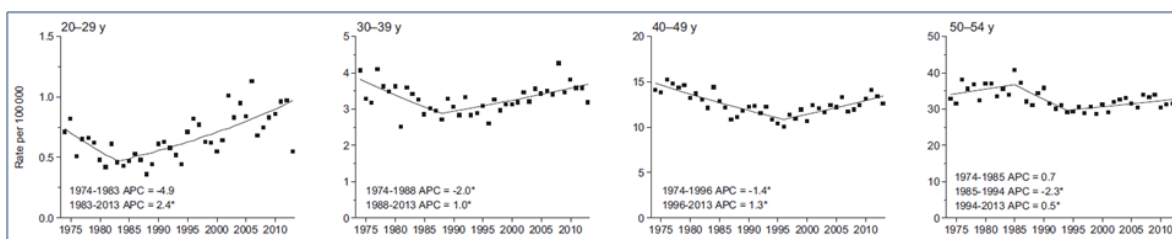
En la serie temporal más extensa de Estados Unidos, Siegel *et al* analizaron la tendencia de la incidencia del CCR por grupos de edad (20–29, 30–39, 40–49, 50–54, 55–59... 80–84, ≥85 años) y por cohorte de nacimiento, desde 1974 hasta 2013 (Siegel, Fedewa, *et al.* 2017). Considerando únicamente los casos de CCR en individuos <54 años, los autores evidenciaron que las tasas de incidencia del cáncer de colon aumentaron anualmente del 1% al 2,4% desde 1985 en adultos entre 20-39 años, y del 0,5% al 1,3% desde 1990 en adultos entre 40-54 años. Con respecto al cáncer de recto, evidenciaron un aumento de las tasas de incidencia más prolongado y más rápido: 3,2% anual desde 1974, con una duplicación de la proporción de este tumor en <55 años en este período (de 14,6% a 29,2%).

Por otro lado, al analizar el riesgo relativo específico de edad por cohorte de nacimiento, evidenciaron un aumento continuo desde 1990: los individuos nacidos a partir de 1990 presentaron el doble de riesgo de padecer cáncer de colon y el cuádruple de riesgo de padecer cáncer de recto en comparación con aquellos nacidos alrededor de 1950. Así, los autores concluyeron que el riesgo de CCR específico por edad de las cohortes de nacimiento

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

contemporáneas ha vuelto al nivel de aquellos nacidos alrededor del año 1890, y subrayaron la necesidad tanto de investigar la etiología y las causas de esta tendencia, como la necesidad de alertar a la comunidad médica y a la población general, ya que casi un tercio de los casos de cáncer de recto ocurren en la actualidad en individuos <54 años (los datos se resumen en las Figuras 1, 2 y 3).

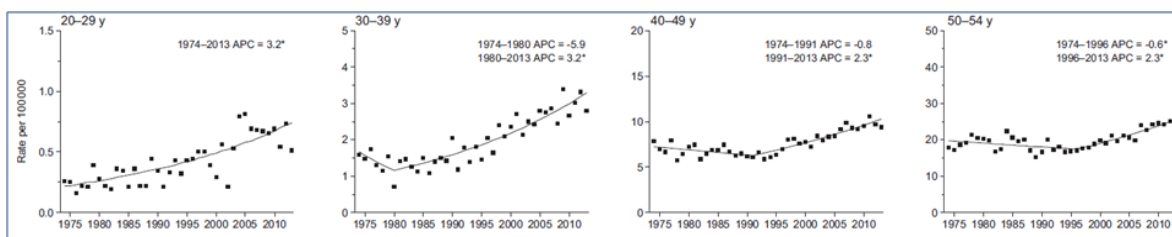
Figura 1. Cambio anual porcentual (CAP) en las tasas de incidencia de cáncer de colon específicas por edad en Estados Unidos, 1974-2013.



Fuente: (Siegel, Fedewa, *et al.*, 2017).

* indica que el CAP es estadísticamente significativo ($P < .05$).

Figura 2. Cambio anual porcentual (CAP) en las tasas de incidencia de cáncer de recto específicas por edad en Estados Unidos, 1974-2013.

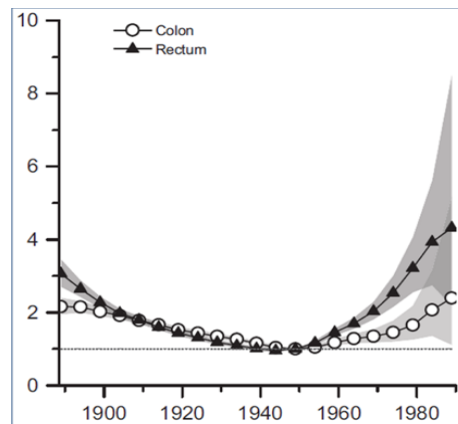


Fuente: (Siegel, Fedewa, *et al.*, 2017).

* indica que el CAP es estadísticamente significativo ($P < .05$).

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Figura 3. Tasas de incidencia por cohortes de nacimiento para cáncer de colon y cáncer de recto (cohorte de referencia: 1949)



Fuente: (Siegel, Fedewa, *et al.*, 2017). Eje horizontal “x”: cohorte de nacimiento; eje vertical “y”: tasa de incidencia; bandas sombreadas: intervalos de confianza del 95%.

Existen otros 5 reportes fuera de los Estados Unidos que también evidenciaron un aumento de la incidencia del CCR en adultos jóvenes:

- Australia (Young *et al.*, 2015): un estudio sobre la tendencia de la incidencia del CCR en individuos entre 20-59 años durante 1990-2010 evidenció un aumento del 85–100% en individuos entre 20-29 años, y del 35% en individuos entre 30-39 años.
- Canadá (Brenner *et al.*, 2017): un estudio sobre la tendencia de la incidencia del CCR en individuos entre 15-49 años durante 1969-2010 evidenció un aumento anual del 6,7% entre 1997-2010 (15-29 años), del 2,4% entre 1996-2010 (30-39 años), y del 0,8% entre 1997-2010 (40-49 años).
- Nueva Zelanda (Gandhi *et al.*, 2017): un estudio sobre la tendencia de la incidencia del CCR en individuos <50 años durante 1995-2012 evidenció un aumento del 15% por década.
- Europa (Vuik *et al.*, 2019): un estudio sobre la tendencia de la incidencia del CCR en individuos <50 años durante 1990-2016 en 20 países europeos evidenció:
 - un aumento anual del 7,9% durante 2004-2016 en individuos entre 20-29 años y del 3,4% en individuos entre 30-39 años en Bélgica, Alemania, Países Bajos, Reino Unido, Noruega, Suecia, Finlandia, Irlanda, Francia, Dinamarca, República Checa y Polonia

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

- un aumento anual del 1,6% durante 2004-2016 en individuos entre 40-49 años en Reino Unido, Groenlandia, Suecia, Eslovenia, Alemania, Finlandia, Dinamarca y Países Bajos
- Cinco continentes (Siegel *et al.*, 2019): un estudio sobre la tendencia de la incidencia del CCR en individuos <50 años vs. >50 años en 36 países de los cinco continentes durante 1980-2015 evidenció:
 - una incidencia del CCR<50 años estable en 14 países,
 - una disminución de la incidencia del CCR<50 años en Italia, Lituania y Austria,
 - un aumento de la incidencia del CCR confinado a individuos <50 años en 9 países: Australia, Canadá, Dinamarca, Alemania Nueva Zelanda, Eslovenia, Suecia, Reino Unido y EEUU
- China (Shao *et al.*, 2023): un estudio sobre la tendencia temporal de las tasas de incidencia de CCR en China durante 1990-2019 en individuos <50 años y >50 años evidenciaron un aumento del 3,06% anual durante este período.

1.5.4 Mortalidad por cáncer colorrectal en individuos jóvenes en el mundo

A pesar de estos alarmantes datos, y de la predicción de un aumento de esta enfermedad en este grupo etario para el año 2030 del 90% para cáncer de colon y del 124% para cáncer de recto en Estados Unidos (Bailey *et al.*, 2015), la evolución en el tiempo de la carga que esta enfermedad genera a través del estudio de la tendencia temporal de sus tasas de mortalidad no ha sido profundamente explorada.

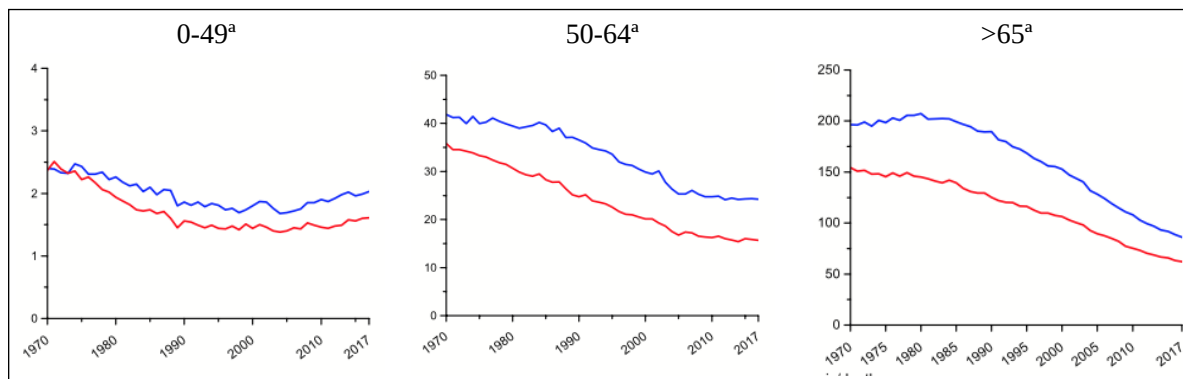
Aunque en el trabajo de Viuk *et al* sobre 20 países europeos se observó un aumento global del 1,1% anual de la mortalidad por CCR en individuos entre 40-49 años entre 2009-2016 (Vuik *et al.*, 2019), y en algunos países se evidenció un aumento global de la mortalidad por CCR, como en Italia (Cassetti *et al.*, 2007), en España (López-Abente *et al.*, 2010), y en Brasil (Dutra, Parreira, & Guimarães, 2018), ninguno de estos reportes analiza específicamente la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en individuos jóvenes, excepto China y Estados Unidos.

El trabajo de Shao *et al* analizó la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos <50 años y >50 años durante 1990-2019 en China, y observaron una

aumento anual del 1,26%, con un viraje de la tasas de 2,17 muertes a 3,14 muertes cada 100.000 habitantes en ese período (Shao *et al.*, 2023).

Por otro lado, la Sociedad Americana del Cáncer confecciona cada 3 años una actualización de las tasas y de las tendencias de la incidencia, la sobrevida, y la mortalidad por CCR. En su último informe de 2023, Siegel *et al* analizaron la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR durante 1970-2017; en 2020 ocurrieron 53.200 muertes y el 7% de las mismas ocurrieron en individuos <50 años. Evidenciaron una disminución de las tasas de mortalidad por CCR del 3% y del 0,6% anual en individuos >65 años y entre 50-64 años, respectivamente. En individuos <50 años, en cambio, observaron un aumento de las tasas de mortalidad por CCR del 1,3% anual de durante el período analizado (figura 4) (Siegel *et al.*, 2023).

Figura 4. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR, por edad y sexo, Estados Unidos, 1970-2017



Fuente: (Siegel *et al.*, 2023). Eje horizontal “x”: año de muerte; eje vertical “y”: tasa de mortalidad cada 100.000 habitantes; línea roja: mujeres; línea azul: hombres.

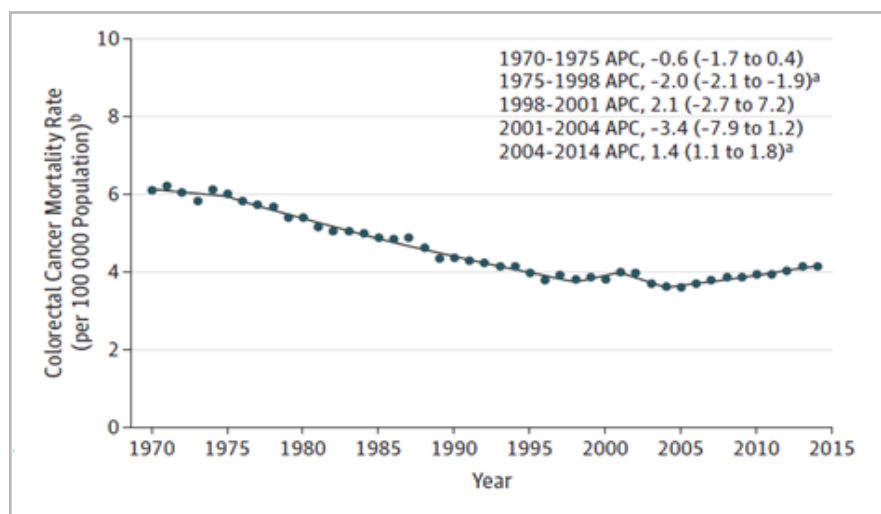
En 2017, la misma autora, la epidemióloga norteamericana Rebecca Siegel, publicó una “carta de investigación” que analizó específicamente la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en adultos entre 20-54 años, en Estados Unidos, durante 1970-2014 (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). Analizaron las tasas de mortalidad por CCR cada 100.000 habitantes (ajustando la edad a la población estándar americana del año 2000), obteniendo los datos del SEER, que a su vez recibe los datos de mortalidad de los certificados de defunción de los 50 estados norteamericanos. Para este análisis utilizó los códigos 153, 154

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

y 159 del Código Internacional de Enfermedades (CIE) 9ª revisión, y los códigos C18-C20 y C26 del CIE 10ª revisión.

La autora identificó 242.637 muertes por CCR en individuos entre 20-54 años durante 1970-2014, con un promedio de edad de 49 años (rango intercuartil: 44-52). En el análisis de la tendencia temporal, evidenció una disminución de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes de 6,3 en 1970 a 3,9 en 2004 (cada 100.000 habitantes), y luego un aumento del 1,0% anual (IC 95% 0,7-1,4%) hasta llegar a 4,3 cada 100.000 habitantes en 2014 (figura 6).

Figura 5. Cambio anual porcentual en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en individuos entre 20-54 años de edad en Estados Unidos, 1970-2014.



Fuente: (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). Eje horizontal “x”: año de muerte; eje vertical “y”: tasa de mortalidad por CCR cada 100.000 habitantes.

Por último, al subdividir el análisis por etnias (blancos vs. negros vs. otras razas) y por rangos etarios (20-29 vs. 30-39 vs. 40-49 vs. 50-54 años), este aumento fue más pronunciado en:

- individuos blancos entre 30-39 años, quienes presentaron un aumento anual de las tasas de mortalidad por CCR del 1,6% entre 1995-2014 cada 100.000 habitantes (IC 95% 1,2-2,1%)
- individuos blancos entre 40-49 años, quienes presentaron un aumento anual de las tasas de mortalidad por CCR del 1,9% entre 1995-2014 cada 100.000 habitantes (IC 95% 1,2-2,5%)

1.5.5 Mortalidad por tumores malignos en Argentina

En Argentina el cáncer representa la segunda causa de muerte de la población general, luego de las enfermedades cardiovasculares, y previo a las enfermedades del sistema respiratorio, falleciendo por cáncer en 2009, 2016, 2019 y 2020 respectivamente: 57.900, 62.246, 61.898, y 59.192 personas (Siver-Ca INC, 2021b). Al comparar la mortalidad proporcional por tumores malignos (sin discriminar por sexo) durante los últimos 10 años en nuestro país, se observa una leve disminución de la misma durante este período: 20,7% del total de las muertes en 2009, 18 % en 2016 (Ballesteros & Abriata, 2018), 19% en 2019 (Siver-Ca INC, 2021b), y 16,8% en 2020 (Siver-Ca INC, 2022).

Sin embargo, al analizar las principales causas de defunción de nuestra población durante 2020 por grupos de edad (sin discriminar por sexo), los tumores malignos constituyeron la primera causa de muerte entre los 35 y los 74 años (35-44 años: 23%, 45-54 años: 24,7%, 55-64 años: 25,8%, 65-74 años: 22,1%), casi igualó a la primera causa de muerte en individuos entre 25-34 años (accidentes: 15,1% vs. tumores malignos: 14,8%), y quedó en tercer lugar en individuos entre 75-84 años (enfermedades del corazón: 21,5%, Covid-19: 15,9%, tumores malignos: 15,6%) (Ministerio de Salud Argentina, 2022).

Según los datos reportados por Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca) del INC en base a los registros de mortalidad de la DEIS, de las 61.898 muertes por cáncer ocurridas en Argentina durante el 2019, 31.676 fueron en hombres (51,18%) y 30.222 en mujeres (48,82%) (Siver-Ca INC, 2021b).

Los principales tumores malignos responsables de la mortalidad en hombres fueron pulmón (5.981 casos; 18,8% del total), colorrectal (3.945 casos; 12,4% del total), y próstata (3.722 casos; 11,7% del total). En mujeres, la principal causa de muerte por cáncer fue cáncer de mama (5.894 casos; 19,5% del total), seguido por el CCR (3.557 casos; 11,7% del total), y luego por cáncer de pulmón (3.277 casos; 10,8% del total).

Si se consideran ambos sexos, el CCR representó en Argentina durante el 2019 la segunda causa de muerte por cáncer (7.502 muertes, 12,12% del total de muertes por cáncer), luego del cáncer de pulmón (14,96%) y seguido por el cáncer de mama (9,64%) (Siver-Ca INC, 2021b) (Tabla 1).

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Tabla 1. Distribución absoluta y relativa de defunciones por cáncer en varones, mujeres, y ambos sexos. Argentina, 2019.

SITIO	VARONES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	Nº de muertes	%	Nº de muertes	%	Nº de muertes	%
Pulmón	5.981	18,88	3.277	10,85	9.258	14,96
Colon - Recto	3.945	12,45	3.557	11,78	7.502	12,12
Mama	71	0,22	5.894	19,51	5.965	9,64
Páncreas	2.152	6,79	2.303	7,62	4.455	7,20
Próstata	3.722	11,75	0	0,00	3.722	6,01
Estómago	1.871	5,91	1.015	3,36	2.886	4,66
Cervicouterino	0	0,00	2.218	7,34	2.218	3,58
Riñón, otros urinarios	1.458	4,60	684	2,26	2.142	3,46
Hígado	1.121	3,54	799	2,65	1.920	3,10
Leucemias	1.012	3,19	822	2,72	1.834	2,96
Esófago	1.159	3,66	542	1,79	1.701	2,75
Encéfalo, otros SNC	808	2,55	643	2,13	1.451	2,34
Vejiga	1.047	3,31	338	1,12	1.385	2,24
Linfoma no Hodgkin	769	2,43	588	1,95	1.357	2,19
Vesícula, C. extrahepático	541	1,71	743	2,46	1.284	2,07
Ovario	0	0,00	1.226	4,06	1.226	1,98
Útero cuerpo	0	0,00	817	2,70	817	1,32
Laringe	623	1,97	107	0,35	730	1,18
Mieloma	349	1,10	316	1,05	665	1,07
Tejidos blandos	289	0,91	282	0,93	571	0,92
Piel, Melanoma	283	0,89	194	0,64	477	0,77
Cabeza y cuello	337	1,06	139	0,46	476	0,77
Hueso	217	0,69	153	0,51	370	0,60
Total	31.676	100	30.222	100	61.898	100

Fuente: (Siver-Ca INC, 2021b)

En el mismo reporte del SIVER-Ca, se observa que al agrupar las defunciones por grandes capítulos de mortalidad según regiones geográficas de nuestro país en 2019, la mortalidad proporcional por tumores malignos es variable. La región Sur (Río Negro, Santa Cruz, Chubut, Neuquén y Tierra de Fuego) tiene la mayor mortalidad proporcional por cáncer (24,43%), a diferencia de la región Noroeste (NOA: Catamarca, Jujuy, La Rioja, Salta, Santiago del Estero y Tucumán), que presenta las cifras más bajas (16,65%).

Las regiones Cuyo (La Rioja, Mendoza, San Juan y San Luis), Nordeste (NEA: Formosa, Chaco, Corrientes y Misiones) y Centro (Córdoba, Entre Ríos, Santa Fe, Buenos Aires y CABA) y presentan las cifras intermedias: 19,6%, 19,33% y 18,93%, respectivamente (Tabla 2).

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Tabla 2. Importancia relativa de las defunciones registradas en Argentina y en sus regiones geográficas agrupadas por grandes capítulos de mortalidad. Argentina, 2019

CAPÍTULOS	PAÍS	%	REG. CENTRO	REG. CUYO	REG. NEA	REG. NOA	REG. SUR
Enfermedades del sistema circulatorio	97.264	28,46	30,60	28,73	24,31	20,20	20,39
Tumores	64.997	19,02	18,93	19,60	19,33	16,65	24,43
Enfermedades del sistema respiratorio	61.979	18,14	19,10	14,05	16,29	17,95	13,93
Síntomas, signos y hallazgos anormales no clasificados en otra parte	23.251	6,80	6,45	4,49	8,75	8,99	7,83
Causas externas de morbilidad y mortalidad	18.279	5,35	4,51	6,21	7,51	7,43	7,36
Enfermedades del sistema digestivo	15.675	4,59	4,07	6,16	4,94	6,01	6,32
Enfermedades infecciosas y parasitarias	14.558	4,26	4,30	2,50	3,52	6,39	3,17
Enfermedades del sistema genitourinario	13.933	4,08	4,20	3,98	2,90	4,23	4,09
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	12.752	3,73	3,05	5,00	5,58	5,58	5,08
Enfermedades del sistema nervioso	5.110	1,50	1,30	2,16	1,52	1,69	2,97
Otros	13.930	4,08	3,48	7,12	5,35	4,87	4,44
Total	341.728	100	239.407	25.128	26.791	32.893	16.176

Fuente: (Siver-Ca INC, 2021b)

1.5.6 Mortalidad por CCR en Argentina

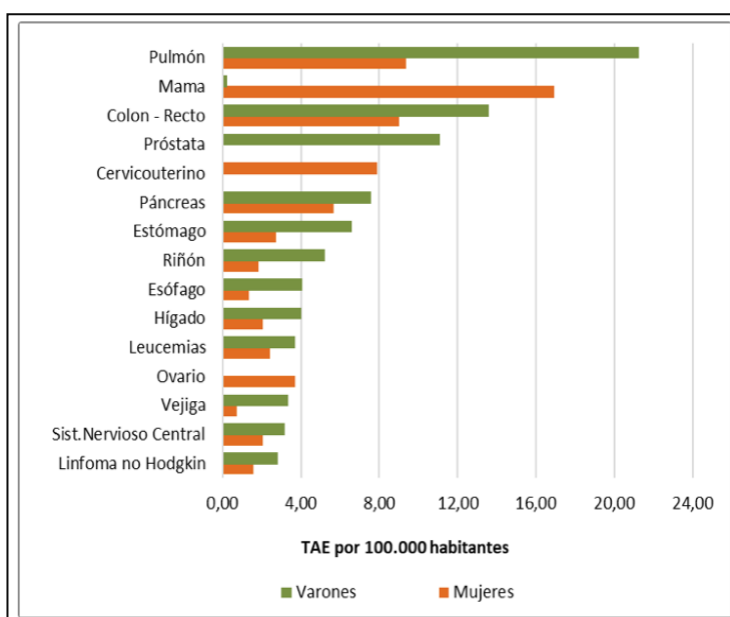
Las tasas brutas de mortalidad por cáncer (TBM) expresan el riesgo real de morir por esta enfermedad, mientras que las tasas estandarizadas o ajustadas por edad (TAE) permiten efectuar comparaciones entre jurisdicciones y con la misma población en diferentes períodos temporales. Asimismo, al momento de realizar estas comparaciones se debe tener en cuenta la calidad de los datos y considerar que Argentina presenta datos de mortalidad de buena calidad (por ej., en 2016, en solamente el 6% de las defunciones la causa básica de mortalidad fue mal definida o desconocida, variando esta proporción entre las jurisdicciones) (Ballesteros & Abriata, 2018).

En este sentido, la Figura 6 resume las tasas de mortalidad por cáncer en varones y en mujeres según principales sitios tumorales ajustadas por edad cada 100.00 habitantes en Argentina durante 2019. En esta se puede observar que el CCR representó la segunda causa de muerte por cáncer en varones, con 14 casos cada 100.000 habitantes, y la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres, con 9 casos cada 100.000 habitantes (Siver-Ca INC 2021b). Es interesante comparar estas tasas con las tasas de incidencia de CCR en varones y mujeres

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

ajustadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes estimadas por la IARC para Argentina en 2020. Se estimaron 31 casos de CCR cada 100.000 habitantes en varones y 20,6 casos de CCR cada 100.000 habitantes en mujeres, infiriendo en cada sexo una mortalidad aproximada por CCR del 50% en relación a la incidencia (Siver-Ca INC, 2021b).

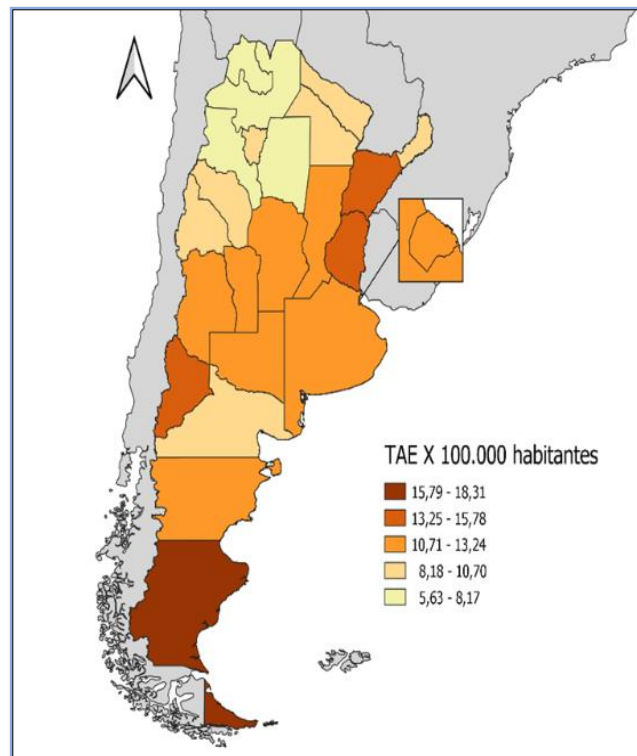
Figura 6. Tasas de mortalidad por cáncer en varones y en mujeres según principales sitios tumorales, ajustadas por edad, cada 100.00 habitantes. Argentina, 2019



Fuente: (Siver-Ca INC, 2021b)

Al analizar las tasas de mortalidad por CCR (ajustadas por edad en ambos sexos) según las jurisdicciones en Argentina 2019, vemos claras diferencias entre estas: las tasas más altas se observaron en Santa Cruz y Tierra del Fuego (de la Región Sur, con tasas >15 muertes cada 100.000 habitantes), las tasas intermedias en la Región Centro y Cuyo (10-13 muertes cada 100.000 habitantes), y las tasas más bajas en la Región NOA (5-8 muertes cada 100.000 habitantes), de alguna manera reflejando las tasas de muerte por CCR lo observado en la mortalidad proporcional por tumores malignos según áreas geográficas del país (Siver-Ca INC, 2021b) (Figura 7).

Figura 7. Mortalidad por CCR según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad para ambos sexos, por 100.000 habitantes agrupadas en quintiles de mortalidad. Argentina, 2019.

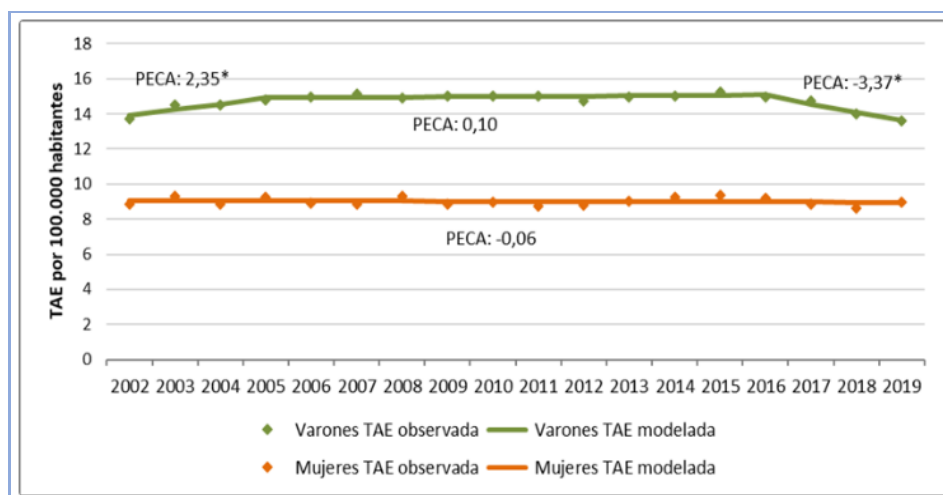


Fuente: (Siver-Ca INC, 2021b)

En el mismo reporte del SIVER-Ca del 2021 sobre la mortalidad por CCR en 2019 en Argentina se encuentra publicada la única tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en nuestro país identificada durante la búsqueda bibliográfica realizada para este trabajo. La misma analiza las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres entre 2002 y 2019, observando una tendencia diferente según el sexo analizado. En varones se registró una tendencia ascendente significativa entre los años 2002 y 2006 con un porcentaje estimado de cambio anual (PECA) de 1,5 %; entre 2006 y 2016 disminuyó la velocidad de ascenso a un valor de 0,04% anual; y en los últimos cuatro años se observó un descenso a un ritmo de -3,2% anual estadísticamente significativo. En las mujeres, en cambio, se observó una tendencia descendente constante a razón de una velocidad promedio de -0,2% anual (Fattore, 2021) (Figura 8).

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Figura 8. Tendencias en las tasas de mortalidad por CCR en varones y mujeres. Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes. Argentina, 2002-2019.



Fuente: (Fattore, 2021)

1.5.7 Mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina

Para finalizar, no identificamos en la búsqueda bibliográfica un análisis específico de la mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina. La única referencia al tema fue publicada en 2021 en el documento mencionado en el punto anterior, en el cual se analizó, según grupos de edad (en quintiles de 30 a >79 años), el número de casos de muertes por CCR y las tasas estandarizadas por edad y por sexo, durante el 2019 (Fattore, 2021).

Tabla 3. Recuento absoluto de casos de muertes por CCR y tasas específicas de muerte por CCR cada 100.000 habitantes según grupo etario. Argentina, 2019

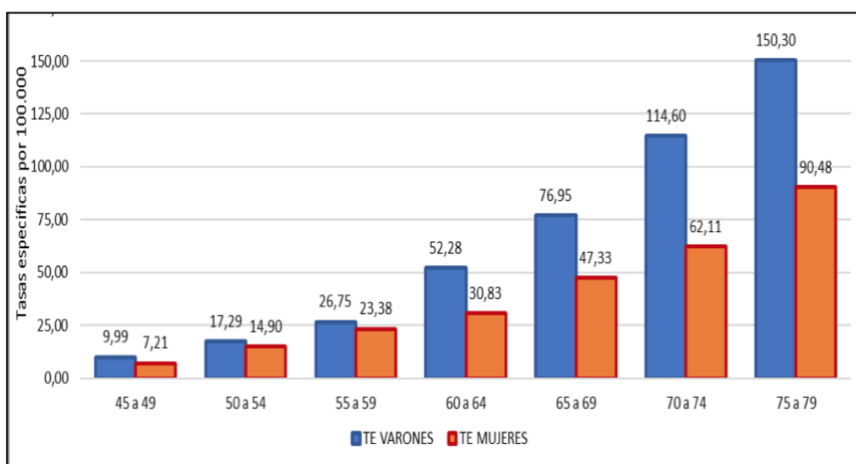
Grupos de edad	Recuento absoluto de casos	Tasas específicas de edad
30 a 34 años	53	1.61
35 a 39 años	81	2.58
40 a 44 años	138	4.56
45 a 49 años	221	8.57
50 a 54 años	360	16.06
55 a 59 años	521	24.99
60 a 64 años	769	40.92
65 a 69 años	993	60.88
70 a 74 años	1116	85.09
75 a 79 años	1086	114.90
>79 años	2087	171.6

Fuente: (Fattore, 2021)

Allí se observó que durante ese año fallecieron por CCR 853 individuos entre 30-54 años, con tasas específicas por edad que ascendieron de 1,61 muertes cada 100.000 habitantes en individuos de 30-35 años a 16 muertes cada 100.000 habitantes en individuos entre 50-54 años (Tabla 3).

Por último, en la misma publicación se diferenciaron las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y varones entre 45-49 años y 50-54 años durante 2019, evidenciando mayores tasas cada 100.000 habitantes en varones que en mujeres (varones 45-49 años: 9,99; mujeres 45-49 años: 7,21; hombres 50-54 años: 17,29; mujeres 50-54 años: 14,9) (Figura 9).

Figura 9: Distribución de casos de CCR según grupo etario, sexo y tasas específicas de edad por 100.000 habitantes para el grupo de 45 a 79^a. Argentina, 2019



Fuente: (Fattore, 2021)

Por otro lado, identificamos una publicación sobre cribado CCR < 50 años en Argentina este año (Gutiérrez Castro *et al.*, 2023), en la cual los autores realizaron un estudio exploratorio y retrospectivo de la tasa de detección de adenomas (TDA) en las 5.090 colonoscopías realizadas en un centro privado de Endoscopia Digestiva en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) durante 1/2016-12/2018. La TDA es indicador relevante de la calidad de la colonoscopia: por cada 1% de aumento de la TDA se estima una reducción del 3% de mortalidad por CCR (Corley *et al.*, 2014). Al dividir en rangos etarios la realización de colonoscopías y las TDA, observaron 68 adenomas en las 811

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

colonoscopías realizadas en individuos 18-44 años (8,3%); 59 adenomas en las 396 endoscopias realizadas en aquellos 45-49 años (14,8%); 136 adenomas en las 749 colonoscopías en individuos 50-54 años (18,1%); y 780 adenomas en las 3134 colonoscopías en aquellos mayores a 55 años (24,8%). Los autores concluyeron que debido a que la TDA fue similar entre individuos 40-45 años y aquellos con 50-54 años (14,8 vs. 18,1% respectivamente, $p = 0.189$), esta información podría argumentar a favor de recomendar el cribado en nuestro país a partir de los 45 años.

Aunque los autores excluyeron del análisis aquellas colonoscopías realizadas en individuos con antecedente personal de CCR, de enfermedad inflamatoria intestinal y de cirugías colónicas, no realizaron un análisis de los hallazgos en función de la historia familiar de cáncer ni de síntomas de alarma para CCR previo a la realización de la colonoscopia. Además, es un estudio mono institucional con poca representatividad, por lo que consideramos de que a pesar de ser el único trabajo realizado en Argentina sobre cribado de CCR en individuos <50 años, no presenta la evidencia necesaria para avalar la recomendación que realizan en el apartado de discusión de bajar la edad de cribado.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres en Argentina durante el período 1997-2020.

1.6.2 Objetivos específicos

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres ≥ 20 años en Argentina durante el período 1997-2020.

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres 20-54 años en Argentina durante el período 1997-2020.

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres ≥ 55 años en Argentina durante el período 1997-2020.

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres 55-74 años en Argentina durante el período 1997-2020.

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres y en hombres ≥ 75 años en Argentina durante el período 1997-2020.

Comparar las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años vs. las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años durante ese período.

Describir la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años en Argentina durante el período 1997-2020, según sexo, grupos de edad y localización tumoral.

2. METODOLOGÍA

2.1 *Diseño*

Se realizó un estudio descriptivo de tendencia temporal.

Se tomaron las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres en toda la población, y luego en: individuos ≥ 20 años, en individuos 20-54 años, en individuos ≥ 55 años, en individuos 55-75 años, y en individuos ≥ 75 años, en el período 1997-2020 inclusive en Argentina, y se describió la distribución temporal de cada uno de estos grupos etarios durante este período.

La subdivisión de los individuos ≥ 55 años en 55-74 años y ≥ 75 años se realizó según “Las recomendaciones para el tamizaje organizado de CCR en población de riesgo promedio en Argentina” del PN P y DT del INC, que sugieren “no realizar tamizaje programático de CCR en población de riesgo promedio mayor de 75 años” (Yonamine & Kirschbaum, 2022).

Luego se compararon las tasas de mortalidad por CCR en Argentina 1997-2020 en individuos ≥ 55 años vs. 20-54 años mediante una razón de tasas.

Por último se realizó un sub análisis de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años según sexo, grupos de edad y localización tumoral.

2.2 *Fuentes de datos*

Para realizar esta investigación se utilizaron datos secundarios y públicos.

Las fuentes de identificación de casos de muerte por CCR fueron las bases de datos del Informe Estadístico de Defunción (IED) del Sistema de Estadísticas Vitales de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación.

El CCR se identificó utilizando los códigos C18 (tumor maligno del colon), C19 (tumor maligno de la unión rectosigmoidea), y C20 (tumor maligno del recto) de la CIE 10^a revisión (WHO, 2011).

Los datos sobre la población argentina para estimar la población de hombres y de mujeres durante 1997-2020 se obtuvieron de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL, 2022).

2.3 Unidad de análisis

En un estudio de tendencia, la unidad de análisis es el año de ocurrencia para cada unidad temporal, y las variables son grupales, derivadas de las características individuales (Almeida Filho & Rouquayrol, 2008). Por lo tanto, la unidad de análisis fue Argentina en cada año analizado, es decir, la menor unidad de observación espacio/tiempo (Argentina/año).

2.4 Variables

Las variables que se contemplaron en el estudio son derivadas de las siguientes características individuales:

- La edad, agrupando las edades en: ≥ 20 años, 20-54 años, ≥ 55 años, 55-74 años, ≥ 75 años, 20-29 años, 30-39 años, 40-49 años, y 50-54 años. Se utilizaron solo los registros de edad conocida.
- El sexo, utilizando solo los registros con sexo definido: varón o mujer.
- La causa básica de defunción: tumor maligno de colon (C18 de la CIE 10ª revisión), tumor maligno de la unión recto-sigmoidea (C19 de la CIE 10ª revisión), tumor maligno de recto (C20 de la CIE 10ª revisión), y cáncer colorrectal (CCR) (C18 + C19 + C20 de la CIE 10ª revisión), en cada registro. No se incluyeron en el análisis los registros C26 de la CIE 10ª revisión (tumor maligno de otros sitios y de los mal definidos de los órganos digestivos).
- La localización tumoral: proximal (C18 de la CIE 10ª revisión) y distal (C19 + C20 de la CIE 10ª revisión) al ángulo esplénico.

Las variables del estudio fueron entonces:

1. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos en Argentina 1997-2020.
2. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres en Argentina 1997-2020.
3. Tasa de mortalidad por CCR en hombres en Argentina 1997-2020.
4. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos ≥ 20 años en Argentina 1997-2020.
5. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 20 años en Argentina 1997-2020.
6. Tasa de mortalidad por CCR en hombres ≥ 20 años en Argentina 1997-2020.

7. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 20-54 años en Argentina 1997-2020.
8. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos ≥ 55 años en Argentina 1997-2020.
9. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 20-54 años en Argentina 1997-2020.
10. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 20-54 años en Argentina 1997-2020.
11. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 55 años en Argentina 1997-2020.
12. Tasa de mortalidad por CCR en hombres ≥ 55 años en Argentina 1997-2020.
13. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 55-74 años en Argentina 1997-2020.
14. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 55-74 años en Argentina 1997-2020.
15. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 55-74 años en Argentina 1997-2020.
16. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos ≥ 75 años en Argentina 1997-2020.
17. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 75 años en Argentina 1997-2020.
18. Tasa de mortalidad por CCR en hombres ≥ 75 años en Argentina 1997-2020.
19. Tasa de mortalidad por tumor maligno proximal al ángulo esplénico en ambos sexos 20-54 años en Argentina 1997-2020.
20. Tasa de mortalidad por tumor maligno distal al ángulo esplénico en ambos sexos 20-54 años en Argentina 1997-2020.
21. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 20-29 años en Argentina 1997-2020.
22. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 30-39 años en Argentina 1997-2020.
23. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 40-49 años en Argentina 1997-2020.
24. Tasa de mortalidad por CCR en ambos sexos 50-54 años en Argentina 1997-2020.
25. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 20-29 años en Argentina 1997-2020.
26. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 20-29 años en Argentina 1997-2020.
27. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 30-39 años en Argentina 1997-2020.
28. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 30-39 años en Argentina 1997-2020.
29. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 40-49 años en Argentina 1997-2020.
30. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 40-49 años en Argentina 1997-2020.
31. Tasa de mortalidad por CCR en mujeres 50-54 años en Argentina 1997-2020.
32. Tasa de mortalidad por CCR en hombres 50-54 años en Argentina 1997-2020.

2.5 Análisis

Se calcularon las tasas de mortalidad anual por CCR en Argentina entre 1997 y 2020, dividiendo el número de defunciones por CCR por el total de la población, con factor de multiplicación por 100.000 para comodidad y facilidad de interpretación. Las tasas fueron informadas con un decimal.

Luego, se calcularon las tasas de mortalidad por CCR según sexo y edad en toda la población y en individuos ≥ 20 años, y se describió la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR según las mismas entre 1997 y 2020.

En una segunda instancia, se realizó una comparación descriptiva de las tasas de mortalidad anual por CCR durante 1997-2020 en hombres y mujeres en conjunto, y luego en hombres y en mujeres por separado, en los grupos de edad: 20-54 años vs. ≥ 55 años, y 20-54 años vs. 55-74 años vs. ≥ 75 años.

Luego se comparó mediante una razón de tasas la mortalidad anual por CCR durante 1997-2020 en hombres y en mujeres entre los grupos de edad: ≥ 55 años vs. 20-54 años. La razón de tasas es el cociente entre las tasas de mortalidad de ambos grupos, poniendo en el denominador la mortalidad del grupo de referencia (CCR 20-54 años) y permite cuantificar las diferencias (o no) de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en mayores y menores a 54 años.

En tercera instancia, se describió la distribución temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años por las variables: sexo, grupos de edad, y localización tumoral.

Al exportar los datos de las tasas de mortalidad del programa Excell al programa Power Point para confeccionar los gráficos de las tendencias temporales, la unión de los puntos de cada año se suavizó mediante una técnica propia del programa.

Por último, calculamos en cada tendencia temporal descripta la variación porcentual entre las tasas de mortalidad por CCR finales (en 2020) y las tasas de mortalidad por CCR del primer año de la serie (1997). Por lo tanto, la variación porcentual representó la diferencia entre las tasas iniciales y finales de la serie temporal (en términos de un porcentaje de las tasas de 1997), comparando así un valor pasado y uno presente.

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

La ecuación utilizada fue: $((V2 - V1) / V1) \times 100$, en la cual V1 representó el valor pasado o inicial y V2 representó el valor presente o final. Si el número era positivo, entonces hubo un incremento porcentual. Si fue negativo, hubo un decremento o disminución porcentual. Se redondeó hacia arriba cuando el decimal era $>0,5$ y hacia abajo cuando el decimal era $<0,5$.

Se utilizó Microsoft Excel versión 2010 y el lenguaje de programación R versión 4.3.1 para el procesamiento y análisis de los datos.

2.6. Cuidados éticos

Los datos empleados se encuentran protegidos por la Ley de Secreto Estadístico en Argentina (Ley 17622).

3. RESULTADOS

Durante el período 1997-2020:

- ✓ 146.556 personas fallecieron por CCR en Argentina:
 - 152 personas 0-19 años fallecieron por CCR
 - 146.404 personas ≥ 20 años fallecieron por CCR
- ✓ 16.131 personas de 20-54 años fallecieron por CCR:
 - 714 personas 20-29 años fallecieron por CCR
 - 2.349 personas 30-39 años fallecieron por CCR
 - 6.417 personas 40-49 años fallecieron por CCR
 - 2.416 personas 40-44 años fallecieron por CCR
 - 4.001 personas 45-49 años fallecieron por CCR
 - 6.651 personas 50-54 años fallecieron por CCR
- ✓ 130.273 personas ≥ 55 años fallecieron por CCR
 - 64.795 personas de 55-74 años fallecieron por CCR.
 - 65.478 personas ≥ 75 años fallecieron por CCR.

Procederemos a describir los resultados según el objetivo general en primera instancia, luego según los objetivos específicos de comparación de tasas de menores vs. mayores a 54 años, y por último centrándonos en el subgrupo de menores a 54 años.

3.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR. Argentina, 1997-2020

3.1.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR. Argentina, 1997-2020

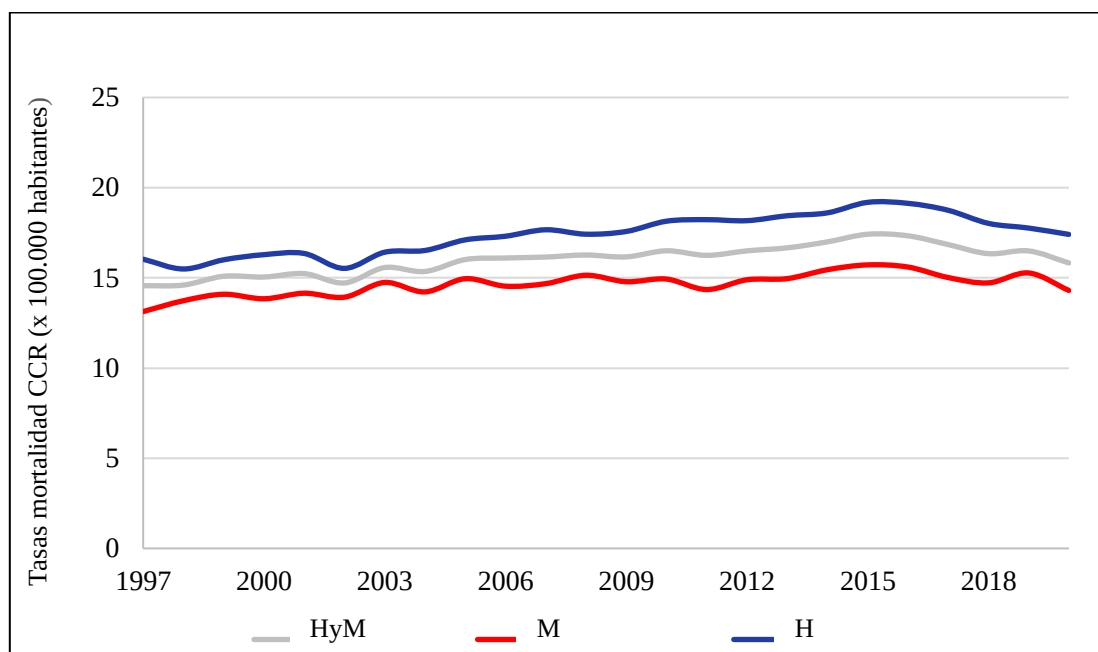
En la Figura 10, podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en la población argentina durante el período 1997-2020 en hombres y mujeres en conjunto; en 1997 fue de 14,5 muertes cada 100.000 habitantes, y en 2020 fue de 15,8 muertes cada 100.000 habitantes, evidenciándose un aumento de la misma en el período analizado. Al analizar la variación porcentual entre los extremos de la serie, se evidencia un aumento global del 9% de la mortalidad por CCR en la población argentina entre 1997 y 2020.

Sin embargo, es importante aclarar que en el año 2015 hubo 17,4 muertes cada 100.000 habitantes, presentando este año el pico de mayor mortalidad en la serie. Por lo tanto, al desdoblar la serie en dos tramos (1997-2015 y 2015-2020) y analizar la variación

porcentual en estos dos períodos, observamos un aumento de las tasas de mortalidad por CCR del 20% entre 1997 y 2015, y una disminución de las tasas de mortalidad por CCR del 9% entre 2015 y 2020.

Al analizar la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en el período 1997-2020 estratificado por sexo (hombres, mujeres), se ve en la Figura 10 que las curvas reflejan lo observado en el análisis global, aunque las tasas de mortalidad por CCR en mujeres son menores que en hombres en toda la serie (ver Apéndice A para valores de las tasas anuales).

Figura 10. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR (x100.000 habitantes), hombres y mujeres, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto, H: hombres M: Mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres fueron de 16,1 y de 17,4 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 8% al final de la serie respecto a 1997. Al desdoblar la serie en dos períodos según el pico de mortalidad observado en 2015, se observó un aumento del 19% entre 1997

y 2015 (de 16,1 a 19,1 muertes cada 100.000 habitantes), y una disminución del 9% entre 2015 y 2020 (de 19,1 a 17,4 muertes cada 100.000 habitantes).

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres fueron de 13,1 y de 14,3 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 9% al final de la serie respecto a 1997. Al desdoblar la serie en dos períodos según el pico de mortalidad observado en 2015, se observó un aumento del 20% entre 1997 y 2015 (de 13,1 a 15,7 muertes cada 100.000 habitantes), y una disminución del 9% entre 2015 y 2020 (de 15,7 a 14,3 muertes cada 100.000 habitantes).

3.1.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 20 años. Argentina, 1997-2020

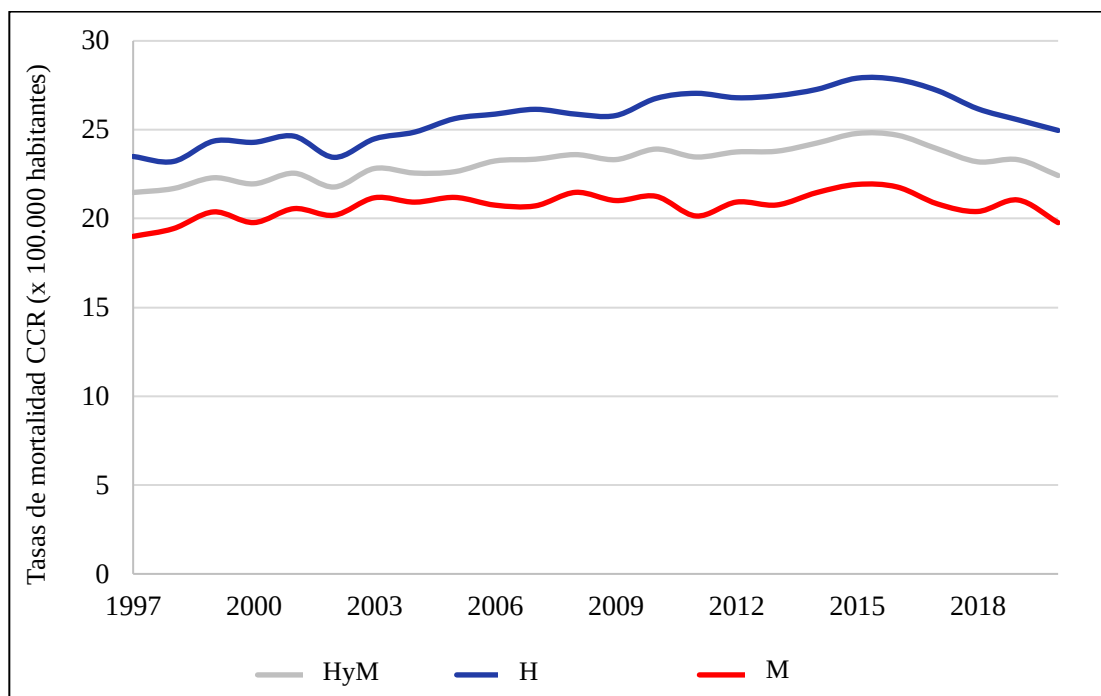
En la Figura 11, podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 20 años en el período 1997-2020 en hombres y mujeres; en 1997 fue de 21,4 muertes cada 100.000 habitantes, y en 2020 fue de 22,4 muertes cada 100.000 habitantes, evidenciándose un muy leve aumento de la misma en el período analizado, con una variación porcentual positiva del 4% (ver Apéndice B para valores de tasas anuales).

Sin embargo, en esta tendencia observamos la misma fluctuación que en la primera: un pico de mortalidad en el año 2015, con 24,7 muertes cada 100.000 habitantes. Al desdoblar la serie en dos tramos (1997-2015 y 2015-2020) y al analizar la variación porcentual en estos dos períodos, observamos un aumento de la mortalidad por CCR del 15% entre 1997 y 2015, y una disminución de la mortalidad por CCR del 9% entre 2015 y 2020.

Al analizar la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 20 años en el período 1997-2020 estratificado por sexo (hombres, mujeres), se ve en la Figura 11 que las curvas reflejan lo observado en el análisis global, aunque las tasas de mortalidad por CCR en mujeres son menores que en hombres en toda la serie.

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres fueron de 23,4 y de 24,9 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 6% al final de la serie respecto a 1997. Al desdoblar la serie en dos períodos según el pico de mortalidad observado en 2015, se observó un aumento del 19% entre 1997 y 2015 (de 23,4 a 27,9 muertes cada 100.000 habitantes), y una disminución del 11% entre 2015 y 2020 (de 27,9 a 24,9 muertes cada 100.000 habitantes).

Figura 11. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 20 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS. del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto, H: hombres M: Mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres fueron de 18,9 y 19,7 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 4% al final de la serie respecto a 1997. Al desdoblar la serie en dos períodos según el pico de mortalidad observado en 2015, se observó un aumento del 15,4% entre 1997 y 2015 (de 18,9 a 21,9 muertes cada 100.000 habitantes), y una disminución del 10% entre 2015 y 2020 (de 21,9 a 19,7 muertes cada 100.000 habitantes).

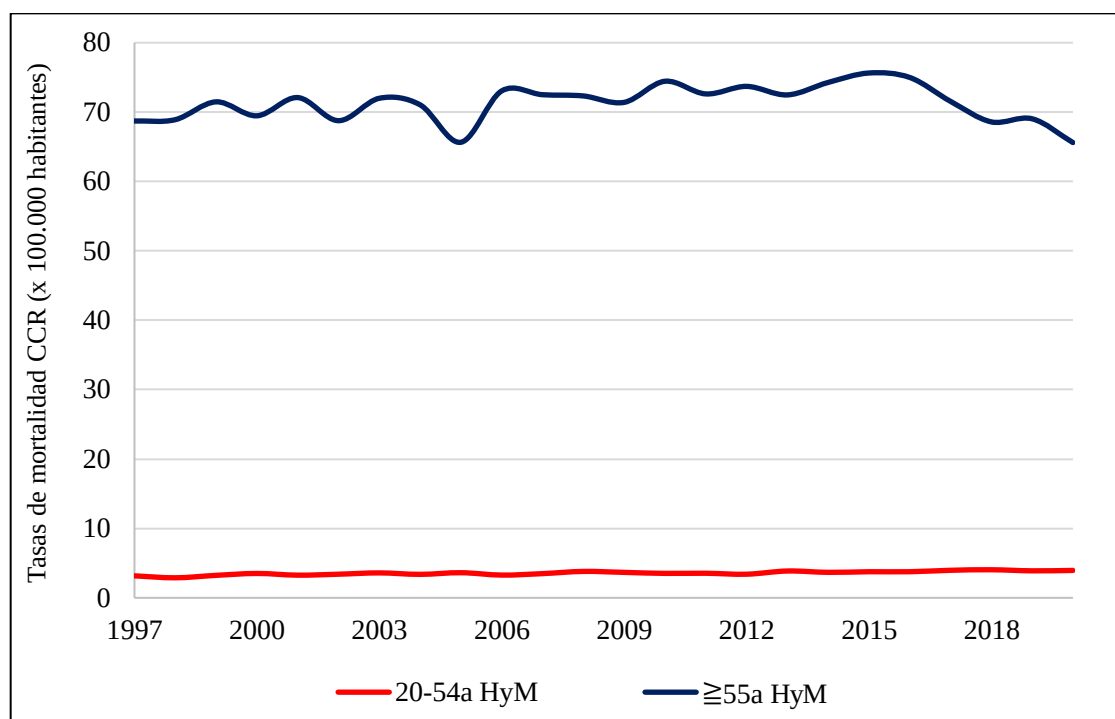
3.2 Comparación de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años vs. ≥ 55 años. Argentina, 1997-2020

El primer objetivo específico de este trabajo fue comparar la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años vs. individuos ≥ 55 años en el período de tiempo analizado. La Figura 12 muestra una primer imagen de esta comparación,

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

observándose una leve disminución de las tasas de mortalidad por CCR en ≥ 55 años y un leve aumento de las mismas en individuos 20-54 años en el período analizado.

Figura 12. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años vs. ≥ 55 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto, a: años

La mortalidad por CCR en hombres y mujeres ≥ 55 años en conjunto refleja un cambio de la tendencia global en comparación a las figuras 10 y 11: una disminución de las tasas de mortalidad por CCR en ambos sexos en este rango etario entre 1997 y 2020 (de 68,7 a 65,6 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa del 4%).

Sin embargo, se observa el mismo pico de mortalidad por CCR en 2015. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2015 en este rango etario (68,7 a 75,6 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual en 2015 del 10% respecto a 1997), y una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2015 y 2020 (de 75,6 a 65,6 muertes

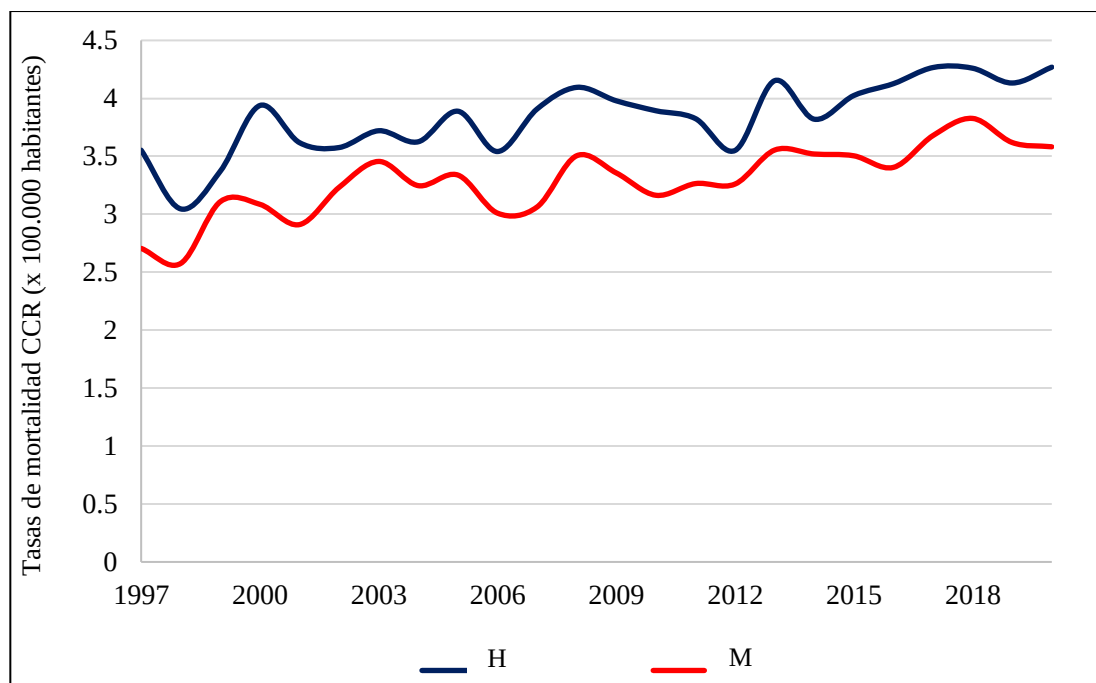
cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa en 2020 del 13% respecto a 2015).

A diferencia de lo observado en individuos ≥ 55 años entre 1997 y 2020, las tasas de mortalidad por CCR en ambos sexos entre 20-54 años en este período aumentaron en forma constante, virando de 3,1 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 a 3,9 muertes cada 100.000 habitantes en 2020, con una variación porcentual positiva del 26% (ver Apéndices C y D para valores de tasas anuales).

3.2.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años. Argentina, 1997-2020

En la Figura 13, podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54^a estratificadas por sexo en el período 1997-2020, reflejando las curvas lo observado en el análisis conjunto de hombres y mujeres en este rango etario (Figura 12).

Figura 13. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años (x 100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 20-54 años fueron de 3,5 y de 4,2 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una variación porcentual positiva del 20%.

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 20-54 años fueron de 2,7 y de 3,5 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento de la variación porcentual del 30%. A diferencia de la tendencia en hombres, en mujeres se observó un pico de las tasas de mortalidad por CCR en 2018 de 3,8 muertes cada 100.000 habitantes, con una disminución en los dos últimos años de la serie del 8% (de 3,8 en 2018 a 3,5 muertes en 2020 cada 100.000 habitantes) (ver Apéndice C para valores de tasas anuales).

3.2.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 55 años. Argentina, 1997-2020

En la Figura 14, podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020, reflejando las curvas lo observado en el análisis conjunto de hombres y mujeres en este rango etario (Figura 12). Sin embargo, las tasas de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 55 años son menores que en hombres ≥ 55 años durante toda la serie (ver Apéndice D para valores de tasas anuales).

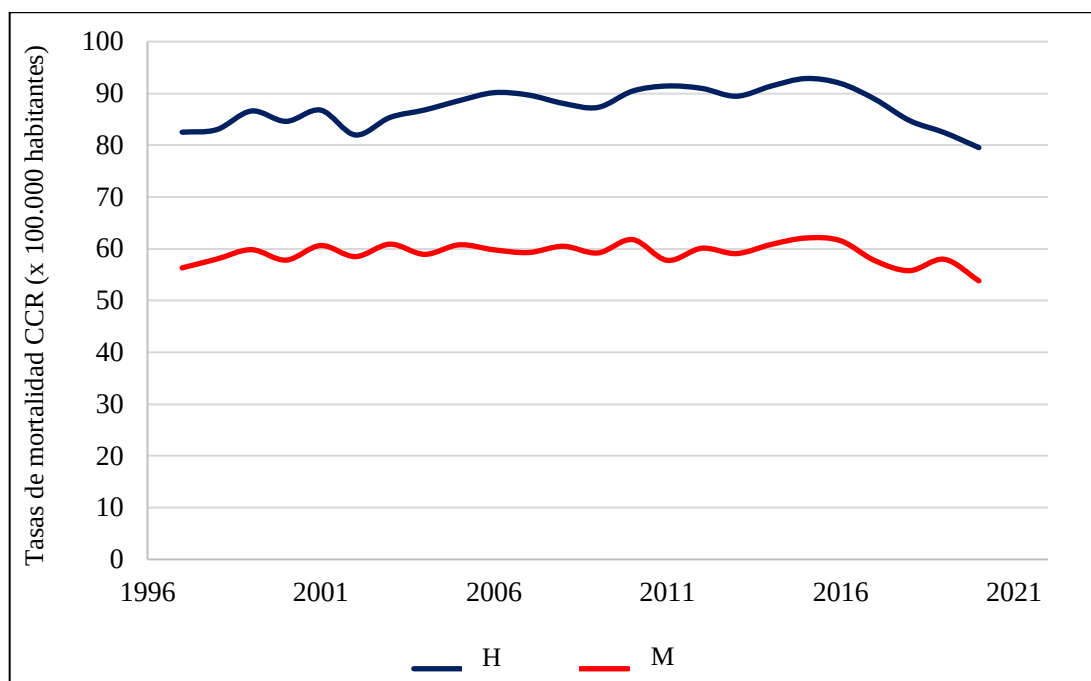
Las tasas de mortalidad por CCR en hombres ≥ 55 años fueron de 82,5 y de 79,5 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una disminución según la variación porcentual del 4%. Sin embargo, se observa el mismo pico de mortalidad por CCR en 2015. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2015 en hombres en este rango etario (82,5 a 92,8 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual positiva de 12% entre 1997 y 2015), y una disminución de las tasas entre 2015 y 2020 (de 92,8 a 79,5 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa del 14% entre 2015 y 2020).

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 55 años fueron de 56,2 y de 53,7 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una disminución según la variación porcentual del 4%. Sin embargo, se observa el mismo pico de mortalidad por CCR en 2015. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2015 en mujeres (56,2 a 62 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 10%), y luego una disminución de

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

entre 2015 y 2020 (de 62 a 53,7 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa del 13%).

Figura 14. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 55 años (x 100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

3.3 Comparación de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años vs. 55-74 años vs. ≥ 75 años. Argentina, 1997-2020

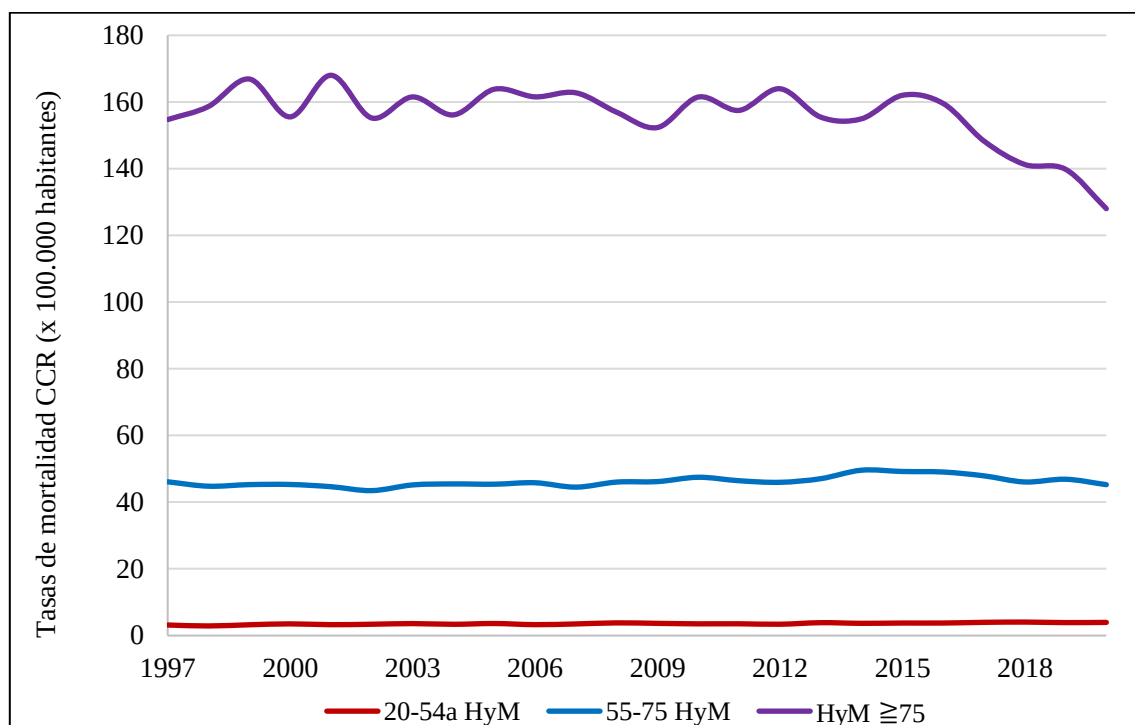
En un segundo análisis de comparación, quisimos evaluar si había mayor diferencia aún en las tasas de mortalidad por CCR de los individuos 20-54 años vs. los individuos ≥ 55 años subdividiendo a los mayores en dos: 55-74 años y ≥ 75 años.

En la Figura 15, se observa una primer imagen de esta comparación, con una disminución acentuada de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 75 años, una relativa estabilidad en las tasas de mortalidad por CCR en individuos 55-74 años, y el ya descripto leve aumento de las mismas en individuos 20-54 años en el período analizado.

En aquellos individuos entre 55-74^a se observó una muy leve disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2020 (de 46,1 a 45,2 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa del 2%) (ver Apéndices C, E y F para valores de tasas anuales).

Sin embargo, se observó el mismo pico de las tasas de mortalidad por CCR en 2015. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2015 en este rango etario (46,1 a 49,2 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 7%), y una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2015 y 2020 (de 49,2 a 45,2 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa en 2020 del 8% respecto a 2015).

Figura 15. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR: 20-54 años vs. 55-74 años vs. ≥ 75 años (x 100.000 habitantes), hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto, a: años

En aquellos individuos ≥ 75 años se observó una disminución más importante de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2020 (de 154,7 a 128 muertes cada 100.000 habitantes), con una variación porcentual negativa del 17% al final de la serie respecto a 1997. Sin embargo hay que destacar, que como en la mayoría de las otras tendencias descriptas, se observó un aumento inicial y luego una disminución de las tasas de mortalidad por CCR. En este caso en particular, el pico se presentó en 2001 con 168 muertes cada 100.000 habitantes (con un aumento porcentual del 9%), seguido de una disminución porcentual del 24% en 2020 respecto a 2001 (de 168 a 128 muertes cada 100.000 habitantes).

3.3.1 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 55-74 años. Argentina, 1997-2020

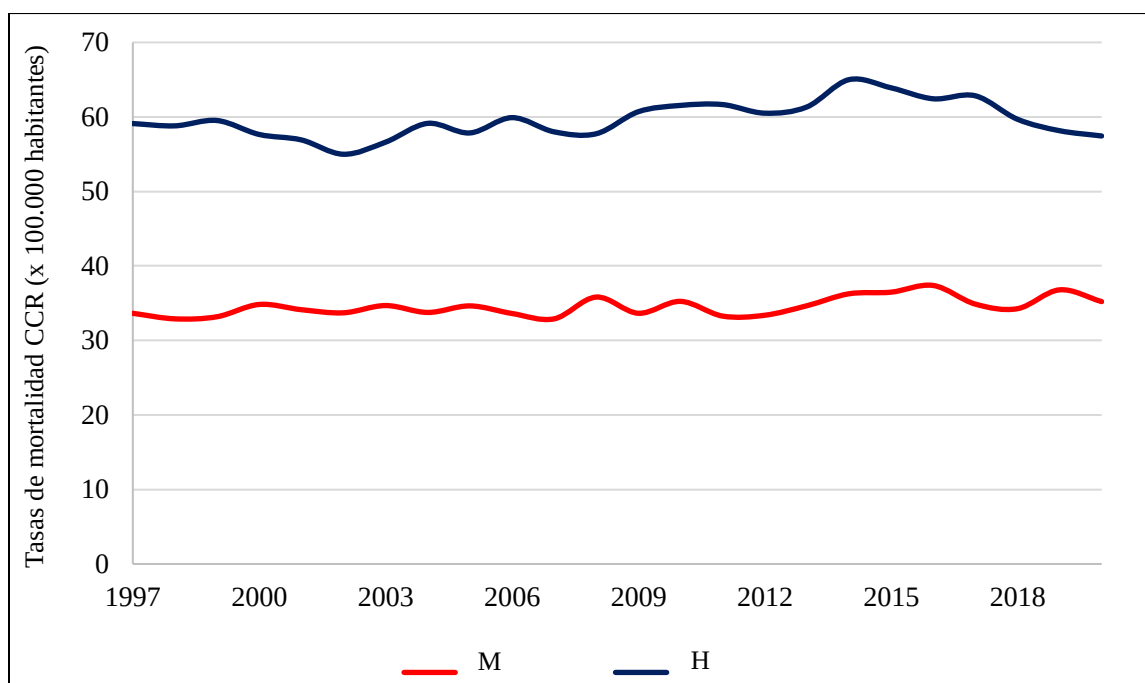
En la Figura 16 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 55-74 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020. La curva de las tasas de mortalidad por CCR en hombres reflejó la tendencia observada en el análisis conjunto de hombres y mujeres en este rango etario (Figura 16), pero la curva de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres evidenció un leve aumento de las tasas de mortalidad al final de este período. Como en todas las tendencias descriptas hasta ahora, las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 55-74 años fueron menores que en hombres 55-74 años durante toda la serie (ver Apéndice E para valores de tasas anuales).

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 55-74 años fueron de 59,1 y de 57,4 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una disminución según la variación porcentual del 3%. Sin embargo, se observa también un pico de las tasas de mortalidad por CCR, pero en 2014. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2014 en hombres en este rango etario (59,1 a 64,9 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 10%), y una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2014 y 2020 del 12% (de 64,9 a 57,4 muertes cada 100.000 habitantes).

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 55-74 años fueron de 33,6 y de 35,2 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 5% al final de la serie respecto a 1997. Sin embargo, se observó otro pico de las tasas de mortalidad por CCR, esta vez en 2016. Así, al analizar la tendencia en

dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2016 en mujeres del 11% (33,6 a 37,3 muertes cada 100.000 habitantes, y una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2016 y 2020 del 6% (de 37,3 a 35,2 muertes cada 100.000 habitantes).

Figura 16. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 55-74 años (x 100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). M: mujeres, H: hombres

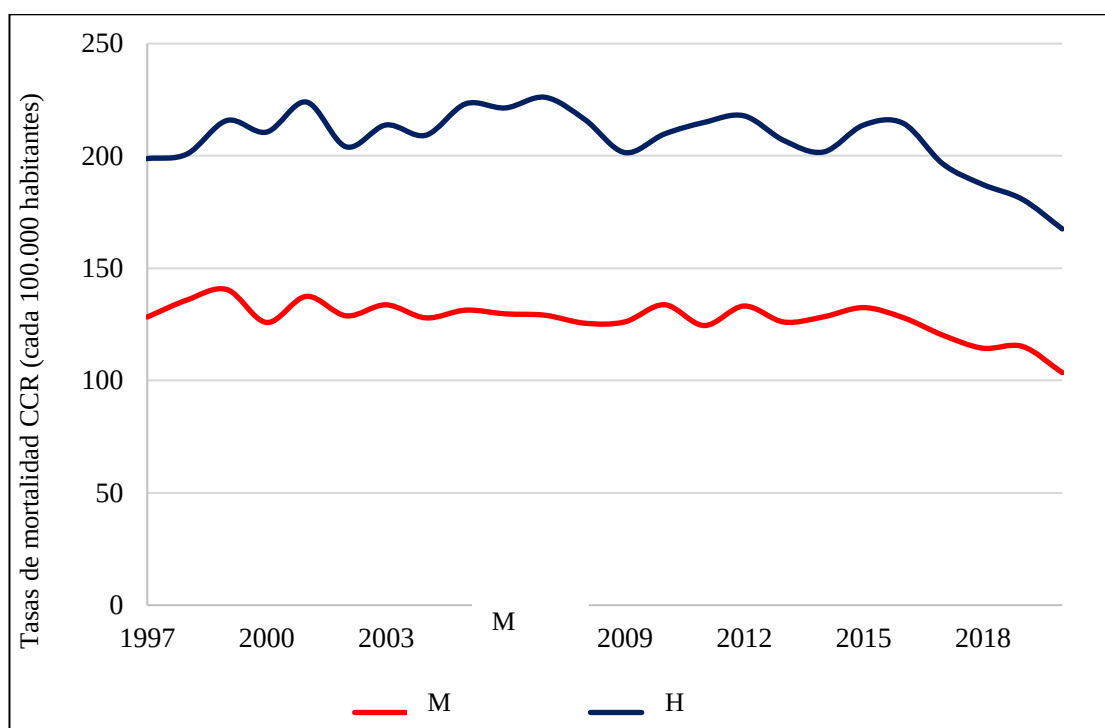
3.3.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 75 años. Argentina, 1997-2020

En la Figura 17 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 75 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020. Las curvas reflejaron la tendencia observada en el análisis conjunto de hombres y mujeres en este rango etario (Figura 16), aunque la disminución de las tasas de mortalidad por CCR fue más pronunciada en hombres que en mujeres.

Como en todas las tendencias descriptas hasta ahora, las tasas de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 75 años fueron menores que en hombres ≥ 75 años durante toda la serie.

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres ≥ 75 años fueron de 198,8 y de 167,5 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una disminución según la variación porcentual del 16% al final de la serie respecto a 1997. Sin embargo, se observa también un pico de las tasas de mortalidad por CCR, en este caso en 2007. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2007 en hombres en este rango etario (198,8 a 226,1 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 14%), y luego una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2007 y 2020 (de 226,1 a 167,5 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual negativa del 26%) (ver Apéndice F para valores de tasas anuales).

Figura 17. **Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR ≥ 75 años (x 100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). M: mujeres, H: hombres

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres ≥ 75 años fueron de 128,2 y de 103,5 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con una disminución según la variación porcentual del 19% al final de la serie respecto a 1997. En esta tendencia se observa un pico inicial de las tasas de mortalidad por CCR en 1999, y luego una disminución sostenida hasta 2020, con tasas que subieron de 128,2 a 140,5 de 1997 a 1999 (con una variación porcentual de 10%) y luego bajaron de 140,5 en 1999 a 103,5 en 2020 (con una variación porcentual negativa del 26%).

En resumen, observamos claramente 3 tendencias opuestas en el período analizado:

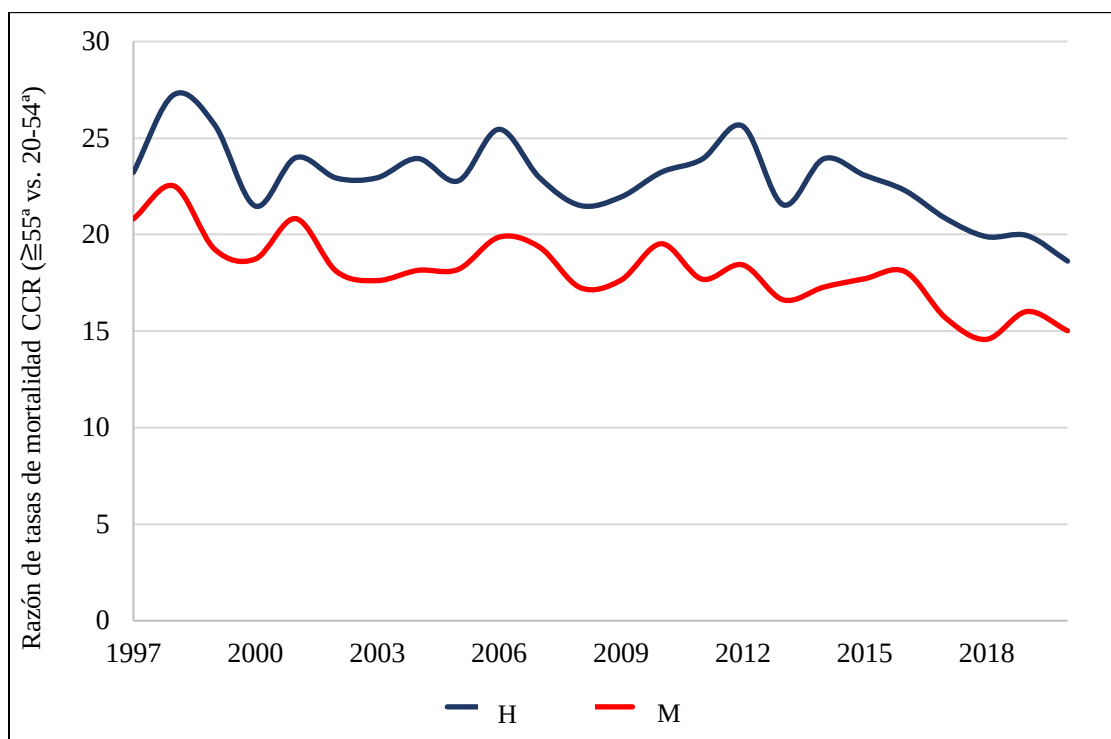
- aumento de las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres 20-54 años en conjunto (de 3,1 a 3,9, con variación porcentual positiva del 26%)
- estabilidad o mínimo aumento de las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres entre 55-74 años en conjunto (de 46,1 a 45,2 con variación porcentual negativa del 2%)
- disminución de las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres ≥ 75 años en conjunto (de 154,7 a 128, con variación porcentual negativa del 17%)

3.4 Razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 años vs. 20-54 años Argentina, 1997-2020

Al comparar la evolución en el tiempo de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años vs. 20-54 años mediante una razón de tasas, la misma descendió de 21 en 1997 a 15 en 2020 (ver Apéndices G, H e I para valores de tasas anuales).

En la Figura 18 podemos ver la tendencia temporal de esta razón de tasas estratificadas por sexo, y aunque la razón de tasas de la mortalidad por CCR en hombres mayor que en mujeres durante toda la serie, la diferencia en la razón de tasas al principio y al final de la serie fue mayor en mujeres: la razón de tasas descendió en hombres de 23,2 en 1997 a 18,6 en 2020 (variación porcentual negativa 20%), y en mujeres de 20,8 a 15 en el mismo período (variación porcentual negativa 28%).

Figura 18. Tendencia de la razón de tasas de mortalidad por CCR ≥ 55 años vs. 20-54 años (x 100.000 habitantes), hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

3.5 Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años. Argentina, 1997-2020

3.5.1 Tendencia temporal de las tasas de la mortalidad por CCR en individuos 20-54 años por grupos de edad. Argentina, 1997-2020

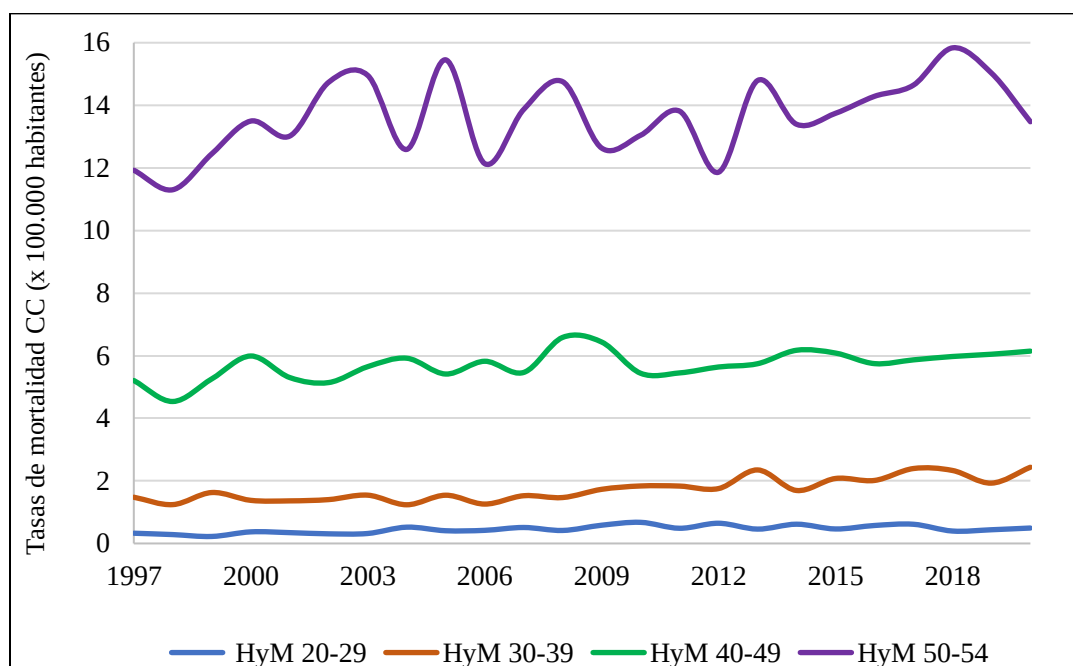
En línea con los últimos objetivos específicos, analizamos en este punto las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años según grupos de edad. En la Figura 19 se observa una primera imagen de este análisis, observándose un aumento de las tasas de mortalidad por CCR en todos los grupos de edad evaluados (hombres y mujeres en conjunto). Aunque se observan picos intermedios de mayor importancia en los grupos de 40-49 años y

de 50-54 años, en los cuatro subgrupos las tasas de mortalidad por CCR son mayores al finalizar la tendencia (ver Apéndices J, K, L, y M para valores de tasas anuales).

En aquellos individuos entre 20-29 años se observó un aumento de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2020 de 0,3 a 0,4 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 33%, y un pico de la tasa de 0,6 en 2010. Las tasas observadas son muy variables y por lo tanto no se puede dividir la tendencia en dos etapas para hacer un subanálisis.

El mayor aumento de las tasas de mortalidad por CCR se observó en el subgrupo de 30-39 años, con una variación de 1,4 a 2,4 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual positiva del 71% entre 2020 y 1997. En detalle, impresiona una curva estable entre 1997 y 2007 (1,4 a 1,5 muertes cada 100.000 habitantes), y luego un aumento sostenido entre 2007 y 2020 (de 1,5 a 2,4 muertes cada 100.000 habitantes).

Figura 19. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-29 años vs. 30.39 años vs. 40-49 años vs. 50-54 años, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto

En el subgrupo de 40-49 años se observa un aumento de las tasas de mortalidad por CCR de 5,2 a 6,1 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 17% entre 2020 y 1997. Sin embargo hay un pico de 6,5 muertes cada 100.000 habitantes en 2008, luego desciende a 5,4 muertes cada 100.000 habitantes en 2010, y luego vuelve a ascender en forma constante hasta 2020.

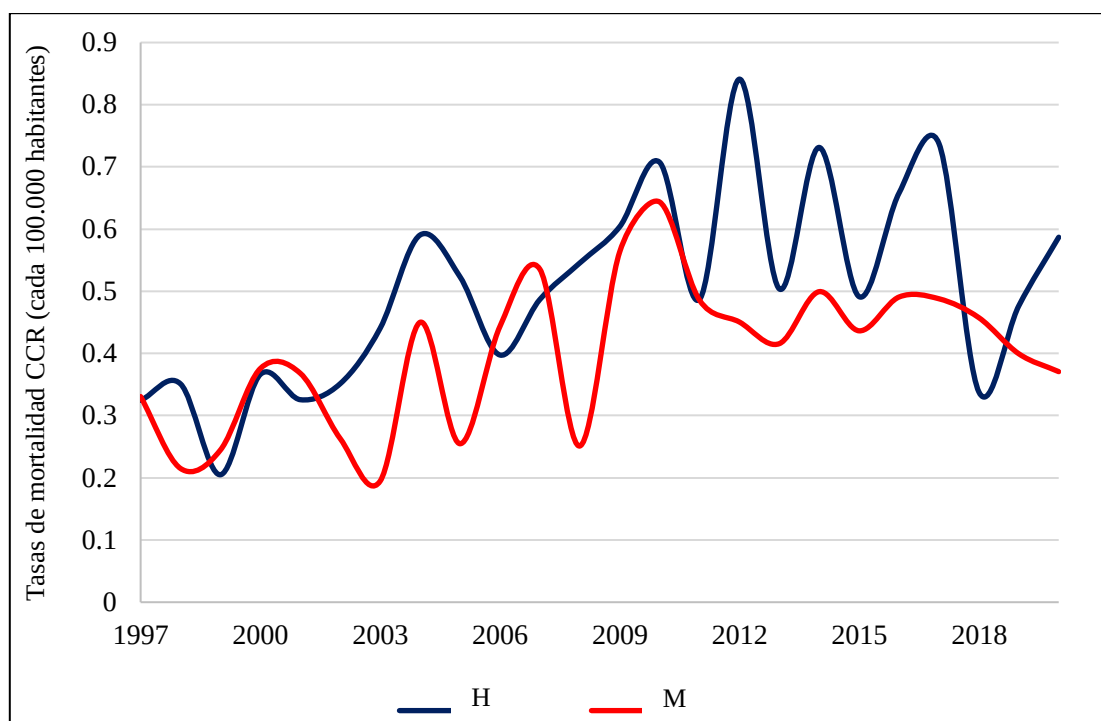
Por último, en el subgrupo de 50-54 años también se observa un aumento de las tasas de mortalidad por CCR, aunque menor que en los otros subgrupos: de 11,9 a 13,4 muertes cada 100.000 habitantes entre 1997 y 2020, con una variación porcentual del 13% (la menor de los cuatro subgrupos). Aunque en esta curva se evidencia una alta variabilidad, hay un pico claro en 2018 con 15,8 muertes cada 100.000 habitantes; si tomamos ese valor para analizar la tendencia, se observa un aumento del 33% en las tasas de mortalidad en este subgrupo entre 1997 y 2018.

3.5.2 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-29 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020

En la Figura 20 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-29 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020. Las curvas reflejan un aumento de la tendencia, aunque se evidencia aquí la gran variabilidad en ambos sexos con mejor detalle. Se observa claramente que la diferencia entre las tasas de hombres y de mujeres es mucho menor que la diferencia observada en las tendencias de >55 años (ver Apéndice J para valores de tasas anuales).

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 20-29 años fueron de 0,3 y 0,5 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 67%. Sin embargo, se observa también un pico de mortalidad por CCR, en este caso en 2012. Así, al analizar la tendencia en dos períodos, observamos un aumento inicial de las tasas de mortalidad por CCR entre 1997 y 2012 en hombres en este rango etario (de 0,3 a 0,8 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual del 167%), y luego una disminución de las tasas de mortalidad por CCR entre 2007 y 2020, de 0,8 a 0,5 muertes cada 100.000 habitantes (con una variación porcentual negativa del 37%).

Figura 20. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-29 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 20-29 años se mantuvieron estables entre el principio y el final de la tendencia (0,3 a 0,3 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente). Sin embargo se observa un pico de las tasas de mortalidad por CCR en 2010, y luego una disminución sostenida hasta 2020, con tasas que subieron de 0,3 a 0,6 muertes cada 100.000 habitantes de 1997 a 2010 (con una variación porcentual de 100%) y luego bajaron de 0,6 en 2010 a 0,3 en 2020 (con una variación porcentual negativa del 50%).

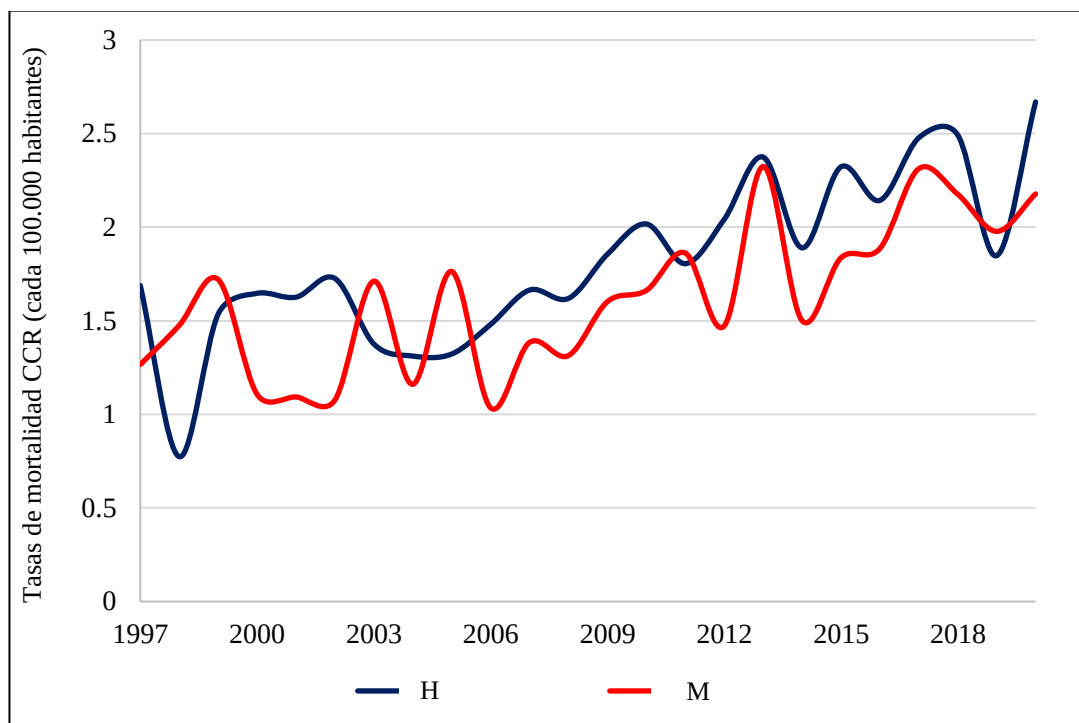
3.5.3 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 30-39 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020

En la Figura 21 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 30-39 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020. Las curvas reflejan un aumento de la tendencia, aunque se evidencia aquí también la gran variabilidad

en ambos sexos con mejor detalle (ver Apéndice K para valores de tasas anuales). Similar a lo observado en el subgrupo 20-29 años, las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 30-39 años fueron menores que en hombres 30-39 años durante casi toda la serie, pero esta diferencia fue menor a la observada en las tendencias de los >55 años.

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 30-39 años fueron de 1,6 a 2,6 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 63%. A pesar de la variabilidad de la tendencia, no se observaron picos de mortalidad durante la serie mayores que el valor final de la serie.

Figura 21. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 30-39 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 30-39 años fueron de 1,2 a 2,1 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 75%. Sin embargo, hay un pico de 2,3 muertes cada 100.000 habitantes en

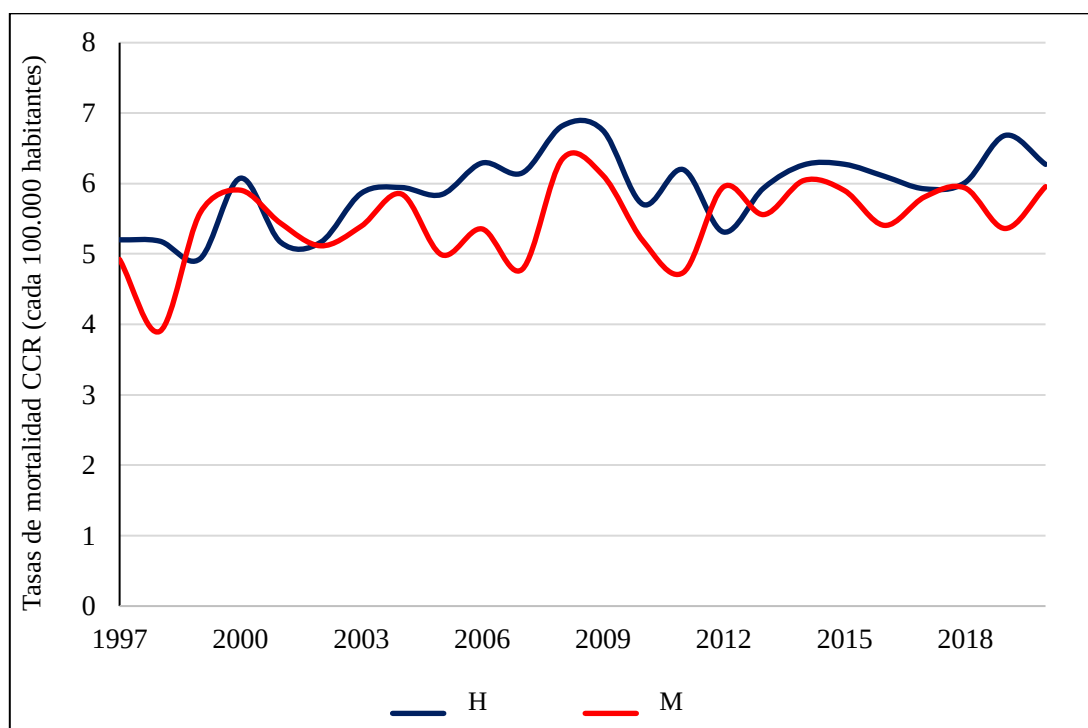
Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

2013 (con un aumento porcentual de 92%), luego desciende a 1,5 muertes cada 100.000 habitantes en 2014, y luego vuelve a ascender hasta 2020.

3.5.4 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 40-49 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020

En la Figura 22 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 40-49 años estratificadas por sexo durante 1997-2020. Las curvas reflejan un aumento de la tendencia, aunque se evidencia aquí también la gran variabilidad en ambos sexos con mejor detalle, y el aumento observado es menor que en los otros subgrupos. Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 40-49 años fueron menores que en hombres 40-49 años durante casi toda la serie, pero con una menor diferencia entre ambos a la observada en las tendencias de >55 años (ver Apéndice L para valores de tasas anuales).

Figura 22. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 40-49 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 40-49 años fueron de 5,2 a 6,2 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 19%. Sin embargo hay un pico de 6,1 muertes cada 100.000 habitantes en 2008 (con un aumento porcentual de 17%), luego desciende a 5,3 muertes cada 100.000 habitantes en 2012, y luego vuelve a ascender hasta 2020.

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 40-49 años fueron de 4,9 a 5,9 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 20%. Sin embargo, hay un pico de 6,3 muertes cada 100.000 habitantes en 2008 (con un aumento porcentual de 29%), luego desciende a 4,7 muertes cada 100.000 habitantes en 2011, y luego vuelve a ascender hasta 2020.

3.5.5 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 50-54 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020

En la Figura 23 podemos ver la tendencia temporal de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 50-54 años estratificadas por sexo en el período 1997-2020. Las curvas reflejan un muy leve aumento de la tendencia en hombres y un mayor aumento en mujeres, aunque se evidencia aquí también la gran variabilidad en ambos sexos con mejor detalle, el aumento observado es menor que en los otros subgrupos, y al final de la serie se observa tanto en hombres como en mujeres una disminución de las tasas.

A diferencia de los otros tres subgrupos, la diferencia entre las tasas de mortalidad por CCR en mujeres vs. hombres es mayor (las mujeres con menores tasas en toda la serie), reflejando lo observado en las tendencias de mortalidad por CCR > 55 años (ver Apéndice M para valores de tasas anuales).

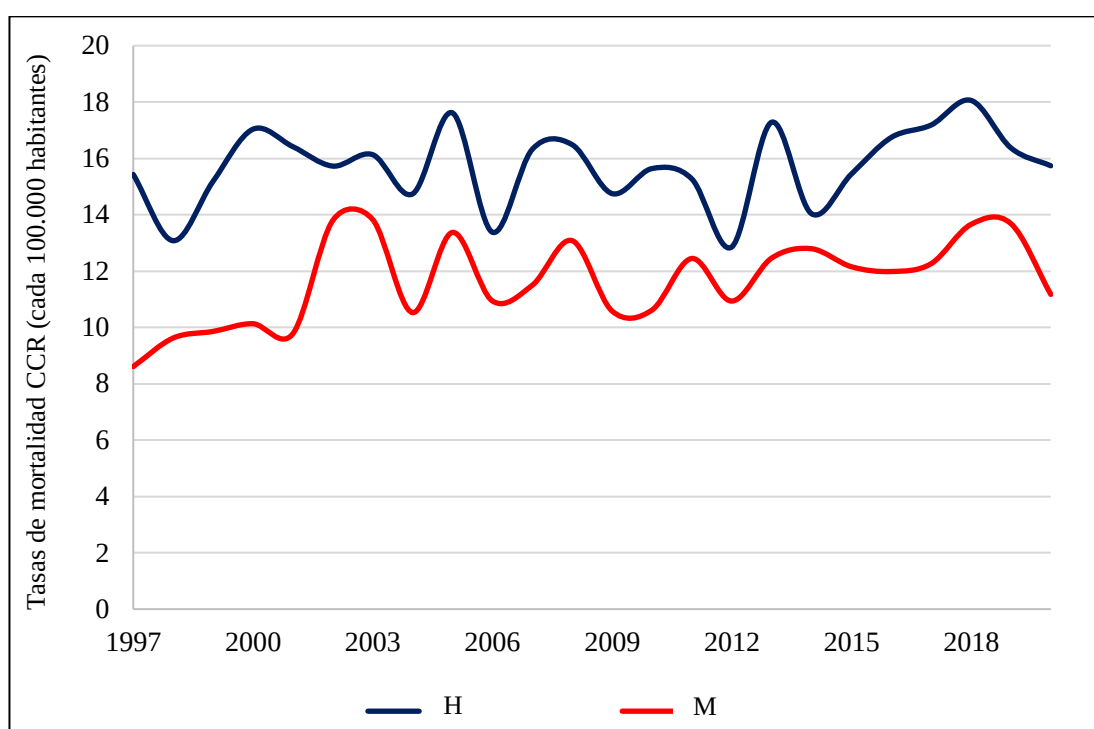
Las tasas de mortalidad por CCR en hombres 50-54 años fueron de 15,4 a 15,7 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la variación porcentual del 2%, mostrando una tendencia casi estable entre el principio y el final. Sin embargo, es interesante observar que hay varios picos (seguidos por descensos): un pico de 17, de 17,6, de 17,2 y de 18 muertes cada 100.000 habitantes en 2000, 2005, 2013 y 2018, respectivamente.

Las tasas de mortalidad por CCR en mujeres 50-54 años fueron de 8,6 a 11,1 muertes cada 100.000 habitantes en 1997 y 2020, respectivamente, con un aumento según la

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

variación porcentual del 29%. Sin embargo es importante recalcar que también hay varios picos de las tasas de mortalidad, siendo los mayores en 2003 y en 2019, con 13,8 y 13,6 muertes cada 100.000 habitantes, respectivamente. Así, si analizamos la tendencia entre 1997 y 2019, el aumento porcentual entre estos dos años es del 58%, casi el doble que la variación obtenida al comparar 2020 vs. 1997.

Figura 23. Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 50-54 años, hombres, mujeres. Argentina, 1997-2020



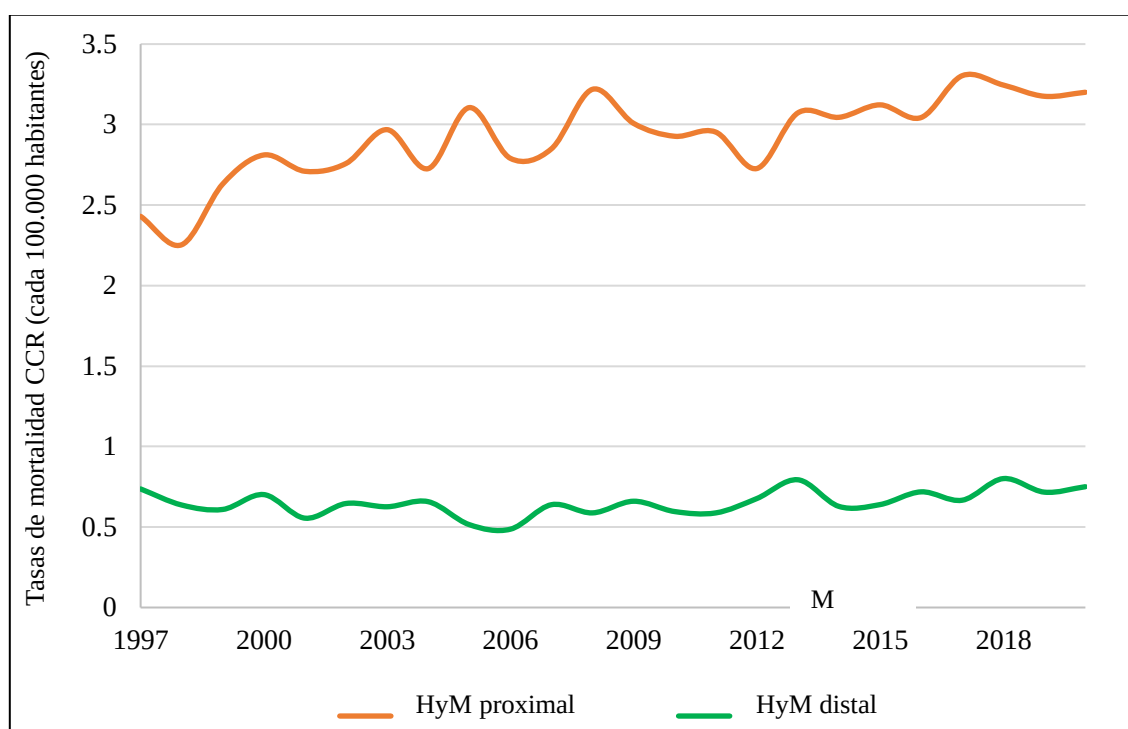
Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la D.E.I.S. del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). H: hombres, M: mujeres

3.5.6 Tendencia de las tasas de mortalidad por CCR 20-54 años, colon proximal al ángulo esplénico vs. colon distal al ángulo esplénico, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020

Analizamos, por último, la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54 años según la localización tumoral: proximal vs. distal al ángulo esplénico.

En la Figura 24 se observa un aumento de las tasas de mortalidad por CCR proximal al ángulo esplénico, variando de 2,4 a 3,2 muertes cada 100.000 habitantes entre 1997 y 2020, con una variación porcentual del 33%. A diferencia de esto, no se observó un aumento de las tasas de mortalidad por CCR distal al ángulo esplénico en individuos 20-54 años, con tasas estables de 0,7 cada 100.000 habitantes en el período analizado (ver Apéndice N para valores de tasas anuales).

Figura 26. Tendencia de las tasas de la mortalidad por CCR 20-54 años, colon proximal al ángulo esplénico vs. colon distal al ángulo esplénico, hombres y mujeres. Argentina, 1997-2020



Fuente: Elaboración propia a partir de las bases de datos de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación, y de las estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 (CELADE-CEPAL 2022). HyM: hombres y mujeres en conjunto

4. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Empezaremos este apartado discutiendo los principales resultados de nuestro estudio. Luego nos detendremos en las recientes publicaciones sobre los resultados observados luego de bajar la edad de cribado para el CCR en Estados Unidos, y reflexionaremos si es momento de considerar hacer lo mismo en nuestro país, con análisis de pros y contras para esta estrategia. Por último, discutiremos otras medidas, algunas ya disponibles en la práctica y otras en etapas de investigación, que pueden realizarse para enfrentar este problema de salud pública, más allá de bajar la edad de cribado.

4.1 *Análisis de resultados*

Esta investigación ofrece un panorama de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 20 años en Argentina a lo largo de los últimos 24 años, con un análisis específico en aquellos 20-54 años, algo que no hemos encontrado en ningún otro estudio, ni en nuestro país ni en otro de la región Latinoamericana. Por lo tanto, nuestro trabajo representa el primer informe sobre epidemiología del CCR en jóvenes en un país fuera de América del Norte, Europa y Asia, pioneros en esta temática.

Las tasas de mortalidad por CCR en la población argentina ≥ 20 años, hombres y mujeres en conjunto, viraron de 21,4 en 1997 a 22,4 muertes cada 100.000 habitantes en 2020, con un muy leve aumento (variación porcentual positiva del 5%) y un pico en 2015 de 24,79 muertes cada 100.000 habitantes. Sin embargo, al dividir en grupos etarios, pudimos identificar tres tendencias claramente distintas: un aumento en aquellos 20-54 años, una relativa estabilidad en aquellos 55-74 años, y una leve disminución en aquellos ≥ 75 años.

Observamos que las tasas de mortalidad por CCR cada 100.000 habitantes en ambos sexos entre los 20-54 años ascendieron en forma constante, virando de 3,1 en 1997 a 3,9 en 2020 (variación porcentual positiva del 26%). En contraste, las tasas en aquellos entre 55-74 años estuvieron casi estables, con un viraje de 46,1 a 45,2 muertes cada 100.000 habitantes (variación porcentual negativa del 2%), y en aquellos ≥ 75 años disminuyeron, con un viraje de 154,7 a 128 muertes cada 100.000 habitantes (variación porcentual negativa del 17%). En todos los grupos de edad analizados las tasas de mortalidad por CCR fueron siempre mayores en hombres que en mujeres.

Al comparar las tasas de mortalidad por CCR en individuos ≥ 55 años vs. 20-54 años (mediante una razón de tasas) y analizar su tendencia temporal, observamos que la misma descendió de 20,8 en 1997 a 15 en 2020.

Cuando sub-analizamos los resultados en el grupo etario de 20-54 años, el primer dato a resaltar es que hubo un mayor aumento de las tasas de mortalidad por CCR en mujeres que en hombres: de 3,5 a 4,2 en hombres (variación porcentual del 20%), y de 2,7 a 3,5 en mujeres (variación porcentual del 30%).

Además, al comparar las tasas según grupos de edad en los 20-54 años, observamos que, aunque las tasas de mortalidad por CCR aumentaron en todos los subgrupos, el mayor aumento se identificó en el subgrupo de 30-39 años, con una variación porcentual positiva del 71%.

Para poder expresarlo en números, se resumen estos resultados:

- 20-29^a: 0,3 a 0,4 (variación porcentual positiva del 33%)
- 30-39 años: 1,4 a 2,4 (variación porcentual positiva del 71%)
- 40-49 años: 5,2 a 6,1 (variación porcentual positiva del 17%)
- 50-54 años: 11,9 a 13,4 (variación porcentual positiva del 13%)

Y, por último, al estratificar los jóvenes por sexo y grupos de edad, el mayor aumento observado fue en mujeres de 30-39 años: de 1,2 en 1997 a 2,1 en 2020 muertes cada 100.000 habitantes, con una variación porcentual positiva del 75%.

Debido a que en la última serie publicada de Estados Unidos se observó un aumento de la incidencia del CCR mucho mayor en los tumores distales que en los proximales al ángulo esplénico (3,6 a 5,5 vs. 2,6 a 2,9 casos cada 100.000 habitantes, respectivamente) (Siegel *et al.*, 2023), nosotros también comparamos en el subgrupo de 20-54 años las tasas de mortalidad por CCR según localización tumoral (proximal vs. distal al ángulo esplénico), evidenciando que el aumento de las tasas de mortalidad por CCR se confinaba al colon proximal (de 2,42 a 3,2 muertes por CCR cada 100.000 habitantes en colon proximal vs. 0,7 a 0,7 en colon distal al ángulo esplénico). La explicación más probable es que la calidad del dato específico de la localización del tumor dentro del intestino grueso que generó la muerte sea pobre; es decir, probablemente, al identificar la causa básica de muerte en el certificado de defunción no se distingue entre la localización en colon ascendente, transversal,

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

descendente, sigma o recto, y por lo tanto, la mayoría de los casos de muerte sean clasificados como C18 (tumor maligno del colon), en vez de distinguir entre este y C19 (tumor maligno de la unión rectosigmoidea), y C20 (tumor maligno del recto) de la CIE 10° (WHO, 2011).

Al comparar nuestros resultados con los de otros países, ninguna de las publicaciones analizó específicamente la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en individuos jóvenes, excepto China y Estados Unidos. Resumimos los datos a continuación:

Tabla 4. Comparación de las tendencias de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes cada 100.000 habitantes entre Argentina, China y Estados Unidos

País	TM CCR CCH al inicio	TM CCR CCH al final	Inicio	Fin	Variación porcentual positiva (%)
Argentina	3,1	3,9	1997	2020	25
China ¹	2,1	3,1	1990	2019	48
Estados Unidos ²	3,9	4,3	2004	2014	10

Fuente: Elaboración propia a partir de (Shao *et al.*, 2023)¹ y (Siegel *et al.*, 2023)²

Puede observarse que a pesar de que los tres países presentan distintos porcentajes de las variaciones porcentuales positivas, las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes son bajas y relativamente similares en todos: menos de 4,3 muertes cada 100.000 habitantes al final de las series. Por lo tanto, resulta fundamental resaltar que las mismas siguen siendo sustancialmente menores que las tasas de mortalidad por CCR global en los tres países comparados: 12, 18 y 22 muertes por CCR cada 100.000 habitantes en Estados Unidos (2018) (Siegel *et al.*, 2023), China (2019) (Shao *et al.*, 2023), y Argentina (2020), respectivamente.

Lamentablemente, no podemos comparar las tasas de mortalidad por CCR en ≥ 50 años ni en ≥ 55 años en estos países vs. las nuestras debido a que esta información no se encuentra detallada en las publicaciones. Sin embargo, sabemos que en Argentina las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres ≥ 55 años en conjunto fueron de 65,5 muertes cada 100.000 en 2020, y en Estados Unidos las tasas de mortalidad por CCR en hombres y mujeres ≥ 65 años en conjunto fueron de 75 muertes cada 100.000 en 2017 (Siegel *et al.*, 2020).

4.2 ¿Es momento de bajar la edad de cribado para el CCR en Argentina?

Como se comentó en el apartado “Justificación académica” (1.4.2), en 6/2022 el PN P y DT CCR del INC de Argentina publicó en forma de libro una GPC “Las recomendaciones para el tamizaje organizado de CCR en población de riesgo promedio en Argentina” (Yonamine & Kirschbaum, 2022), donde se sugirió no realizar tamizaje programático de CCR en población de 45-49 años con riesgo promedio, debido a la ausencia de información empírica de calidad en el balance de beneficios y riesgos de la medida, y reconociendo que sería fundamental acceder a datos epidemiológicos locales, entre otros, para sostener o revisar esta recomendación en el futuro.

Creemos que la información aportada por el presente estudio es vital para poner en el escenario nuevamente la discusión sobre si debemos bajar la edad de inicio de cribado a 45 años en Argentina, ya que presentamos aquí los primeros datos sobre la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en nuestro país durante los últimos 24 años, con un aumento sostenido de la misma en individuos 20-54 años.

El debate sobre si bajar o no la edad de cribado está en marcha en varios países; aquellos que están a favor de esta medida presentan un argumento: priorizar por sobre todo la necesidad de controlar el aumento de la incidencia y de la mortalidad por CCR < 50 años (Saraiva, Rosa, & Claro, 2023). Sin embargo, aquellos que se oponen tienen varias razones; la principal es que el mayor aumento de esta enfermedad se observa en individuos 20-39 años, sector etario no incluido en la medida, y, por lo tanto, estos individuos no se beneficiarían de bajar la edad de cribado a los 45 años. En nuestro estudio ocurre algo similar: de los 9.480 individuos < 50 años fallecidos por CCR, el 58% (5.479 individuos) eran menores a 45 años, y, por lo tanto, no hubieran sido alcanzados por el cribado propuesto.

El segundo argumento en contra de bajar la edad de cribado es que, aunque es cierto el aumento observado, el número total de casos de CCR < 50 años (y sus respectivas tasas de incidencia y de mortalidad) continúan siendo bajos/as, y por lo tanto, no son lo suficientemente relevantes como para realizar un cambio en una estrategia de cribado. A pesar de que las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina son sustancialmente menores que en individuos ≥ 55 años (3,9 vs. 65,6, respectivamente en 2020), la pregunta es

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

¿cuál es el umbral necesario de muertes cada 100.000 habitantes que una enfermedad genera en una población para convertirla en relevante? ¿Importa más el número, o la tendencia?

El tercer argumento es que no existen a la fecha estudios randomizados prospectivos para evaluar adecuadamente la eficacia de la medida (Saraiva, Rosa, & Claro, 2023). Y, por último, pero no por eso menos importante, la preocupación de que esta medida aumentaría las inequidades actuales en el acceso a la salud y también aumentaría los costos financieros, especialmente si consideramos que la mayoría de los países (entre ellos, Argentina) están aún luchando para financiar los programas de cribado actuales o están aún en el proceso de implementarlos (Vuik *et al.*, 2019).

Existen algunas publicaciones de Estados Unidos luego de haber bajado la edad de cribado que merecen la pena mencionarse. La Encuesta Nacional de Salud de este país es una encuesta anual de hogares presencial representativa a nivel nacional de personas no institucionalizadas, con una tasa aproximada de respuesta del 64%. En 2018 esta encuesta evidenció que las tasas de cribado del CCR según el auto-reporte de 5.800 individuos de 45-49 años ascendieron del 4,8% a 6,6% a 8,8% a 11,7% en los cuartos 1, 2, 3 y 4, respectivamente (C1 enero-marzo; C2 abril-junio; C3 julio-septiembre; C4 octubre-diciembre), coincidiendo con la publicación de las guías de la Sociedad Americana del Cáncer en mayo de 2018 donde se recomendó por primera vez bajar la edad de cribado (Fedewa *et al.*, 2020). En la misma encuesta del 2021, el 20% de los respondedores de 45-49 años estaban al día en su esquema de cribado del CCR, y, por lo tanto, se concluye que el aumento de la tasa de cribado observado durante en 2018 se sostuvo y se duplicó en tres años (del 11,7% en 2018 a 20% en 2021), esperándose que en los próximos años continúe subiendo, ya que Estados Unidos tiene una tasa de adherencia al cribado en población diana del 58%. Es importante recalcar, sin embargo, que este nivel de adherencia varía según etnia (50% en asiáticos vs. 61% en blancos), posesión de seguro médico (21% en aquellos no asegurados), nivel escolar alcanzado (48% en aquellos con Secundaria completa o menos), y lugar de residencia (53% en California vs. 70% en Columbia y Massachusetts) (Siegel *et al.*, 2023).

Otro estudio importante de Estados Unidos comparó los volúmenes de colonoscopia y las tasas de detección de adenomas y lesiones aserradas sésiles en individuos 45-49 años durante 10/2017 - 12/2018 (período 1 - previo al cambio en la edad de cribado del CCR) vs.

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

1/2019 - 8/2021 (período 2 – posterior al cambio en la edad de cribado) (Ladabaum, Shepard, & Mannalithara, 2022). La proporción de realización de colonoscopías realizada aumentó del 3,5% al 11,6% (riesgo relativo 3,36; IC 95% 2,45-4,61), resultados menores a los publicados por Siegel en 2023; además, las tasas de detección de adenomas y lesiones aserradas sésiles aumentaron entre ambos períodos (35,1% al 42,6%; $P < .0001$). Durante el período 2, las tasas de detección de adenomas, adenomas avanzados, lesiones aserradas sésiles, y lesiones aserradas sésiles avanzadas fueron similares entre los individuos de 45-49 años y aquellos con 50-54 años y 60-64 años (adenomas: 34,3%, 38,2%, 33,4%, respectivamente; adenomas avanzados: 6,3%, 5,8%, 6,1%, respectivamente; lesiones aserradas: 8,6%, 9,4%, 7,2%, respectivamente; y lesiones aserradas avanzadas: 2,9%, 3%, 2,3%, respectivamente).

En ese mismo año, Ma *et al* analizaron la asociación entre la iniciación del cribado para CCR con colonoscopia a diferentes edades y el riesgo de CCR entre 111.801 mujeres de 26-46 años (media 36 años) de la cohorte prospectiva del Estudio de Salud de Enfermeras II seguidas durante 26 años, con 519 casos de CCR documentados. Durante el análisis multivariado, realizar una colonoscopia antes de los 45 años, entre 45-49 años, entre 50-54 años, y luego de los 55 años se asoció significativamente con un menor riesgo de CCR incidente (HR 0,37, IC95% 0,26-0,53; HR 0,43, IC95% 0,29-0,62; HR 0,47, IC 95% 0,35-0,62; HR 0,46, IC95% 0,30-0,69, respectivamente). También se observó una reducción absoluta de la incidencia acumulada estimada de CCR a los 60 años de 72 cada 100.000 habitantes cuando se comparó iniciar cribado entre los 45-49 años vs. los 50-54 años (Ma *et al.*, 2022).

Por lo tanto, los distintos autores concluyen que: 1) en el sistema sanitario de Estados Unidos, bajar la edad de inicio de cribado afectó modestamente el volumen extra de colonoscopías realizadas sin comprometer el rendimiento global del cribado para CCR; 2) las tasas de detección de lesiones endoscópicas en individuos entre 45-49 años fueron similares a las de 50-54 años y ≥ 55 años, 3) iniciar el cribado para CCR antes de los 50 años se asoció significativamente a una reducción del riesgo de CCR para los 60 años, y 4) es necesario continuar un seguimiento nacional para evaluar plenamente el impacto de reducir la edad de inicio de la detección del CCR.

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

No puede dejar de comentarse que las guías del 2021 de la Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP, 2023) y la actualización reciente del Colegio Americano de Médicos (Qaseem *et al.*, 2023) de Estados Unidos contradicen la nueva medida de cribado para el CCR a partir de los 45 años y subrayan la necesidad de continuar con el cribado a partir de los 50 años, hasta que exista más evidencia sobre la efectividad de esa medida y haya estudios randomizados sobre el tema. Sin embargo, Richard Wender, Jefe del Departamento de Medicina Familiar y Salud Comunitaria de la Universidad de Pennsylvania, argumenta en su editorial (Wender, 2022) que las guías de la *US Task Force* se basan en datos epidemiológicos actuales y modelos teóricos de costo-efectividad de alta calidad, y que realizar estudios randomizados para comparar las distintas edades de inicio de cribado para el CCR sería una metodología pobre para evaluar eficacia y que llevaría más de una década realizarlos. Concluye que la cuestión sobre si bajar o no bajar la edad de cribado del CCR a 45 años ha sido zanjada, e insta a los médicos de familia de su país a “instituir esta medida vital en la medicina preventiva sin más demora”.

Mas allá de los argumentos a favor y en contra de bajar la edad de cribado del CCR a 45 años, y los resultados observados en Estados Unidos durante los primeros años posteriores al cambio, es importante recalcar que no es claro si el solo hecho de ofrecer esta medida superará las barreras geográficas, de seguros y adicionales a nivel del sistema de salud y a nivel del paciente que subyacen a las disparidades actuales y la dificultad para efectivamente realizar cribado del CCR en la población riesgo promedio. En Argentina, según la encuesta nacional de factores de riesgo del 2019, sólo el 31,6% de la población entre 50-75 años refirió haberse realizado alguna vez una prueba de tamizaje para la prevención y la detección temprana del CCR (INDEC, 2019). Estos datos se contraponen a una cobertura >50% de cribado del CCR en Estados Unidos y una capacidad endoscópica de hasta el 80% como método de cribado para la población a partir de los 45 años (Siegel *et al.*, 2023). Por lo tanto, imitar una medida tan importante de un país con una realidad social, económica y sanitaria tan diferente a la nuestra, es como mínimo, complejo y debatible.

Un paso esencial en Argentina sería, en primera instancia, realizar un estudio de evaluación económica utilizando un modelaje de microsimulación para estimar la asociación entre bajar la edad de cribado para el CCR con TSOMF en Argentina y: las tasas de incidencia del CCR en jóvenes, las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes, y el costo del sistema de

salud. Canadá puede servirnos de ejemplo. Este país recientemente realizó un estudio de modelaje para evaluar el eventual beneficio de bajar, también, la edad de inicio de cribado para CCR, ya que tiene similares aumentos en las tasas de incidencia y de mortalidad por CCR en individuos <50 años que Estados Unidos (Kalyta *et al.*, 2023). Los autores utilizaron la plataforma “*OncoSim*”, una herramienta de microsimulación públicamente disponible diseñada por la Asociación Canadiense Contra el Cáncer (<https://www.partnershipagainstcancer.ca>) para realizar un análisis que incluyó cuatro cohortes de nacimiento (1973-1977, 1978-1982, 1983-1987 y 1988-1992) representativas de su población, teniendo en cuenta los efectos previamente documentados del aumento de la incidencia del CCR en cohortes de nacimiento más jóvenes.

El inicio del cribado a los 45 años y a los 40 años, respectivamente, dio lugar a 12.188 y 18.135 casos menos de CCR, 5.261 y 7.988 muertes menos por CCR, y 92.112 y 150.373 años de vida ajustados por calidad (AVAC) añadidos a la población de la cohorte durante un período de 40 años en relación con el cribado a partir de los 50 años. El costo por AVAC disminuyó a \$762 y a \$2.622 (moneda canadiense) en las cohortes de nacimiento más jóvenes cuando los canadienses nacidos entre 1988 y 1992 comenzaron a realizar pruebas de detección a los 45 años y a los 40 años, respectivamente. Aunque los costos asociados con el cribado y con las intervenciones terapéuticas resultantes aumentaron con la detección más temprana, el costo general del sistema de atención médica para el manejo del CCR disminuyó. Por lo tanto, los autores concluyeron que el cribado para CCR a edades más tempranas puede reducir la carga de enfermedad y agregar años de vida a la población canadiense a un costo modesto comparable con otras intervenciones del sistema de salud y que, aunque estos datos justifican bajar la edad de cribado, debería analizarse primero la capacidad endoscópica que este cambio generaría.

Consideramos que podríamos imitar los pasos realizados y propuestos por Canadá luego de haber demostrado el aumento de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina durante los últimos 24 años, como una primera medida para considerar efectivamente aconsejar bajar la edad de cribado para esta enfermedad en nuestro país.

4.3 Explorando otras acciones para enfrentar el aumento de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes en Argentina

En el mientras tanto, hay otras estrategias proactivas que podrían potencialmente ayudar a combatir esta epidemia: implementación de medidas de prevención primaria en esta población relacionadas con hábitos y alimentación, identificación de individuos de alto riesgo para desarrollar CCR a edades jóvenes, y selección de individuos <50 años con síntomas en quienes deba priorizarse una VCC.

4.3.1 Prevención primaria

El riesgo de CCR está intrínsecamente relacionado con la dieta y los hábitos y su influencia en la inmunidad y en la inflamación intestinal. Un estilo de vida sedentario y una dieta inflamatoria, caracterizada por un alto consumo de alimentos procesados, de carnes rojas cocidas a altas temperaturas, de carbohidratos de alta carga glucémica, de bebidas azucaradas y de jarabe de maíz con fructosa, crea un entorno propicio para la proliferación colónica y por lo tanto aumenta el riesgo de CCR (O’Keefe *et al.*, 2015; Tabung *et al.*, 2018; Goncalves *et al.*, 2019). Desconocemos en gran parte cómo una vida sedentaria y una dieta inflamatoria podrían influir en la salud intestinal durante la infancia, la adolescencia y la adultez joven, ya que la identificación de estos factores de riesgo se basa casi por completo en la aparición de CCR en cohortes de mayor edad. Sin embargo, debido al efecto cohorte observado en el aumento de la incidencia del CCR en jóvenes, mediante el cual aquellos individuos nacidos alrededor de 1990 tienen el doble de riesgo de cáncer de colon y el cuádruple de riesgo de cáncer de recto en comparación con aquellos nacidos en 1950 (Siegel *et al.*, 2020), se postula que el aumento de exposiciones alimenticias y de hábitos sedentarios en las primeras etapas de la vida durante los últimos 30-40 años podrían ser la causa de esta nueva epidemia. Varios estudios publicados en los últimos años exploran esta temática específicamente en CCR<50 años con datos interesantes y alarmantes.

Por ejemplo, en Estados Unidos el consumo de bebidas azucaradas (aguas saborizadas, jugos de frutas, bebidas deportivas) aumentó considerablemente entre 1997 y 2001: la contribución calórica de bebidas azucaradas se duplicó del 4,8% al 10,3% en individuos entre 2-18 años, y del 5,1% al 12,3% en aquellos de 19-39 años, con repercusiones

metabólicas adversas en el curso de la vida, como mayor riesgo de obesidad y de diabetes II, ambos relacionados con el desarrollo del CCR (Nielsen & Popkin, 2004). La asociación entre el consumo de estas bebidas durante la adolescencia y el CCR<50 años fue recientemente explorado por Hur *et al* (Hur *et al.*, 2021), analizando prospectivamente un subgrupo de 41.272 mujeres del Estudio de Salud de Enfermeras II, una cohorte prospectiva de mujeres norteamericanas jóvenes, que entre otras cosas, informaron sobre la ingesta de bebidas azucaradas entre los 13 y los 18 años mediante un cuestionario de escuela secundaria validado en 1998. Se documentaron 109 casos de CCR<50 años durante 24 años de seguimiento; cada incremento de ración/día de consumo de bebidas azucaradas entre los 13 y los 18 años se relacionó con un riesgo 32% mayor de CCR<50^a (RR 1,32; IC95 % 1,00–1,75).

Otro ejemplo del incremento de exposición es el alcohol, que a pesar de ser uno de los principales factores de riesgo de carcinogénesis, su consumo mundial aumentó de 5,9 L/cápita en 1990 a 6,5 L/cápita en 2017, estimándose que alcanzará los 7,6 L/cápita para 2030. Debido a que el 59,1% de los 1.340 billones de individuos que consumieron alcohol en 2020 tenían entre 15-39 años (Manthey *et al.*, 2019), Jin *et al* investigaron la asociación entre el consumo diario promedio de alcohol y el riesgo de CCR<50 años entre 5.666.576 jóvenes coreanos de 20 a 49 años utilizando datos del Servicio Nacional de Seguro de Salud de Corea (2009-2019). Los autores identificaron 8.314 casos incidentes de CCR<50 años durante el período de seguimiento: los bebedores moderados y severos presentaron un riesgo 10% (RR 1,09; IC95 % 1,02-1,16) y 20% (RR 1,20; IC95 % 1,11-1,29) mayor, respectivamente, que los bebedores livianos; además, identificaron una relación entre la frecuencia de consumo de alcohol y el riesgo de CCR<50 años, con un aumento del riesgo del 7%, de 14% y del 27% en aquellos bebedores de 1-2, 3-4 y ≥ 5 días por semana, respectivamente. Por último, al analizar por localización tumoral, la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CCR<50 años fue observada únicamente en los cánceres de recto y de colon distal, pero no de cáncer de colon proximal (Jin *et al.*, 2023).

También se ha investigado la asociación entre el riesgo de CCR<50 años y el sedentarismo, que está aumentando globalmente debido a la creciente prevalencia del trabajo en el escritorio y al consumo pasivo de medios. En la actualidad el tiempo sedentario comprende la mitad de todas las horas de vigilia, y recientemente se ha relacionado con

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

varias enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el CCR y su precursor más común, los adenomas colónicos (Keum *et al.* 2016). Nguyen *et al* evaluaron prospectivamente la asociación entre CCR<50 años y los comportamientos sedentarios (principalmente el tiempo que pasaron frente a la televisión) de 89.278 mujeres de 25-42 años del Estudio de Salud de Enfermeras II (1991-2011). Con 118 casos incidentes de CCR<50 años, el tiempo sedentario frente a la televisión se asoció significativamente y de manera independiente con un mayor riesgo de CCR<50 años: las mujeres con más de 14 horas por semana de tiempo frente al televisor tuvieron un riesgo un riesgo 69% mayor de CCR<50 años (RR 1,69; IC95 %, 1,07-2,67) (Nguyen *et al.*, 2018).

Además, es fundamental recalcar que un cambio clave en el estilo de vida durante los últimos 30-40 años fue la introducción en la infancia de alimentos ultraprocesados. Estos alimentos bajos en fibra son un montaje de formulaciones industriales con aditivos alimenticios que contienen pocos (o ningún) alimentos enteros. Lamentablemente, componen la mayor parte de nuestra dieta ya que son económicos, sencillos de preparar, duraderos, y de gustos atractivos (Monteiro *et al.*, 2019). Sabemos que el consumo global de este tipo de alimentos ha subido rápidamente durante las décadas recientes, siendo el Reino Unido y los Estados Unidos los mayores consumidores, representando los alimentos ultraprocesados en estos países más del 50% de la ingesta diaria de calorías (Baker *et al.*, 2020). Durante los últimos años, algunos estudios observaron una asociación de estos alimentos con obesidad, diabetes tipo 2 y mortalidad global. Debido a la pobre composición nutricional, a la presencia de contaminantes neo-formados durante el proceso de industrialización, al uso de aditivos alimenticios controversiales, y a la presencia de carcinogénicos en los materiales de empaquetamiento, se hipotetiza que estos alimentos también aumentan el riesgo de cáncer mediante la alteración negativa de la composición del microbioma intestinal (Friedman, 2015). Para analizar esta idea, Chang *et al* analizaron recientemente la relación entre el consumo de alimentos ultraprocesados con el riesgo de cáncer y su mortalidad asociada en cánceres de 34 sitios específicos en una cohorte británica prospectiva de 197.426 adultos entre 40-69 años, con una media de seguimiento de 9,8 años. Los autores observaron que cada 10 puntos de porcentaje de aumento de consumo de alimentos ultraprocesados, se aumentaba el riesgo de incidencia (RR 1,02; IC95% 1,01-1,04) y de mortalidad global por cáncer (RR 1,06; IC95% 1,03-1,09) (Chang, Gunter, & Rauber, 2023). Debido a que el

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

consumo de estos alimentos se ha convertido en comidas habituales desde los primeros años de vida (como cereales procesados, galletitas, donnas, chocolates, pizzas, panes procesados, comidas congeladas, etc.), se podría esbozar que el aumento del CCR<50 años podría estar relacionado, también, con este nuevo hábito.

Por último, al investigar sobre exposiciones a potenciales factores de riesgo durante la infancia y la adolescencia que puedan impulsar el desarrollo de CCR a edades jóvenes, se ha hipotetizado que el uso recurrente o a largo plazo de antibióticos durante estas etapas de la vida (para tratamiento de infecciones en los primeros años y del acné en etapas más tardías) podrían generar cambios duraderos en la microbiota intestinal con un aumento consecuente de la susceptibilidad al cáncer. En este sentido, varios estudios epidemiológicos han observado correlaciones entre el uso prolongado de antibióticos y el riesgo de adenomas colónicos y de CCR mediante disbiosis intestinal (Cao *et al.*, 2017; Aneke-Nash *et al.*, 2021), pero fueron McDowell *et al* quienes observaron por primera vez en 2021 esta asociación con el CCR<50 años (McDowell *et al.*, 2022). Ellos realizaron un estudio de caso-control utilizando información de la base de datos de la Unidad de Investigación de Información Clínica de Atención Primaria de Escocia que contiene más de dos millones de pacientes registrados entre 1993-2011, y evidenciaron que el consumo de antibióticos se asoció con CCR en todas las edades, pero particularmente en individuos <50 años (<50ª: RR 1,49, IC95% 1,07-2,07, p=0,018 vs. >50 años: RR 1,09, IC95% 1,01-1,18, p=0,029).

Por lo tanto, es fundamental confeccionar estrategias para reducir el consumo de alcohol, de bebidas azucaradas, y de alimentos ultra procesados, y para mantener un estilo de vida activo entre niños, adolescentes, y adultos jóvenes, entre otras acciones, para aliviar la creciente carga de CCR en esta población. A pesar de que es necesario mejorar los resultados de sobrevida en pacientes con cáncer, es también igualmente fundamental prevenir el desarrollo del cáncer en primera instancia. El aumento del CCR en jóvenes no frenará si no se toman claras medidas para que las poblaciones vivan más saludablemente, con opciones de alimentos, bebidas y actividades deportivas más económicas y accesibles desde los primeros años de vida. Con la creciente evidencia de esta epidemia, los gobiernos no pueden esperar otra década para asumirlo, y deben empezar a actuar.

4.3.2 Selección de individuos con mayor riesgo de desarrollar CCR a edades jóvenes

Una estrategia principal para identificar a los pacientes con riesgo de padecer CCR < 50 años se basa en recabar información sobre antecedentes familiares de CCR. Este enfoque se apoya en estudios epidemiológicos que demuestran que tener un familiar de primer grado (FPG) con CCR duplica el riesgo de CCR y predispone a padecer CCR a edades más jóvenes que aquellos sin antecedentes familiares, y que cuántos más familiares haya con CCR y más joven sea el diagnóstico del CCR en el FPG, mayor es el riesgo (Lowery *et al.*, 2016). Por estos motivos, las guías actualizadas de la *Multi-Society Task Force* de Estados Unidos de 2021 recomiendan a aquellos individuos con FPG con CCR iniciar la vigilancia para CCR a los 40 años o 10 años antes del FPG más joven (US Preventive Services Task Force *et al.*, 2021). A pesar de la promoción generalizada de estas estrategias, las recomendaciones se basan en estudios de modelación (Naber *et al.*, 2018), con limitada evidencia que respalde la efectividad de las mismas. Hace pocos años Gupta *et al* intentaron evaluar la sensibilidad y la especificidad de las guías para la vigilancia basada en historia familiar de CCR mediante un estudio de caso-control de base poblacional, enfocado en individuos 40-49 años, con y sin CCR, enrolados entre 1998 y 2007 en el Registro Familiar de Cáncer de Colon de San Diego, Estados Unidos (con datos de 42.489 participantes de 15.049 familias (Gupta *et al.*, 2020). De los 2.473 casos con CCR entre 40-49 años, 614 cumplían criterios para iniciar vigilancia endoscópica antes de los 50 años en base a sus antecedentes familiares, y de ellos, 149 (24%) tenían un FPG con CCR más joven que su edad de diagnóstico. Por lo tanto, si se hubieran aplicado las guías de *Multi-Society Task Force* según antecedentes familiares de CCR, se hubieran identificado 1 de cada 4 individuos con CCR < 50 años como candidatos para iniciar vigilancia a una edad más joven que el diagnóstico de su CCR, pudiendo potencialmente haberlo prevenido. Los autores concluyen que los criterios basados en antecedentes familiares de CCR de las guías de prevención del CCR de la *Multi-Society Task Force* poseen una sensibilidad del 25% (614/2473, IC95% 0,23-0,27) y una especificidad del 90% (698/772, IC95% 0,88-0,92) para identificar individuos en riesgo de CCR entre 40-49 años, y sugieren que la implementación plena de estos criterios representa una oportunidad para su detección temprana (y por ende una posibilidad de mejor sobrevida) e incluso una oportunidad para su prevención. También subrayan que a pesar del rendimiento sustancial de las guías, existe una necesidad imperiosa

de desarrollar estrategias mejoradas y nuevos enfoques para identificar el otro 75% de los individuos en riesgo de padecer CCR<50 años.

Debido a que la mayoría de los individuos con CCR<50 años no presenta antecedentes familiares de CCR, y a que la mayoría de ellos desarrollan el CCR antes de los 45 años (edad a la cual podrían iniciar cribado), una alternativa para identificar individuos sanos con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad, y por lo tanto, candidatos a vigilancia endoscópica desde edades jóvenes, sería desarrollar opciones novedosas y no invasivas para abordar la brecha en la práctica clínica entre la detección temprana y la prevención del CCR a edades jóvenes.

Una estrategia podría ser realizar un panel multigenético de cáncer hereditario a nivel poblacional, mediante el análisis en simultáneo de un combo de 80-100 genes en ADN germinal por SNG (Jeon *et al.*, 2018). La experiencia hasta la fecha con la aplicación de estos paneles a pacientes con CCR sugiere que muchos de los portadores de síndromes hereditarios de CCR identificados no tenían antecedentes familiares de cáncer, lo que aumenta el potencial de una estrategia de pruebas de línea germinal basadas en la población para complementar la identificación basada en los antecedentes familiares. Sin embargo, es notable que incluso entre pacientes con CCR<50 años, los paneles multigenéticos disponibles en la actualidad identifican solo un 16% de síndromes hereditarios de cáncer subyacentes en esta población (Pearlman *et al.*, 2017). Además, varias razones pueden frenar el entusiasmo para la implementación de paneles multigenéticos a nivel poblacional: el costo de los mismos, la dificultad en el manejo de variantes genéticas de significancia incierta, y el desafío de identificar variantes patogénicas para las cuales la historia natural y las estrategias de manejo ideales no están claras.

Sin embargo, se podría plantear la implementación de un panel acotado para el síndrome de CCR hereditario más frecuente, el síndrome de Lynch. En esta línea, Gusaskaus *et al* realizaron un estudio de modelaje para estimar la costo-efectividad de realizar un cribado germinal en simultáneo para tres enfermedades con aplicaciones genómicas en el rango Tier 1: síndrome de Lynch, síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, e Hipercolesterolemia familiar (Guzauskas *et al.*, 2023). Las aplicaciones genómicas Tier 1 fueron designadas por la Oficina de Salud Pública Genómica del Centro para el Control y Prevención de Enfermedad (CCPE) de Estados Unidos como aquellas con guías y

recomendaciones basadas en evidencia para prevenir la morbilidad y la mortalidad asociada con riesgo genético (Dotson *et al.*, 2014). Las 3 enfermedades de herencia autosómica dominante asignadas a *Tier 1* predisponen a una alta incidencia de cáncer y de enfermedad cardiovascular durante la vida y presentan disponibilidad de intervenciones reductoras de riesgo probadas científicamente (Buchanan *et al.*, 2020). El síndrome de Lynch es particularmente de interés en esta reflexión, ya que es la causa más frecuente de CCR hereditario, está presente en el 8% de todos los individuos con CCR<50 años, y su identificación en portadores asintomáticos indica la vigilancia endoscópica bienal desde los 25 años, medida que ha demostrado disminuir la mortalidad por CCR en un 60% (Järvinen *et al.*, 2000; De Jong *et al.*, 2006). Gusaskaus *et al* observaron que el cribado de 100.000 individuos no seleccionados de 30 años resultó en 101 menos cánceres, 15 menos eventos cardiovasculares, y un aumento de 495 años de vida ajustados por calidad, con una costo-efectividad del 99% de simulaciones probabilísticas con un umbral de 100.000 dólares americanos por años de vida ajustados por calidad. Así, concluyeron que un cribado genómico poblacional con un panel acotado de genes con alta evidencia asociados a condiciones *Tier 1* según el CCPE es probablemente costo-efectivo en adultos norteamericanos <40 años, siempre y cuando el estudio sea relativamente económico (menos de 413 dólares americanos) y los individuos identificados como positivos tengan acceso a intervenciones preventivas.

Otras opciones novedosas y no invasivas para identificar individuos <50 años con mayor riesgo de CCR es el desarrollo de biomarcadores, como es el caso de la búsqueda de variantes genéticas de susceptibilidad al CCR<50 años y la utilización de biopsias líquidas. Wang *et al* (Wang *et al.*, 2023) recientemente identificaron 49 locis de susceptibilidad genética independientes significativamente asociados a mayor riesgo de CCR<50 años, mediante estudios de asociación y secuenciación de genoma completo de 1.490 casos de CCR<50 años de una gran cohorte europea. Los autores luego confeccionaron un modelo de Score de Riesgo Poligénico para evaluar el efecto genético de las variantes identificadas, observando que los individuos del grupo de riesgo genético alto tenían mayor riesgo de CCR<50 años que los individuos del grupo de riesgo genético bajo, y validaron estos hallazgos en una cohorte de CCR del Reino Unido (OR: 1,63; IC95%: 1,32–2,02, $p = 7,67 \times 10^{-6}$). Otra iniciativa en este escenario es la de Nakamura *et al* (Nakamura *et al.*, 2022),

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

quienes desarrollaron desde un biobanco de perfil de expresión de microARN de CCR's, una biopsia líquida de 7 firmas de microARN sobreexpresados de manera única y significativa en casos de CCR<50 años; luego, la validaron en muestras de plasma de varias cohortes de individuos con CCR, identificando finalmente una firma única de biopsia líquida de 4 microARN para el CCR<50 años (hsa-miR-513a-5p, hsa-miR-628-3p, hsa-miR-193a-5p, and hsa-miR-210). La base molecular de las biopsias líquidas es que la sangre transporta carga derivada del cáncer (mediante la liberación a la circulación sistémica de proteínas, metabolitos y ácidos nucleicos derivados del tumor), y en la actualidad, el desarrollo de las mismas está ganando atención para diagnóstico y seguimiento de varios cánceres, ya que podrían superar algunas de las limitaciones de las estrategias de detección actuales y son ampliamente aceptadas por los pacientes (Shigeyasu *et al.*, 2017). En conjunto, estas experiencias del desarrollo de scores poligénicos de riesgo y biopsias líquidas de diagnóstico temprano de CCR representan un enfoque novedoso para potenciar estrategias de prevención y para posicionarse como biomarcadores de diagnóstico mínimamente invasivo del CCR<50 años.

En el intento de seguir profundizando una medicina preventiva personalizada, discriminando aún mejor el riesgo de CCR entre individuos <50 años y el eventual beneficio de iniciar cribado o vigilancia antes de lo previsto, Archambault *et al* exploraron el desarrollo un modelo de predicción de riesgo que combinó factores de riesgo de estilo de vida con variantes germinales, es decir, sumaron lo discutido en el apartado 4.3.1. y el actual (Archambault *et al.*, 2022). Los autores incluyeron 3.486 casos de CCR<50 años y 3.890 controles provenientes de 13 estudios poblaciones (cohortes y casos-contróles), y construyeron dos “scores” o puntajes: uno de Riesgo Ambiental (SRA) y otro de Riesgo Poligénico (SRP). El SRA incluyó las siguientes variantes independientes: altura, índice de masa corporal, antecedentes de diabetes tipo 2, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de aspirina, uso de antiinflamatorios no esteroides, uso de hormonas menopáusicas (mujeres), consumo total de energía, nivel educativo, estilo de vida sedentario, y factores dietéticos (ingesta de fibra, calcio, folato, carne procesada, carne roja, frutas y verduras). El SRP incluyó los 141 polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP's por sus siglas en inglés) que en un estudio anterior de asociación de todo el genoma de CCR a gran escala habían alcanzado significación estadística (Al-Tassan *et al.*, 2015). Luego evaluaron los riesgos

relativos y absolutos de CCR<50^a según los valores del SRA y del SRP, estimando el desempeño discriminatorio de los *scores*, y observaron que valores altos de ambos *scores* fueron asociados con un aumento del riesgo relativo para CCR<50 años (OR por SD del SRA: 1,14, IC95% 1,08-1,20; OR por SD del SRP: 1,59, IC95%=1,51-1,68), contribuyendo así a la discriminación de casos y controles (área bajo la curva 0,631, IC95%= 0,615-0,647). Los individuos con un perfil de riesgo caracterizado por los terciles más altos tanto del SRA como del SRP tuvieron un riesgo 4,2 veces mayor de CCR<50 años en comparación con aquellos en los terciles más bajos (OR 4,21, IC 95% 3,27-5,42). Así, los autores concluyeron que un *score* personal que combine tanto factores de riesgos ambientales y de estilo de vida con riesgos genéticos podrían tener el potencial de identificar individuos con diferentes riesgos relativos y absolutos para desarrollar CCR<50 años y por lo tanto, podrían discriminar con mejor precisión aquellos que más se beneficiarían de un cribado o vigilancia a edades más jóvenes.

Por último, Jiang *et al* investigaron recientemente la asociación entre el uso prolongado de antibióticos y factores genéticos (Jiang *et al.*, 2023), utilizando los datos de 113.256 participantes del Biobanco del Reino Unido durante 2006-2010, con 165 casos de CCR<50 años y 719 casos de adenomas colorrectales <50 años. Además de también observar una asociación entre el uso prolongado de antibióticos con CCR<50^a (OR 1,48, IC95% 1,01-2,17, p=0,046) y con adenomas colorrectales (OR 1,40, IC95% 1,17-1,68, p< 0.001), vieron que este efecto era mayor en individuos con una variante particular del gen regulatorio de la microbiota intestinal llamado Fucosiltransferase 2(FUT2), el genotipo rs281377 TT/CT (OR 1,75, IC95% 1,16-2,64, p=0,008). Así, concluyen de que aunque se necesita más información sobre el tipo de antibiótico consumido, la duración del tratamiento y el período de la vida en el cual fue utilizado, conocer el tipo específico de la flora intestinal y los distintos genotipos de los individuos podría ser una información necesaria y útil previa al tratamiento con antibióticos durante la infancia y la adolescencia, para evitarlo en aquellos con más riesgo de desarrollar CCR a edades jóvenes.

Mientras estas nuevas estrategias se vuelvan disponibles en la práctica asistencial, debemos aunar todos los esfuerzos para implementar las recomendaciones de vigilancia en individuos con antecedentes familiares de CCR, ya que estas tienen el potencial para mejorar la detección temprana del CCR e incluso para prevenirlo. Sin embargo, esto es todo un

desafío. El interrogatorio sobre antecedentes familiares en individuos jóvenes es infrecuente, como demostró un estudio en donde solo el 39% de los individuos <50 años habían sido interrogados sobre sus antecedentes familiares de cáncer (Murff, Greevy, & Syngal, 2007), y en general la edad al diagnóstico del cáncer en el familiar suele no recordarse (Mitchell, 2004). Además, la adherencia a las guías de vigilancia de individuos con antecedentes FPG suele ser baja, con estimaciones del 30-35% (Lowery *et al.*, 2016), perdiéndose así oportunidades para la detección temprana y la prevención del CCR<50 años.

Por estos motivos, proponemos las siguientes acciones concretas para intensificar la recolección de antecedentes familiares de CCR y actuar en consecuencia: 1) mayor promoción de la concientización en la población sobre los antecedentes familiares de cáncer, 2) profundo y detallado interrogatorio sobre antecedentes familiares de cáncer, 3) entrenamiento entre los proveedores de salud sobre las medidas de vigilancia recomendadas según los antecedentes familiares, y 4) recomendaciones enfáticas por parte de médicos y médicas sobre la edad del inicio de la vigilancia y el intervalo adecuado según los antecedentes familiares como factor clave para alentar la adherencia. Estas acciones pueden implementarse mientras debatimos si debemos bajar o no la edad de cribado y esperamos estudios para identificar individuos sanos con mayor riesgo de CCR y personalizar la prevención en jóvenes.

4.3.3 Síntomas de bandera roja

Aunque el cribado de CCR comience a los 45 años, la mitad de los casos sucede en individuos <45años y sin antecedentes familiares de CCR, por lo que no son candidatos a cribarse ni a iniciar vigilancia a edades más tempranas. Una detección más temprana del CCR en esta población podría ser crítica para reducir la mayor mortalidad asociada con una enfermedad avanzada y podría reducir la necesidad de un tratamiento más agresivo y mejorar la calidad de vida “del sobreviviente”. Por lo tanto, la tercera acción que puede implementarse para intentar disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR<50 años es el reconocimiento de síntomas de alarma o “bandera roja” que disparen una pronta evaluación y la realización de un método diagnóstico más temprano para confirmar o descartar la presencia de un CCR subyacente. Los principales desafíos de operativizar una pronta evaluación de signos y síntomas son: identificar cuales signos y síntomas deben disparar un

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

estudio diagnóstico, 2) definir el mejor método diagnóstico que debería utilizarse, y 3) estipular el tiempo en el cual el método diagnóstico debería realizarse, para evitar que el retraso diagnóstico implique estadios más avanzados (Yen & Patel, 2023).

A pesar de haber varias publicaciones previas, un estudio reciente (Fritz *et al.*, 2023) de casos y controles identificó, dentro de 17 signos y síntomas de bandera roja, la asociación entre CCR<50 años y cuatro de estos. El estudio fue realizado utilizando las historias clínicas electrónicas de 113 millones de beneficiarios (18-64 años) de un seguro médico comercial de Estados Unidos llamado “*IBM MarketScan Commercial Database*”. Se identificaron 5.075 casos incidentes de CCR (con un tiempo promedio desde el primer signo o síntoma al diagnóstico de 8,7 meses), y cuatro signos y síntomas útiles como bandera roja entre 3 meses y dos años antes de la fecha índice: sangrado rectal, anemia ferropénica, dolor abdominal, y diarrea; tener al menos uno, dos o tres de estos signos o síntomas se asoció con un aumento de 1,9, 3,6 y 6,5 veces de padecer CCR<50 años. Se resume la información en la siguiente tabla:

Tabla 5. Frecuencia de signos y síntomas de bandera roja para CCR a edades jóvenes

Signo/síntoma	Frecuencia casos (%)	Frecuencia controles (%)	OR	IC 95%
Sangrado rectal	7,2	1,3	5,13	4,36-6,04
Anemia ferropénica	2,3	0,9	2,07	1,61-2,66
Diarrea	2,8	1,4	1,43	1,14-1,78
Dolor abdominal	11,6	7,7	1,34	1.19-1.49

Fuente: Elaboración propia a partir de (Fritz *et al.*, 2023)

Los autores concluyeron que sus resultados subrayan la importancia de priorizar una cascada de estudios diagnósticos en individuos <50 años con sangrado rectal o anemia, independientemente de su historia familiar y su rango etario, para descartar un CCR subyacente, y exigen como fundamental una mayor conciencia por parte de los proveedores de salud y de los pacientes sobre los signos y síntomas de alerta asociados, especialmente cuando se experimentan en combinación.

Lamentablemente, los cuatro signos y síntomas identificados son muy frecuentes en la población general y no resulta factible ofrecer una VCC a todos los individuos que los presenten. A modo de ejemplo, una encuesta en 2018 de Estados Unidos con 70.000 respondedores identificó que el 24,8% tenía dolor abdominal, el 20,2% diarrea, y el 5,6% anemia; haciendo un cálculo en base a estos datos, la población norteamericana entre 18-49 años, y los OR informados en el estudio, se necesitarían 59.856 VCC's en este grupo etario para diagnosticar dos casos de CCR. Si se realizaran VCC solamente a aquellos con dos o tres signos o síntomas de bandera roja, se necesitarían 2.060 y 1.747 VCC's, respectivamente, para diagnosticar un caso de CCR (Yen & Patel, 2023). Por lo tanto, al no existir un acceso inmediato equitativo e ilimitado a VCC (en Estados Unidos ni en otro país del mundo), parece imposible poder efectivizar lo propuesto por Fritz *et al.* Es por eso que se torna indispensable crear herramientas de estratificación de riesgo para identificar aquellos individuos con sagrado rectal o anemia ferropénica que merecen una VCC. Mientras esperamos la aplicación de scores poligénicos o mixtos, como hemos comentado, un abordaje práctico podría ser filtrar con un estudio de SOMFi aquellos <50 años con signos o síntomas en quienes deberíamos priorizar una VCC.

En esta línea, D'Souza *et al* (D'Souza *et al.*, 2021) evaluaron en Inglaterra si un estudio de SOMFi pudiera ser utilizado para seleccionar aquellos pacientes con síntomas de bandera roja para CCR que deberían realizar con urgencia una VCC. Diseñaron un estudio multicéntrico doble ciego de precisión diagnóstica en 50 hospitales del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra entre 10/2017 y 12/2019, en el cual aquellos individuos derivados al segundo nivel de atención para realizar una VCC por sospecha clínica de CCR fueron invitados, además, a realizar un estudio de SOMFi con distintos niveles de corte de la hemoglobina (ug)/materia fecal (g). Luego evaluaron la sensibilidad estudio y las variables relevantes en su precisión diagnóstica. Se incluyeron 9.822 pacientes, con una edad promedio de 64 años, con una prevalencia de CCR en las VCC's del 3,3%. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 6. Valor predictivo, sensibilidad y especificidad del TSOMF para CCR

Nivel de corte de hemoglobina en materia fecal (ug/g)	SOMFi positivo (%)	Valor predictivo positivo del SOMFi	Valor predictivo negativo del SOMFi	Sensibilidad del SOMFi	Especificidad del SOMFi
2	37,2	8,7	99,8	97	64,9
10	19	16,1	99,6	90,9	83,5
150	7,6	31,1	98,9	70,8	94,6

Fuente: elaboración propia a partir de (D’Souza et al., 2021)

Los autores demostraron por primera vez en un estudio randomizado doble ciego que el estudio de SOMFi puede ser utilizado para seleccionar pacientes con síntomas de bandera roja que deben realizar con “urgencia” (en un período de hasta dos semanas) una VCC diagnóstica, y la sensibilización del mismo puede ser maximizada al 97% utilizando un nivel de corte de 2 ug hemoglobina/g materia fecal. Podría utilizarse un nivel de corte superior para reducir el número necesario de VCC’s según este algoritmo, pero esto implicaría detectar menos casos de CCR. Por lo tanto, los autores concluyen que el estudio de SOMFi podría ser utilizado para descartar un CCR subyacente con una sensibilidad similar a la VCC, en pacientes con síntomas de bandera roja.

Así, siguiendo la reflexión de Yen *et al* (Yen & Patel, 2023), si se realizara un cribado con estudio de SOMFi a los 59.856 individuos con algún síntoma de bandera roja según la encuesta de Estados Unidos, y solo se realizara VCC a aquellos con estudio positivo con un nivel de corte de 2 ug de hemoglobina, se necesitarían solamente 12 VCC’s para detectar dos casos de CCR (en vez de 59.856 en todos los sintomáticos).

Lamentablemente, el número de individuos con CCR<50 años en el estudio de D’Souza *et al* fue limitado, y por lo tanto, no está claro si estos resultados pueden ser generalizados a individuos jóvenes. Si los resultados se replican en un eventual estudio similar en jóvenes sintomáticos <50 años, el estudio de SOMFi, un análisis económico y ampliamente disponible, podría potencialmente proveer la estratificación de riesgo necesaria

para realmente seleccionar aquellos jóvenes con síntomas que necesitan una VCC en un período oportuno.

4.4 Limitaciones, aspectos no explorados, y sugerencias

4.4.1 Limitaciones del estudio

Los estudios ecológicos son aquellos en que la unidad de análisis son grupos de población en lugar de individuos. La unidad ecológica puede ser: geográfica (cuando se comparan distintas unidades geográficas), temporal (cuando se comparan los cambios observados en una misma unidad geográfica a lo largo del tiempo), y mixta (cuando se comparan simultáneamente distintas unidades geográficas y su evolución temporal). De hecho, el único requisito para realizar un estudio ecológico es disponer de la información fiable sobre la enfermedad y la eventual exposición si se quiere analizar asociaciones, mediante utilización de datos secundarios públicamente disponibles, siendo las medidas de frecuencia más habitualmente utilizadas la mortalidad o la incidencia.

La mayor limitación de este tipo de estudios es la falacia ecológica: consiste en que, a causa de factores de confusión potenciales, una asociación observada entre variables agregadas no necesariamente se da a nivel individual, y por lo tanto, solo es posible realizar inferencias a nivel grupal o poblacional, y no individual (Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 2017).

Otra limitación a considerar es la calidad del registro de defunciones utilizado en nuestro trabajo, que son los datos de mortalidad del Sistema de Estadísticas Vitales de la DEIS. Este proyecto de investigación analizó datos de la mortalidad por una causa específica, por lo tanto, un potencial sesgo es el error sistemático que puede ocurrir durante la recolección de los datos de defunciones y durante el suministro de información del informe estadístico de defunción (errores de contenido). El error más frecuente que ocurre durante la recolección de la información de las defunciones es la falta de inclusión de defunciones por parte del sistema de estadísticas vitales, llamada “sub-registro” u “omisión del registro”, y definido como “la magnitud de eventos ocurridos que no han sido captados por el sistema de registro” (Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 2017). La no registración de las muertes (legal y estadística) puede obedecer a innumerables

factores, destacándose entre los más importantes la falta de delegaciones administrativas del registro civil (que, por cuestiones geográficas, políticas o de recursos, no logra cubrir la totalidad del territorio nacional), y la falta de articulación entre el registro civil y el sistema de estadísticas vitales, con un funcionamiento ineficiente. En este sentido, la calidad de los informes estadísticos de defunciones y de la mortalidad dentro del Sistema de Estadísticas Vitales en Argentina son de alta calidad, con un sub-registro menor al 5% (Naciones Unidas, 2014).

Por otro lado, aún cuando las defunciones hayan sido registradas, puede ocurrir que no se respondan uno o varios ítems del instrumento de recolección de datos, o que las respuestas que se consignan sean erróneas, generando los errores de contenido “aludiendo a todos aquellos casos en que las personas o eventos se han contabilizado, pero sus características se han registrado incorrectamente”. Se trata de errores que se refieren a la calidad de la información, es decir, cualitativos” (Naciones Unidas, 2014). Estos errores pueden originarse por diversas causas, como problemas en el diseño del instrumento, deficiencias en la capacitación de las personas que deben llenarlos, dificultades de comprensión por parte del informante o, también, intencionalidad en ocultar cierta información. La situación se vuelve notablemente más crítica cuando la incompletitud afecta a las “causas de muerte”, ya que, desde la perspectiva estadística, este es uno de los datos más valiosos en la certificación de una defunción. En nuestro trabajo realizamos el análisis de las tasas de mortalidad por CCR en individuos 20-54^a según su localización tumoral (proximal vs. distal al ángulo esplénico), pero inferimos según los resultados que la mayoría de las muertes por CCR fueron clasificadas como C18, y por lo tanto como explicamos en el apartado “4.1 Análisis de resultados” sería un error cualitativo del dato de la causa de muerte, y por lo tanto no podemos afirmar que el aumento de las tasas de mortalidad en los jóvenes sucedió en colon derecho.

Por último, una consecuencia de la serie temporal puede ser su inestabilidad, cuando se analizan eventos infrecuentes o cuya magnitud es prácticamente despreciable con relación a la población en la cual ocurren, como las enfermedades raras o las que tienen una baja prevalencia, dentro de las cuales se encuentra el CCR en individuos <50 años.

4.4.2 Aspectos no explorados

No realizamos en este estudio un análisis de la tendencia de las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes según el área geográfica; a pesar de que fue una sugerencia inicial explorar diferencias regionales, no fue posible debido a limitaciones metodológicas que aumentaban sustancialmente la complejidad sin por ello necesariamente aportar a los objetivos centrales del estudio, y preferimos entonces centrarnos en las tendencias nacionales.

Tampoco realizamos la cuantificación de las tendencias temporales de las tasas de mortalidad con el programa *Joinpoint Regression (JR)*, que es una técnica estadística utilizada para el análisis de las tendencias en la mortalidad que permite adaptarse a eventuales cambios mediante el ajuste de diversas rectas por tramos, a la vez que identifica la cantidad de tramos necesarios para describir el fenómeno y estima un cambio porcentual anual (*annual percent change - APC*) con su respectivo IC95% (y describe los aumentos o disminuciones de los APC como estadísticamente significativos o no). Debido a que la metodología analítica del JR es sumamente avanzada y compleja, y a que el foco del proyecto fue la descripción de la distribución temporal de las tasas de la mortalidad por CCR, se aceptó la sugerencia realizada por el jurado durante la defensa del proyecto de tesis, y se pospuso el análisis de nuestros resultados mediante la técnica del JP para un futuro estudio.

4.4.3 Sugerencias

Debido a que es probable que las tasas de mortalidad por CCR según sexo, grupo de edad y causas tenga un comportamiento diferencial según la región del país, sugerimos que la exploración de diferencias regionales conforme el objetivo central de una investigación futura. También sugerimos que se analicen los datos de las tendencias de mortalidad por CCR en todos los grupos etarios mediante la técnica estadística de JP para una eventual publicación del trabajo.

Otras sugerencias para estudios futuros sobre esta temática son: 1) analizar la asociación entre la mortalidad por CCR en jóvenes y otras variables de interés que podrían estar operando en este fenómeno (como el nivel socioeconómico, la obesidad, la actividad física, la dieta, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, etc.) utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo; 2) realizar un estudio de evaluación económica utilizando

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

un modelaje de microsimulación para estimar la asociación entre bajar la edad de cribado para el CCR con TSOMFi en Argentina y: las tasas de incidencia del CCR en jóvenes, las tasas de mortalidad por CCR en jóvenes, y el costo del sistema de salud; y 3) estudiar las tendencias temporales de la mortalidad en jóvenes por otros cánceres frecuentes como el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, y el cáncer gástrico.

5. CONCLUSIONES

Las tasas de incidencia del CCR, y su respectiva mortalidad, han aumentado en adultos <50 años en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Canadá, China, y varios países de Europa desde mediados de los años '90, con un alarmante aumento del 2 al 4% por año desde entonces. Este fenómeno refleja un efecto cohorte, mediante el cual aquellos individuos nacidos alrededor de 1990 tienen el doble de riesgo de padecer cáncer de colon y el cuádruple de riesgo de padecer cáncer de recto en comparación con aquellos nacidos en 1950.

Aunque el diagnóstico subyacente del síndrome de Lynch y los antecedentes familiares de CCR pueden ser factores potencialmente contribuyentes, ninguno explica el aumento de esta entidad. Varios factores de riesgo ambientales, incluyendo exposiciones en la vida temprana, han sido propuestos como causa del aumento del CCR a edades jóvenes, como la obesidad, el síndrome metabólico, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la diabetes II, la hipertensión, la hiperlipidemia, las dietas occidentalizadas con bebidas azucaradas, alimentos ultra procesados y baja ingesta de frutas y verduras. Incluso el uso de antibióticos durante la infancia y la adolescencia y el aumento de cesáreas han sido postulados también como factores causales.

Como un primer paso para combatir este aumento, las guías norteamericanas recomiendan a partir del año 2021 iniciar el cribado de esta enfermedad a los 45 años en la población general, en vez de a los 50 años, como lo hacían hasta ese entonces. Recientemente, en 6/2022, el Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana de CCR del INC de Argentina publicó una Guía de Práctica Clínica con recomendaciones para el tamizaje organizado del CCR en población de riesgo promedio, en la cual sugirió, por el momento, no realizar cribado programático de CCR en población de 45-49 años. Los motivos de esa recomendación fueron la ausencia de información empírica de calidad en el balance de beneficios y riesgos, un posible incremento del riesgo de dispersión de recursos, de la inequidad, y de la saturación del sistema. Sin embargo, agregaron en su conclusión que será fundamental ampliar los conocimientos sobre las características epidemiológicas locales, entre otros, para sostener o revisar esta recomendación en el futuro.

Presentamos en este trabajo los primeros datos epidemiológicos sobre el CCR a edades tempranas de nuestro país, y también de Latinoamérica. Evidenciamos un aumento sostenido de las tasas de mortalidad por CCR en hombres y en mujeres <55 años durante los últimos 24 años, subrayando la necesidad imperiosa de detectar la enfermedad en estadios tempranos. Así, aportamos la primera información para volver a discutir la necesidad de bajar la edad de cribado para el CCR en nuestro país. Sin embargo, es fundamental recalcar que esto generaría una enorme carga para el sistema de salud y aumentaría la disparidad actual, y que además los individuos <45 años, en quienes se vieron los mayores aumentos, quedarían por fuera de estas guías. Por lo tanto, creemos que debemos reflexionar sobre cuál es la edad ideal para iniciar el cribado hoy en Argentina y realizar en primera instancia un estudio de costo-efectividad, pero también creemos que debemos educar a la población general y a la comunidad médica sobre los síntomas de bandera roja para el CCR en jóvenes y sobre la importancia de conocer los antecedentes familiares de cáncer. Así, podremos generar estrategias personalizadas más costo-efectivas para identificar aquellos individuos <50 años que deberían estudiarse antes de la edad indicada por nuestras guías.

Por último, sabemos que los estudios observacionales sólo arañan la superficie de nuestra comprensión de la biología del CCR a edades jóvenes, y los esfuerzos por desentrañar la probable etiología multifactorial de esta entidad se ven obstaculizados por varios desafíos. Es de vital importancia realizar estudios epidemiológicos sólidos con datos sobre dietas y estilos de vida validados, repetidos y recopilados prospectivamente a lo largo de todo el proceso vital, para medir con precisión las exposiciones, sus posibles factores de confusión y la ventana de tiempo y la latencia del cáncer. Además, lo ideal sería que estas cohortes prospectivas incluyeran una colección coincidente de bioespecímenes seriados, como sangre, tejido y heces a lo largo del tiempo, para permitir una investigación detallada de los mecanismos subyacentes provocados por las exposiciones ambientales en el tumor, el microambiente del tumor, y la microbiota intestinal. Lamentablemente, estos estudios son raros en adultos y en gran medida ausentes entre niños o adolescentes debido a la complejidad y al costo de realizar y mantener tales cohortes.

El camino a seguir para combatir el aumento del CCR a edades jóvenes no es corto ni sencillo. Comenzar el cribado del CCR para la población promedio a los 45 años podría ser un primer paso para reconocer esta epidemia. Sin embargo, la urgencia de recorrer este

Antelo M. Tendencia temporal de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Argentina, 1997-2020. ¿Es momento de bajar la edad de inicio de cribado de esta enfermedad? [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús, 2024.

camino es primordial, particularmente para los pacientes más jóvenes que no cumplen con la edad de detección recomendada. ¿Qué pasos se pueden tomar para trazar este camino? Por ejemplo, la conformación de centros especializados de excelencia que se centren en pacientes jóvenes con CCR podría establecer un modelo de atención clínica integral para esta población, y permitiría la investigación multidisciplinaria; además, la formación de colaboraciones globales podría facilitar la acumulación de pacientes y de muestras biológicas, y acelerar el ritmo del progreso. Aunque cada uno de estos pasos requiere compromiso y perseverancia, es el creciente número de pacientes jóvenes que luchan valientemente contra esta enfermedad lo que será la brújula que nos mantendrá en el camino hacia una mejor comprensión, prevención y tratamiento del CCR a edades tempranas.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAFP. (2023). “American Academy of Family Physicians. Clinical Preventive Service Recommendation. Colorectal Cancer Screening, Adults.” [Internet] Disponible en: <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/colorectal-canceradults>.

Almeida Filho N and Rouquayrol MZ. (2008). Introducción a La Epidemiología. Editorial Lugar.

Al-Tassan, Nada A., Nicola Whiffin, Fay J. Hosking, Claire Palles, Susan M. Farrington, Sara E. Dobbins, Rebecca Harris, et al. (2015). A New GWAS and Meta-Analysis with 1000 Genomes Imputation Identifies Novel Risk Variants for Colorectal Cancer. Scientific Reports. [Internet]. 5 (10442):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep10442>.

Anderson, R. N., and H. M. Rosenberg. (1998). Age Standardization of Death Rates: Implementation of the Year 2000 Standard. National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. [Internet]. 47 (3): 1–16.
Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr47/nvs47_03.pdf.

Andrews, Jeff, Gordon Guyatt, Andrew D. Oxman, Phil Alderson, Philipp Dahm, Yngve Falck-Ytter, Mona Nasser, et al. (2013). GRADE Guidelines: 14. Going from Evidence to Recommendations: The Significance and Presentation of Recommendations. [Internet]. Journal of Clinical Epidemiology. 66 (7): 719–25.
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>.

Aneke-Nash, Chino, Garrett Yoon, Mengmeng Du, and Peter Liang. (2021). Antibiotic Use and Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Internet]. BMJ Open Gastroenterology. 8 (1): e000601.
Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000601>.

Antelo, Marina, Francesc Balaguer, Jinru Shia, Yan Shen, Keun Hur, Leticia Moreira, Miriam Cuatrecasas, et al. (2012). A High Degree of LINE-1 Hypomethylation Is a Unique Feature of Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. PLoS ONE. 7 (9): e45357.
Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045357>.

Antelo, Marina, Mariano Golubicki, Enrique Roca, Guillermo Mendez, Marcela Carballido, Soledad Iseas, Miriam Cuatrecasas, et al. (2019). Lynch-like Syndrome Is as Frequent as Lynch Syndrome in Early-Onset Nonfamilial Nonpolyposis Colorectal Cancer. [Internet]. International Journal of Cancer. 145 (3): 705–13.
Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32160>.

Antelo, Marina, Daniela Milito, Jennifer Rhees, Enrique Roca, Miguel Barugel, Miriam Cuatrecasas, Leticia Moreira, et al. (2015). Pitfalls in the Diagnosis of Biallelic PMS2 Mutations. [Internet]. Familial Cancer. 14 (3): 411–14.
Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9793-0>.

Archambault, Alexi N, Jihyoun Jeon, Yi Lin, Minta Thomas, Tabitha A Harrison, D Timothy Bishop, Hermann Brenner, et al. (2022). Risk Stratification for Early-Onset Colorectal Cancer Using a Combination of Genetic and Environmental Risk Scores: An International Multi-Center Study. [Internet]. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 114 (4): 528-539. Disponible en: [djac003. https://doi.org/10.1093/jnci/djac003](https://doi.org/10.1093/jnci/djac003).

Ashktorab, Hassan, Kimberly Vilmenay, Hassan Brim, Adeyinka O. Laiyemo, Angsom Kibreab, and Mehdi Nouraie. (2016). Colorectal Cancer in Young African Americans: Is It Time to Revisit Guidelines and Prevention? [Internet]. Digestive Diseases and Sciences. 61 (10): 3026–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4207-1>.

Austin, Harland, S. Jane Henley, Jessica King, Lisa C. Richardson, and Christie Ehemann. (2014). Changes in Colorectal Cancer Incidence Rates in Young and Older Adults in the United States: What Does It Tell Us about Screening. [Internet]. Cancer Causes & Control. 25 (2): 191–201. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0321-y>.

Bacon, Harry E., and W. Burgess Sealy. (1939). Malignancy of the Anus, Rectum and Sigmoid Colon in the Young. [Internet]. The American Journal of Surgery. 45 (2): 339–47. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(39\)90426-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(39)90426-5).

Bailey, Christina E., Chung-Yuan Hu, Y. Nancy You, Brian K. Bednarski, Miguel A. Rodriguez-Bigas, John M. Skibber, Scott B. Cantor, and George J. Chang. (2015). Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. [Internet]. JAMA Surgery. 150 (1): 17-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756>.

Baker, Phillip, Priscila Machado, Thiago Santos, Katherine Sievert, Kathryn Backholer, Michalis Hadjikakou, Cherie Russell, et al. (2020). Ultra-processed Foods and the Nutrition Transition: Global, Regional and National Trends, Food Systems Transformations and Political Economy Drivers. [Internet]. Obesity Reviews. 21 (12): e13126. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.13126>.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68 (6): 394–424. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Brenner, Darren R., Yibing Ruan, Eileen Shaw, Prithwish De, Steven J. Heitman, and Robert J. Hilsden. (2017). Increasing Colorectal Cancer Incidence Trends among Younger Adults in Canada. [Internet]. Preventive Medicine. 105 (December): 345–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.10.007>.

Buchanan, Adam H., H. Lester Kirchner, Marci L.B. Schwartz, Melissa A. Kelly, Tara Schmidlen, Laney K. Jones, Miranda L.G. Hallquist, et al. (2020). Clinical Outcomes of a Genomic Screening Program for Actionable Genetic Conditions. [Internet]. Genetics in Medicine 22 (11): 1874–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0876-4>.

Cao, Yin, Kana Wu, Raaj Mehta, David A Drew, Mingyang Song, Paul Lochhead, Long H Nguyen, et al. (2017). Long-Term Use of Antibiotics and Risk of Colorectal Adenoma. [Internet]. *Gut*. 67 (4):672-678. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313413>.

Cassetti, Tiziana, Fabrizio Stracci, Antonio Canosa, Liliana Minelli, Massimo Scheibel, Carlo Romagnoli, and Francesco La Rosa. (2007). Epidemiology of Colorectal Cancer in the Umbria Region of Italy: Prescreening Period. [Internet]. *Tumori Journal*. 93 (1): 13–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/030089160709300103>.

Cavestro, Giulia Martina, Alessandro Mannucci, Raffaella Alessia Zuppardo, Milena Di Leo, Elena Stoffel, and Giovanni Tonon. (2018). Early Onset Sporadic Colorectal Cancer: Worrisome Trends and Oncogenic Features. [Internet]. *Digestive and Liver Disease*. 50 (6): 521–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.009>.

CELADE-CEPAL. (2022). Estimaciones y Proyecciones de Población a Nivel Nacional, de Los 20 Países de América Latina: Archivos Excel.

Chang Kiara, Gunter Marc, and Rauber Fernanda. (2023). Ultra-Processed Food Consumption, Cancer Risk and Cancer Mortality: A Large-Scale Prospective Analysis within the UK Biobank. *The Lancet*. 56: 1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101840>.

Citarda, F, G Tomaselli, R Capocaccia, S Barcherini, M Crespi, and The Italian Multicentre Study Group. (2001). Efficacy in Standard Clinical Practice of Colonoscopic Polypectomy in Reducing Colorectal Cancer Incidence. [Internet]. *Gut*. 48 (6): 812–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gut.48.6.812>.

Currais, Pedro, Isadora Rosa, and Isabel Claro. (2022). Colorectal Cancer Carcinogenesis: From Bench to Bedside. [Internet]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 14 (3): 654–63. Disponible en: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.654>.

Curtius, Kit, Samir Gupta, and C. Richard Boland. (2022). Review Article: Lynch Syndrome—a Mechanistic and Clinical Management Update. [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 55 (8): 960–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.16826>.

Davis, Donald M., Jorge E. Marcet, Jared C. Frattini, Andrew D. Prather, James J.L. Mateka, and Valentine N. Nfonso. (2011). Is It Time to Lower the Recommended Screening Age for Colorectal Cancer? [Internet]. *Journal of the American College of Surgeons*. 213 (3): 352–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033>.

De Jong, Andrea E., Yvonne M.C. Hendriks, Jan H. Kleibeuker, Sybrand Y. De Boer, Annemieke Cats, Gerrit Griffioen, Fokko M. Nagengast, Frits G. Nelis, Matti A. Rookus, and Hans F.A. Vasen. (2006). Decrease in Mortality in Lynch Syndrome Families Because of Surveillance. [Internet]. *Gastroenterology*. 130 (3): 665–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.032>.

Dotson, W D, M P Douglas, K Kolor, A C Stewart, M S Bowen, M Gwinn, A Wulf, et al. (2014). Prioritizing Genomic Applications for Action by Level of Evidence: A Horizon-Scanning Method. [Internet]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 95 (4): 394–402. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.226>.

D'Souza, Nigel, Theo Georgiou Delisle, Michelle Chen, Sally Benton, and Muti Abulafi. (2021). Faecal Immunochemical Test Is Superior to Symptoms in Predicting Pathology in Patients with Suspected Colorectal Cancer Symptoms Referred on a 2WW Pathway: A Diagnostic Accuracy Study. [Internet]. *Gut*. 70 (6): 1130–38. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321956>.

Dulai, Parambir S., William J. Sandborn, and Samir Gupta. (2016). Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. [Internet]. *Cancer Prevention Research*. 9 (12): 887–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0124>.

Dutra, Viviane Gomes Parreira, Virgilio Augusto Gomes Parreira, and Raphael Mendonça Guimarães. (2018) Evolution of mortality for colorectal cancer in Brazil and regions, by sex, 1996-2015. [Internet]. *Arquivos de Gastroenterologia* 55 (1): 61–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-12>.

Fattore, G. (2021). Mortalidad Por Cáncer Colorrectal, En Base a Datos de La DEIS, 2019. [Internet]. INC, Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccr>.

Fedewa, Stacey A., Rebecca L. Siegel, Ann Goding Sauer, Priti Bandi, and Ahmedin Jemal. (2020). Colorectal Cancer Screening Patterns after the American Cancer Society's Recommendation to Initiate Screening at Age 45 Years. [Internet]. *Cancer* 126 (6): 1351–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.32662>.

Ferlay, J., M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, and F. Bray. (2019). Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. [Internet]. *International Journal of Cancer* 144 (8): 1941–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.

Friedman, Mendel. (2015). Acrylamide: Inhibition of Formation in Processed Food and Mitigation of Toxicity in Cells, Animals, and Humans. [Internet]. *Food & Function*. 6 (6): 1752–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C5FO00320B>.

Fritz, Cassandra D L, Ebunoluwa E Otegbeye, Xiaoyu Zong, Joshua Demb, Katelin B Nickel, Margaret A Olsen, Matthew Mutch, Nicholas O Davidson, Samir Gupta, and Yin Cao. (2023). Red-Flag Signs and Symptoms for Earlier Diagnosis of Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 115 (8): 909–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djad068>.

Gandhi, J, C Davidson, C Hall, J Pearson, T Eglinton, C Wakeman, and F Frizelle. (2017).

Population-Based Study Demonstrating an Increase in Colorectal Cancer in Young Patients. [Internet]. *British Journal of Surgery*. 104 (8): 1063–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.10518>.

Goncalves, Marcus D., Changyuan Lu, Jordan Tutnauer, Travis E. Hartman, Seo-Kyoung Hwang, Charles J Murphy, Chantal Pauli, et al. (2019). High-Fructose Corn Syrup Enhances Intestinal Tumor Growth in Mice. [Internet]. *Science* 363 (6433): 1345–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aat8515>.

Gupta, Samir, Balambal Bharti, Dennis J. Ahnen, Daniel D. Buchanan, Iona C. Cheng, Michelle Cotterchio, Jane C. Figueiredo, et al. (2020). Potential Impact of Family History–Based Screening Guidelines on the Detection of Early-onset Colorectal Cancer. [Internet]. *Cancer*. 126 (13): 3013–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.32851>.

Guzauskas, Gregory F., Shawn Garbett, Zilu Zhou, Jonathan S. Schildcrout, John A. Graves, Marc S. Williams, Jing Hao, et al. 2023. Population Genomic Screening for Three Common Hereditary Conditions: A Cost-Effectiveness Analysis. [Internet]. *Annals of Internal Medicine*. 176 (5): 585–95. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M22-0846>.

Howlander N, AM Noone, M Krapcho, D Miller, A Brest, M Yu, and J Ruhl. (2021). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. [Internet]. Bethesda. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.

Hur, Jinhee, Ebunoluwa Otegbeye, Hee-Kyung Joh, Katharina Nimptsch, Kimmie Ng, Shuji Ogino, Jeffrey A Meyerhardt, et al. (2021). Sugar-Sweetened Beverage Intake in Adulthood and Adolescence and Risk of Early-Onset Colorectal Cancer among Women. [Internet]. *Gut*. 70 (12): 2330–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323450>.

IARC. (2020). Argentina: Source GLOBOCAN 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>.

INDEC. (2019). 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados Definitivos 2019. [Internet]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.

Järvinen, Heikki J., Markku Aarnio, Harri Mustonen, Katja Aktan–Collan, Lauri A. Aaltonen, Päivi Peltomäki, Albert De La Chapelle, and Jukka–Pekka Mecklin. (2000). Controlled 15-Year Trial on Screening for Colorectal Cancer in Families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. [Internet]. *Gastroenterology*. 118 (5): 829–34. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70168-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70168-5).

Jeon, Jihyoun, Mengmeng Du, Robert E. Schoen, Michael Hoffmeister, Polly A. Newcomb, Sonja I. Berndt, Bette Caan, et al. (2018). Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening Based on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. [Internet]. *Gastroenterology*. 154 (8): 2152-2164. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.021>.

Jiang, Fangyuan, Daniel Boakye, Jing Sun, Lijuan Wang, Lili Yu, Xuan Zhou, Jianhui Zhao,

et al. (2023). Association between Antibiotic Use during Early Life and Early-onset Colorectal Cancer Risk Overall and According to Polygenic Risk and *FUT2* Genotypes. [Internet]. International Journal of Cancer. 153(9):1602-1611. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.34648>.

Jin, Eun Hyo, Kyungdo Han, Cheol Min Shin, Dong Ho Lee, Seung Joo Kang, Joo Hyun Lim, and Yoon Jin Choi. (2023). Sex and Tumor-Site Differences in the Association of Alcohol Intake With the Risk of Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 41 (22): 3816–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01895>.

Johnson, Constance M., Caimiao Wei, Joe E. Ensor, Derek J. Smolenski, Christopher I. Amos, Bernard Levin, and Donald A. Berry. (2013). Meta-Analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. [Internet]. Cancer Causes & Control. 24 (6): 1207–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.

Josep A Martinez. (2016). GOC Health Consulting. [Internet]. Disponible en: <https://www.gocnetworking.com/ventajas-y-limites-de-los-estudios-ecologicos/>.

Kalyta, Anastasia, Yibing Ruan, Jennifer J. Telford, Mary A. De Vera, Stuart Peacock, Carl Brown, Fergal Donnellan, Sharlene Gill, Darren R. Brenner, and Jonathan M. Loree. (2023). Association of Reducing the Recommended Colorectal Cancer Screening Age With Cancer Incidence, Mortality, and Costs in Canada Using OncoSim. [Internet]. JAMA Oncology. 9(10):1432-1436. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2312>.

Kasi, Pashtoon Murtaza, Faisal Shahjehan, Jordan J. Cochuyt, Zhuo Li, Dorin Toma Colibaseanu, and Amit Merchea. (2019). Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. [Internet]. Clinical Colorectal Cancer. 18 (1): e87–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.002>.

Keum, NaNa, Yin Cao, Hannah Oh, Stephanie A. Smith-Warner, John Orav, Kana Wu, Charles S. Fuchs, Eunyoung Cho, and Edward L. Giovannucci. (2016). Sedentary Behaviors and Light-Intensity Activities in Relation to Colorectal Cancer Risk: Sitting Watching TV and Colorectal Cancer Risk. [Internet]. International Journal of Cancer. 138 (9): 2109–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.29953>.

Kim, Baek-hui, Joon Mee Kim, Gyeong Hoon Kang, Hee Jin Chang, Dong Wook Kang, Jung Ho Kim, Jeong Mo Bae, et al. (2020). Standardized Pathology Report for Colorectal Cancer, 2nd Edition. [Internet]. Journal of Pathology and Translational Medicine. 54 (1): 1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.09.28>.

Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EF, Agency for, and Healthcare Research and Quality. (2021). Colorectal Cancer Screening: An Updated Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. [Internet]. May. Report No.: 20-05271-EF-2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570833/pdf/Bookshelf_NBK570833.pdf.

Knudsen, Amy B., Carolyn M. Rutter, Elisabeth F. P. Peterse, Anna P. Lietz, Claudia L. Seguin, Reinier G. S. Meester, Leslie A. Perdue, et al. (2021). Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. [Internet]. JAMA. 325 (19): 1998. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5746>.

Ladabaum, Uri, Ajitha Mannalithara, Reinier G.S. Meester, Samir Gupta, and Robert E. Schoen. (2019). Cost-Effectiveness and National Effects of Initiating Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Persons at Age 45 Years Instead of 50 Years. [Internet]. Gastroenterology. 157 (1): 137–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.023>.

Ladabaum, Uri, John Shepard, and Ajitha Mannalithara. (2022). Adenoma and Sessile Serrated Lesion Detection Rates at Screening Colonoscopy for Ages 45–49 Years vs Older Ages Since the Introduction of New Colorectal Cancer Screening Guidelines. [Internet]. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 20 (12): 2895-2904. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.037>.

Lamprell, Klay, Diana Fajardo Pulido, Gaston Arnolda, Bróna Nic Giolla Easpaig, Yvonne Tran, Syeda Somyyah Owais, Winston Liauw, and Jeffrey Braithwaite. (2023). People with Early-Onset Colorectal Cancer Describe Primary Care Barriers to Timely Diagnosis: A Mixed-Methods Study of Web-Based Patient Reports in the United Kingdom, Australia and New Zealand. [Internet]. BMC Primary Care. 24 (1): 12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12875-023-01967-0>.

Levin, B., D. A. Lieberman, B. McFarland, R. A. Smith, D. Brooks, K. S. Andrews, C. Dash, et al. (2008). Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians 58 (3): 130–60. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0018>.

Levine, Joel S., and Dennis J. Ahnen. (2006). Adenomatous Polyps of the Colon. [Internet]. New England Journal of Medicine. 355 (24): 2551–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp063038>.

López-Abente, G., E. Ardanaz, A. Torrella-Ramos, A. Mateos, C. Delgado-Sanz, and M.D. Chirlaque. (2010). Changes in Colorectal Cancer Incidence and Mortality Trends in Spain. [Internet]. Annals of Oncology. 21 (May): 76–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq091>.

Lowery, Jan T., Dennis J. Ahnen, Paul C. Schroy, Heather Hampel, Nancy Baxter, C. Richard Boland, Randall W. Burt, et al. (2016). Understanding the Contribution of Family History to Colorectal Cancer Risk and Its Clinical Implications: A State-of-the-Science Review: Family History and Colorectal Cancer. [Internet]. Cancer. 122 (17): 2633–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.30080>.

Ma, Wenjie, Molin Wang, Kai Wang, Yin Cao, Ellen Hertzmark, Shuji Ogino, Kimmie Ng, et al. (2022). Age at Initiation of Lower Gastrointestinal Endoscopy and Colorectal Cancer Risk Among US Women. [Internet]. *JAMA Oncology*. 8 (7): 986. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0883>.

Manthey, Jakob, Kevin D Shield, Margaret Rylett, Omer S M Hasan, Charlotte Probst, and Jürgen Rehm. (2019). Global Alcohol Exposure between 1990 and 2017 and Forecasts until 2030: A Modelling Study. [Internet]. *The Lancet*. 393 (10190): 2493–2502. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32744-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32744-2).

McDowell, Ronald, Sarah Perrott, Peter Murchie, Christopher Cardwell, Carmel Hughes, and Leslie Samuel. (2022). Oral Antibiotic Use and Early-Onset Colorectal Cancer: Findings from a Case-Control Study Using a National Clinical Database. [Internet]. *British Journal of Cancer*. 126 (6): 957–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01665-7>.

Meyer, Joshua E., Tarun Narang, Felice H. Schnoll-Sussman, Mark B. Pochapin, Paul J. Christos, and David L. Sherr. (2010). Increasing Incidence of Rectal Cancer in Patients Aged Younger than 40 Years: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. [Internet]. *Cancer*. 116 (18): 4354–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.25432>.

Ministerio de Salud, Argentina. (2022). Estadísticas Vitales, Argentina Año 2020. [Internet]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero64_web.pdf.

Mitchell, R J. (2004). Accuracy of Reporting of Family History of Colorectal Cancer. [Internet]. *Gut*. 53 (2): 291–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.027896>.

Monteiro, Carlos A, Geoffrey Cannon, Renata B Levy, Jean-Claude Moubarac, Maria Lc Louzada, Fernanda Rauber, Neha Khandpur, et al. (2019). Ultra-Processed Foods: What They Are and How to Identify Them. [Internet]. *Public Health Nutrition*. 22 (5): 936–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1368980018003762>.

Moss, Alan, and Kumanan Nalankilli. (2017). The Association Between Diet and Colorectal Cancer Risk: Moving Beyond Generalizations. [Internet]. *Gastroenterology*. 152 (8): 1821–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.025>.

Murff, Harvey J., Robert A. Greevy, and Sapna Syngal. (2007). The Comprehensiveness of Family Cancer History Assessments in Primary Care. [Internet]. *Public Health Genomics*. 10 (3): 174–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000101759>.

Naber, Steffie K., Karen M. Kuntz, Nora B. Henrikson, Marc S. Williams, Ned Calonge, Katrina A.B. Goddard, Doris T. Zallen, et al. (2018). Cost Effectiveness of Age-Specific Screening Intervals for People With Family Histories of Colorectal Cancer. [Internet]. *Gastroenterology*. 154 (1): 105-116.e20. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.021>.

Naciones Unidas. (2014). Los Datos Demográficos. Alcances, Limitaciones y Métodos de Evaluación. Serie Manuales. [Internet]. CEPAL. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/37145-datos-demograficos-alcances-limitaciones-metodos-evaluacion>

Nakamura, Kota, Goretti Hernández, Geeta G. Sharma, Yuma Wada, Jasjit K. Banwait, Natalia González, Jose Perea, et al. (2022). A Liquid Biopsy Signature for the Detection of Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. *Gastroenterology*. 163 (5): 1242-1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.089>.

Nguyen, Long H, Po-Hong Liu, Xiaobin Zheng, NaNa Keum, Xiaoyu Zong, Xiao Li, Kana Wu, et al. (2018). Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. *JNCI Cancer Spectrum*. 2 (4): pky073. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pky073>.

Nielsen, Samara Joy, and Barry M. Popkin. (2004). Changes in Beverage Intake between 1977 and 2001. [Internet]. *American Journal of Preventive Medicine* 27 (3): 205–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2004.05.005>.

O'Connell, Jessica B., Melinda A. Maggard, Jerome H. Liu, David A. Etzioni, Edward H. Livingston, and Clifford Y. Ko. (2003). Rates of Colon and Rectal Cancers Are Increasing in Young Adults. *The American Surgeon*. 69 (10): 866–72.

O'Keefe, Stephen J. D., Jia V. Li, Leo Lahti, Junhai Ou, Franck Carbonero, Khaled Mohammed, Joram M. Posma, et al. (2015). Fat, Fibre and Cancer Risk in African Americans and Rural Africans. [Internet]. *Nature Communications*. 6 (1): 6342. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms7342>.

Organización Panamericana de la Salud and Organización Mundial de la Salud. (2017). Lineamientos Básicos Para El Análisis de La Mortalidad. [Internet]. OPS. Disponible en: <http://iris.paho.org>.

Pan-American Health Organization, PAHO. (2008). Health Situation in the Americas: Basic Indicators 2008. [Internet]. PAHO. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/health-situation-americas-basic-indicators-2008-0>

Patel, Swati G., Folasade P. May, Joseph C. Anderson, Carol A. Burke, Jason A. Dominitz, Seth A. Gross, Brian C. Jacobson, Aasma Shaukat, and Douglas J. Robertson. (2022). Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [Internet]. *Gastroenterology*. 162 (1): 285–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.007>.

Pearlman, Rachel, Wendy L. Frankel, Benjamin Swanson, Weiqiang Zhao, Ahmet Yilmaz, Kristin Miller, Jason Bacher, et al. (2017). Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. *JAMA Oncology*. 3 (4): 464. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>.

Qaseem, Amir, Curtis S. Harrod, Carolyn J. Crandall, Timothy J. Wilt, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Timothy J. Wilt, Carolyn J. Crandall, et al. (2023). Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians (Version 2). [Internet]. *Annals of Internal Medicine*. 176 (8): 1092–1100.
Disponibile en: <https://doi.org/10.7326/M23-0779>.

Rex, Douglas K., C. Richard Boland, Jason A. Dominitz, Francis M. Giardiello, David A. Johnson, Tonya Kaltenbach, Theodore R. Levin, David Lieberman, and Douglas J. Robertson. (2017). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [Internet]. *Gastrointestinal Endoscopy*. 86 (1): 18–33.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.003>.

Roos, Victorine H., Carolina Mangas-Sanjuan, Mar Rodriguez-Gironde, Lucia Medina-Prado, Ewout W. Steyerberg, Patrick M.M. Bossuyt, Evelien Dekker, Rodrigo Jover, and Monique E. Van Leerdam. (2019). Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 17 (13): 2657-2667.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.007>.

Saraiva, Margarida R, Isadora Rosa, and Isabel Claro. (2023). Early-Onset Colorectal Cancer: A Review of Current Knowledge. [Internet]. *World Journal of Gastroenterology*. 29 (8): 1289–1303. Disponibile en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1289>.

Shao, Bule, Mengjia Zhu, Kai Shen, Liang Luo, Ping Du, Jun Li, Jing Xu, et al. (2023). Disease Burden of Total and Early-Onset Colorectal Cancer in China from 1990 to 2019 and Predictions of Cancer Incidence and Mortality. [Internet]. *Clinical Epidemiology*. 15 (February): 151–63. Disponibile en: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S391058>.

Shigeyasu, Kunitoshi, Shusuke Toden, Timothy J. Zumwalt, Yoshinaga Okugawa, and Ajay Goel. (2017). Emerging Role of MicroRNAs as Liquid Biopsy Biomarkers in Gastrointestinal Cancers. [Internet]. *Clinical Cancer Research*. 23 (10): 2391–99.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1676>.

Siegel, R. L., A. Jemal, and E. M. Ward. (2009). Increase in Incidence of Colorectal Cancer Among Young Men and Women in the United States. [Internet]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 18 (6): 1695–98.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186>.

Siegel, Rebecca L., Stacey A. Fedewa, William F. Anderson, Kimberly D. Miller, Jiemin Ma, Philip S. Rosenberg, and Ahmedin Jemal. (2017). Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. [Internet]. *Journal of the National Cancer Institute*. 109 (8). Disponibile en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw322>.

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, Stacey A. Fedewa, Dennis J. Ahnen, Reinier G. S. Meester, Afsaneh Barzi, and Ahmedin Jemal. (2017). Colorectal Cancer Statistics, 2017: Colorectal Cancer Statistics, 2017. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians 67 (3): 177–93. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21395>.

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, Ann Goding Sauer, Stacey A. Fedewa, Lynn F. Butterly, Joseph C. Anderson, Andrea Cercek, Robert A. Smith, and Ahmedin Jemal. (2020). Colorectal Cancer Statistics, 2020. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 70 (3): 145–64. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21601>.

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. (2017). Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. [Internet]. JAMA. 318 (6): 572. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7630>.

Siegel, Rebecca L., Lindsey A Torre, Isabelle Soerjomataram, Richard B Hayes, Freddie Bray, Thomas K Weber, and Ahmedin Jemal. (2019). Global Patterns and Trends in Colorectal Cancer Incidence in Young Adults. [Internet]. Gut. 68 (12): 2179–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319511>.

Siegel, Rebecca L., Nikita Sandeep Wagle, Andrea Cercek, Robert A. Smith, and Ahmedin Jemal. (2023). Colorectal Cancer Statistics, 2023. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 73 (3): 233–54. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21772>.

Siver-Ca, INC. (2021a). Estadísticas - Incidencia. [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>.

Siver-Ca, INC. (2021b). Estadísticas - Mortalidad. [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>

Siver-Ca, INC. (2022). Estadísticas - Mortalidad Por Cáncer Colorrectal. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>.

Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 71 (3): 209–49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Tabung, Fred K., Li Liu, Wei-ke Wang, Teresa T. Fung, Kana Wu, Stephanie A. Smith-Warner, Yin Cao, et al. (2018). Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. [Internet]. JAMA Oncology. 4 (3): 366. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844>.

Tawadros, Patrick S., Ian M. Paquette, Ann M. Hanly, Anders F. Mellgren, David A. Rothenberger, and Robert D. Madoff. (2015). Adenocarcinoma of the Rectum in Patients Under Age 40 Is Increasing: Impact of Signet-Ring Cell Histology. [Internet]. *Diseases of the Colon & Rectum*. 58 (5): 474–78.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000318>.

US Preventive Services Task Force, Karina W. Davidson, Michael J. Barry, Carol M. Mangione, Michael Cabana, Aaron B. Caughey, Esa M. Davis, et al. (2021). Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [Internet]. *JAMA*. 325 (19): 1965. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>.

Valle, Laura, Eduardo Vilar, Sean V Tavtigian, and Elena M Stoffel. (2019). Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: Syndromes, Genes, Classification of Genetic Variants and Implications for Precision Medicine. [Internet]. *The Journal of Pathology*. 247 (5): 574–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.5229>.

Vuik, Fanny ER, Stella AV Nieuwenburg, Marc Bardou, Iris Lansdorp-Vogelaar, Mário Dinis-Ribeiro, Maria J Bento, Vesna Zadnik, et al. (2019). Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults in Europe over the Last 25 Years. [Internet]. *Gut*. 68 (10): 1820–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>.

Wang, Haoxue, Yimin Cai, Meng Jin, Chao Qun Huang, Caibo Ning, Siyuan Niu, Linyun Fan, et al. (2023). Identification of Specific Susceptibility Loci for the Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. *Genome Medicine* 15 (1): 13.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01163-w>.

Wender. (2022). Should Routine Screening for Colorectal Cancer Start at 45 Years of Age? Yes: Lowering the Starting Age Is a Settled Issue. [Internet]. *American Family Physician* 105 (2): 120–21. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0200/p120.html>

WHO. (2011). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. [Internet].

Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

Wolf, Andrew M. D., Elizabeth T. H. Fontham, Timothy R. Church, Christopher R. Flowers, Carmen E. Guerra, Samuel J. LaMonte, Ruth Etzioni, et al. (2018a). Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update from the American Cancer Society. [Internet]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (4): 250–81.

Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21457>.

Wolf, Andrew M.D., Elizabeth T.H. Fontham, Timothy R. Church, Christopher R. Flowers, Carmen E. Guerra, Samuel J. LaMonte, Ruth Etzioni, et al. (2018b). Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update from the American Cancer Society: ACS Colorectal Cancer Screening Guideline. [Internet]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68 (4): 250–81.

Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21457>.

Yen, Timothy, and Swati G Patel. (2023). Symptoms and Early-Onset Colorectal Cancer: Red Flags Are Common Flags! [Internet]. Journal of the National Cancer Institute. 115 (8): 883–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djad093>.

Yonamine K and Kirschbaum A. (2022). Recomendaciones Para El Tamizaje Organizado de Cáncer Colorrectal En Población de Riesgo Promedio En Argentina. [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/2022-06-recomendaciones-tamizaje-organizado-de-ccr--poblacion-riesgo-promedio-Argentina.pdf>.

Young, Joanne P, Aung Ko Win, Christophe Rosty, Ingrid Flight, David Roder, Graeme P Young, Oliver Frank, et al. (2015). Rising Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in Australia over Two Decades: Report and Review: Early-Onset Colorectal Cancer. [Internet]. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 30 (1): 6–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.12792>.

7. APÉNDICES

Apéndice A. Tasas de la mortalidad por CCR (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Mujeres	Hombres
1997	14,56430118	13,13785645	16,1456774
1998	14,59846801	13,73097387	15,5674930
1999	15,08696187	14,09178654	16,0156783
2000	15,04448785	13,83908388	16,28360584
2001	15,23437151	14,14746218	16,35144266
2002	14,71468713	13,9275117	15,52364817
2003	15,56977309	14,74320736	16,41926585
2004	15,35233864	14,22040259	16,51508517
2005	16,01322058	14,95139375	17,10345484
2006	16,098456	14,538334	17,30571663
2007	16,151476	14,67656611	17,66448185
2008	16,26586824	15,14180284	17,41861398
2009	16,16023402	14,78481817	17,56995602
2010	16,49976772	14,93206773	18,13877785
2011	16,24517195	14,34961905	18,22525192
2012	16,49523231	14,89240309	18,16811441
2013	16,66234825	14,95551084	18,44229235
2014	16,99340278	15,45011764	18,60146554
2015	17,41631717	15,71773886	19,18476939
2016	17,32951647	15,59891978	19,12989183
2017	16,84420896	15,01613332	18,74453911
2018	16,33909736	14,71980972	18,0211371
2019	16,49134937	15,26975697	17,75936979
2020	15,82528044	14,30078242	17,40662247

Apéndice B. Tasas de la mortalidad por CCR $\geq 20^a$ (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	21,46679804	23,49242207	18,99622344
1998	21,68667611	23,21248797	19,43233789
1999	22,29550166	24,35769327	20,37456298
2000	21,95291471	24,28997468	19,77418713
2001	22,55185524	24,63610891	20,55832062
2002	21,77536541	23,44336287	20,1864954
2003	22,81828526	24,48719637	21,17111638
2004	22,56091712	24,86616671	20,92334892
2005	22,63870982	25,62786615	21,18846864
2006	23,2421222	25,87775028	20,75323238
2007	23,33964731	26,14874357	20,7128051
2008	23,59809884	25,87839283	21,47368452
2009	23,31908807	25,79652733	21,01288561
2010	23,91009234	26,76164151	21,25252787
2011	23,46505969	27,04882037	20,1435028
2012	23,74835947	26,79940845	20,92651062
2013	23,78958901	26,91201668	20,76345588
2014	24,24905528	27,27004086	21,46393372
2015	24,79044129	27,90138227	21,92012999
2016	24,6927951	27,82317769	21,77554075
2017	23,92043534	27,20230434	20,8223552
2018	23,19397498	26,17986436	20,39840009
2019	23,31251316	25,55952577	21,04430832
2020	22,42187893	24,95905377	19,76745906

Apéndice C. Tasas de la mortalidad por CCR 20-54^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	3,166425166	3,552503034	2,705301901
1998	2,88999716	3,046033742	2,575826831
1999	3,240167159	3,371499848	3,108627135
2000	3,512501478	3,938311439	3,085444111
2001	3,264841138	3,617546822	2,910683546
2002	3,404310194	3,57551944	3,232221962
2003	3,594167298	3,720392686	3,455635173
2004	3,383660513	3,62526341	3,246565429
2005	3,620142833	3,888829399	3,337903751
2006	3,276794356	3,541249007	3,009733991
2007	3,48763584	3,908095065	3,062495321
2008	3,806785676	4,094651624	3,504551088
2009	3,667762471	3,97852738	3,356366083
2010	3,523347239	3,893001912	3,163656908
2011	3,54099897	3,825077821	3,264264373
2012	3,403517207	3,550296964	3,260352404
2013	3,86593601	4,152403009	3,553839329
2014	3,67302978	3,819959176	3,519458118
2015	3,7616064	4,024353599	3,504219859
2016	3,76191039	4,126386615	3,404303116
2017	3,969909239	4,265901681	3,679018822
2018	4,046354928	4,259854974	3,826779464
2019	3,892472212	4,132168251	3,618894836
2020	3,951157212	4,269155528	3,58178886

Apéndice D. Tasas de la mortalidad por CCR $\geq 55^a$ (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	68,71151127	82,50132998	56,29984943
1998	68,90611817	82,9985188	58,00031791
1999	71,47714508	86,59605665	59,81387526
2000	69,46300832	84,58946622	57,7971596
2001	72,09152621	86,76724608	60,61507787
2002	68,75961816	81,96794188	58,47558704
2003	71,99213638	85,34936542	60,87723633
2004	71,04564633	86,79243668	58,91186587
2005	65,65248676	88,59488512	60,74895315
2006	73,05368253	90,1316162	59,79030146
2007	72,50298581	89,67733833	59,26038153
2008	72,32618152	88,06234986	60,47471236
2009	71,39876457	87,28673349	59,18369618
2010	74,44337107	90,43058596	61,76594669
2011	72,61827826	91,42198871	57,75555288
2012	73,70396932	90,96308274	60,09152678
2013	72,47534739	89,44581531	59,06122828
2014	74,27197112	91,39780204	60,81696666
2015	75,63069964	92,86215768	62,06373702
2016	74,98891613	91,93043303	61,55849192
2017	71,54594524	88,87256683	57,68351821
2018	68,58841536	84,73925392	55,76629288
2019	69,03213093	82,43141629	57,95510125
2020	65,60564854	79,52082007	53,79566243

Apéndice E. Tasas de la mortalidad por CCR 55-74^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Mujeres	Hombres
1997	46,11209569	33,64040303	59,10734476
1998	44,79452338	32,89594466	58,80135495
1999	45,26649522	33,18217421	59,5144269
2000	45,30861077	34,82669876	57,64348773
2001	44,64419803	34,12494786	56,91333778
2002	43,46870685	33,70639591	54,98827585
2003	45,1751611	34,68072149	56,61477321
2004	45,4728515	33,75539697	59,13429014
2005	45,3884342	34,63298589	57,84634757
2006	45,82702731	33,61603038	59,90193831
2007	44,51699065	32,89269452	57,99972032
2008	46,02728017	35,81907309	57,73786783
2009	46,17556006	33,64681537	60,69580703
2010	47,4719638	35,24333048	61,54094229
2011	46,43085856	33,26673733	61,65601309
2012	45,95751571	33,37882949	60,50152675
2013	47,04311592	34,65264852	61,33191607
2014	49,58885083	36,25972933	64,99814193
2015	49,20112984	36,4786344	63,90555784
2016	49,04674347	37,37559692	62,43269078
2017	47,9049733	34,87373893	62,83249535
2018	46,05831336	34,25707673	59,68687882
2019	46,88039765	36,78975264	58,14930318
2020	45,2523346	35,20957275	57,44060294

Apéndice F. Tasas de la mortalidad por CCR $\geq 75^a$ (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Mujeres	Hombres
1997	154,7227136	128,2762488	198,8173374
1998	158,6544052	135,8877281	200,8650993
1999	166,8820768	140,532835	215,7735461
2000	155,5369973	125,87358	210,6318755
2001	168,0083479	137,4885906	224,0080479
2002	155,1981495	128,8256826	204,0592679
2003	161,519288	133,7206351	213,788927
2004	156,1286058	127,9136682	209,2121225
2005	163,8264249	131,346896	223,196465
2006	161,5469128	129,6987777	221,3832567
2007	162,7609744	129,0894732	226,1203573
2008	156,947283	125,5314737	216,1858229
2009	152,3359086	126,105734	201,5180182
2010	161,4783057	133,7610223	209,7829442
2011	157,4813429	124,5010584	214,942489
2012	163,976903	133,1852751	217,8733079
2013	155,4736682	126,0674065	206,8914344
2014	154,953682	128,3692884	201,7649075
2015	161,9974237	132,475744	213,7242286
2016	159,5782483	128,0326764	214,5623421
2017	148,3118408	120,1969946	196,4502822
2018	141,2672757	114,4066371	187,310707
2019	139,8230604	115,200813	180,6648213
2020	128,0178613	103,5216574	167,5117822

Apéndice G. Razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 vs. CCR 20-54^a, ambos sexos. Argentina, 1997-2020

	Razón tasas ambos sexos	Tasas de mortalidad por CCR $\geq 55^a$	Tasas de mortalidad por CCR 20-54^a
1997	20,81093035	56,2998494	2,7053019
1998	22,51716506	58,0003179	2,57582683
1999	19,24125109	59,8138753	3,10862714
2000	18,73220111	57,7971596	3,08544411
2001	20,82503196	60,6150779	2,91068355
2002	18,09145155	58,475587	3,23222196
2003	17,61680075	60,8772363	3,45563517
2004	18,14590439	58,9118659	3,24656543
2005	18,19973183	60,7489531	3,33790375
2006	19,86564316	59,7903015	3,00973399
2007	19,35035823	59,2603815	3,06249532
2008	17,25605102	60,4747124	3,50455109
2009	17,63326607	59,1836962	3,35636608
2010	19,52359199	61,7659467	3,16365691
2011	17,69328286	57,7555529	3,26426437
2012	18,4309913	60,0915268	3,2603524
2013	16,61899225	59,0612283	3,55383933
2014	17,28020753	60,8169667	3,51945812
2015	17,71114242	62,063737	3,50421986
2016	18,08255312	61,5584919	3,40430312
2017	15,6790495	57,6835182	3,67901882
2018	14,5726435	55,7662929	3,82677946
2019	16,01458563	57,9551013	3,61889484
2020	15,01921653	53,7956624	3,58178886

Apéndice H. Razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 vs. CCR 20-54^a, hombres. Argentina, 1997-2020

	Razón tasas hombres	Tasas de mortalidad por CCR $\geq 55^a$	Tasas de mortalidad por CCR 20-54^a
1997	23,2234369	82,50133	3,55250303
1998	27,2480628	82,9985188	3,04603374
1999	25,684728	86,5960566	3,37149985
2000	21,4786127	84,5894662	3,93831144
2001	23,9851066	86,7672461	3,61754682
2002	22,9247647	81,9679419	3,57551944
2003	22,9409561	85,3493654	3,72039269
2004	23,9410015	86,7924367	3,62526341
2005	22,7818904	88,5948851	3,8888294
2006	25,4519284	90,1316162	3,54124901
2007	22,9465601	89,6773383	3,90809507
2008	21,506677	88,0623499	4,09465162
2009	21,9394578	87,2867335	3,97852738
2010	23,2290114	90,430586	3,89300191
2011	23,9006872	91,4219887	3,82507782
2012	25,6212603	90,9630827	3,55029696
2013	21,5407356	89,4458153	4,15240301
2014	23,9263819	91,397802	3,81995918
2015	23,0750493	92,8621577	4,0243536
2016	22,2786766	91,930433	4,12638662
2017	20,8332431	88,8725668	4,26590168
2018	19,8925209	84,7392539	4,25985497
2019	19,9487076	82,4314163	4,13216825
2020	18,6268267	79,5208201	4,26915553

Apéndice I. Razón de tasas de la mortalidad por CCR ≥ 55 vs. CCR 20-54^a, mujeres. Argentina, 1997-2020

	Razón tasas mujeres	Tasas de mortalidad por CCR $\geq 55^a$	Tasas de mortalidad por CCR 20-54^a
1997	20,81093035	56,2998494	2,7053019
1998	22,51716506	58,0003179	2,57582683
1999	19,24125109	59,8138753	3,10862714
2000	18,73220111	57,7971596	3,08544411
2001	20,82503196	60,6150779	2,91068355
2002	18,09145155	58,475587	3,23222196
2003	17,61680075	60,8772363	3,45563517
2004	18,14590439	58,9118659	3,24656543
2005	18,19973183	60,7489531	3,33790375
2006	19,86564316	59,7903015	3,00973399
2007	19,35035823	59,2603815	3,06249532
2008	17,25605102	60,4747124	3,50455109
2009	17,63326607	59,1836962	3,35636608
2010	19,52359199	61,7659467	3,16365691
2011	17,69328286	57,7555529	3,26426437
2012	18,4309913	60,0915268	3,2603524
2013	16,61899225	59,0612283	3,55383933
2014	17,28020753	60,8169667	3,51945812
2015	17,71114242	62,063737	3,50421986
2016	18,08255312	61,5584919	3,40430312
2017	15,6790495	57,6835182	3,67901882
2018	14,5726435	55,7662929	3,82677946
2019	16,01458563	57,9551013	3,61889484
2020	15,01921653	53,7956624	3,58178886

Apéndice J. Tasas de la mortalidad por CCR 20-29^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	0,327613505	0,32457252	0,330712012
1998	0,283766432	0,351046681	0,215067947
1999	0,224645669	0,204974597	0,244781007
2000	0,37104118	0,366356973	0,375846723
2001	0,346634583	0,325680387	0,368169042
2002	0,307923737	0,351388528	0,263164734
2003	0,319433045	0,440398095	0,194669242
2004	0,521103837	0,590461131	0,450089857
2005	0,407102626	0,523436564	0,25487212
2006	0,419980233	0,397527501	0,443225925
2007	0,510793848	0,486742355	0,535707758
2008	0,416323906	0,545411408	0,251171558
2009	0,582959063	0,603704876	0,563099877
2010	0,675534905	0,707527073	0,643658826
2011	0,486340075	0,486807368	0,485873678
2012	0,645883051	0,841159875	0,450610803
2013	0,459877948	0,503871512	0,415795106
2014	0,615609933	0,731318113	0,499409962
2015	0,463992917	0,491366119	0,43643791
2016	0,574765413	0,657962302	0,490801797
2017	0,613493081	0,737519399	0,487985089
2018	0,397396598	0,338145806	0,457522863
2019	0,438427646	0,476685321	0,399494582
2020	0,494070798	0,586931386	0,3707851

Apéndice K. Tasas de la mortalidad por CCR 30-39^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	1,477915808	1,688236412	1,265838808
1998	1,241472042	0,774117302	1,474963365
1999	1,627767312	1,535289263	1,721068939
2000	1,377983971	1,646476919	1,107164118
2001	1,360714254	1,62608948	1,093120864
2002	1,402416653	1,726123398	1,076348281
2003	1,543244973	1,376076426	1,711564676
2004	1,236333283	1,311479058	1,160656467
2005	1,542111854	1,322366507	1,763532269
2006	1,25874422	1,480534389	1,034824925
2007	1,525130524	1,664149486	1,384468878
2008	1,467836708	1,61946059	1,314049894
2009	1,729719044	1,855209639	1,602084846
2010	1,837377022	2,017273425	1,661945949
2011	1,833994553	1,805072595	1,862233929
2012	1,753541989	2,041310093	1,472209109
2013	2,349171371	2,374493977	2,324383167
2014	1,693371402	1,889719859	1,50092131
2015	2,076866424	2,322351407	1,835951992
2016	2,013465806	2,143238036	1,885949706
2017	2,394467771	2,477612547	2,312663332
2018	2,333109835	2,492582202	2,175993077
2019	1,928633109	1,847675155	1,977614638
2020	2,437269992	2,668843119	2,177718383

Apéndice L. Tasas de la mortalidad por CCR 40-49^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	5,207373838	5,200844221	4,921434896
1998	4,536853932	5,181491517	3,901628858
1999	5,259358416	4,932151487	5,582212875
2000	5,990173263	6,075709076	5,905700607
2001	5,301770909	5,166124066	5,435887919
2002	5,141663342	5,168094627	5,115501038
2003	5,649114513	5,860909455	5,393136611
2004	5,919972979	5,943309124	5,851107596
2005	5,41447462	5,843537458	4,988275286
2006	5,822342721	6,291340671	5,35596943
2007	5,464215324	6,150011806	4,781526683
2008	6,584157094	6,819765195	6,349457255
2009	6,437917748	6,757490877	6,119374468
2010	5,438660896	5,703763586	5,185686135
2011	5,449902421	6,197896168	4,735519142
2012	5,639177344	5,31178895	5,952160447
2013	5,743633443	5,936588691	5,558966327
2014	6,17330764	6,266221681	6,044250317
2015	6,084346194	6,274172369	5,90222553
2016	5,746902158	6,10226283	5,405514462
2017	5,866517671	5,924676586	5,810568795
2018	5,974311195	6,013341401	5,936712486
2019	6,04623497	6,683702844	5,36121633
2020	6,145943347	6,271809598	5,955897605

Apéndice M. Tasas de la mortalidad por CCR 50-54^a (x 100.000 habitantes), ambos sexos, varón y mujer. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres	Hombres	Mujeres
1997	11,92610007	15,42728189	8,609576114
1998	11,30333085	13,07677938	9,62322316
1999	12,45110579	15,18545667	9,857029741
2000	13,49667774	17,03438143	10,13044818
2001	13,01763944	16,4164173	9,775191615
2002	14,738667	15,72577715	13,79464851
2003	14,95764268	16,1313584	13,83193887
2004	12,5906501	14,73755571	10,52640102
2005	15,45377415	17,61559457	13,37187894
2006	12,1391244	13,38027666	10,94133963
2007	13,86599212	16,3180283	11,49467835
2008	14,75668571	16,4878824	13,08031893
2009	12,63592699	14,75097406	10,58496725
2010	13,0429175	15,63778088	10,61194285
2011	13,81390369	15,27351998	12,44688015
2012	11,86237932	12,85315516	10,93450507
2013	14,79170462	17,28225811	12,4589174
2014	13,39534884	14,03762468	12,79350739
2015	13,74472177	15,44073284	12,15444728
2016	14,28740863	16,74194235	11,98385109
2017	14,64555705	17,18358264	12,26129075
2018	15,83552707	18,05842179	13,65732716
2019	15,03149701	16,37081176	13,68370548
2020	13,47485294	15,7371498	11,17124062

Apéndice N. Tasas de la mortalidad por CCR proximal al ángulo esplénico vs. distal al ángulo esplénico (x 100.000 habitantes), 20-54^a, ambos sexos. Argentina, 1997-2020

Año	Hombres y Mujeres 20-54^a Proximal al ángulo esplénico	Hombres y Mujeres 20-54^a Distal al ángulo esplénico
1997	2,429900824	0,736524343
1998	2,253433909	0,636563251
1999	2,631113181	0,609053977
2000	2,811199989	0,70130149
2001	2,709877184	0,554963955
2002	2,758364157	0,645946037
2003	2,968345836	0,625821462
2004	2,726198839	0,657461674
2005	3,105377546	0,514765287
2006	2,790524704	0,486269651
2007	2,84905463	0,63858121
2008	3,219052477	0,587733199
2009	3,007671692	0,660090778
2010	2,927331913	0,596015326
2011	2,953432328	0,587566643
2012	2,726914389	0,676602818
2013	3,072534763	0,793401246
2014	3,045076249	0,627953531
2015	3,122379168	0,639227231
2016	3,043506858	0,718403533
2017	3,303463123	0,666446116
2018	3,24561256	0,800742369
2019	3,175807653	0,716664559
2020	3,200761587	0,750395625