



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis descriptivo de los hallazgos endoscópicos en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal



B. Álvarez-Cuenllas^{a,*}, R. Díez-Rodríguez^b, L. Vaquero^a, C. Pisabarrós^b, M. Aparicio^a, L. Rodríguez-Martín^a, F. Muñoz^a, J.L. Olcoz^a, F. Jorquera^a y S. Vivas^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Bierzo, Ponferrada, España

Recibido el 30 de noviembre de 2014; aceptado el 24 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Neoplasia colorrectal;
Colonoscopia;
Cribado;
Antecedentes familiares;
Adenoma

Resumen

Antecedentes: La presencia de antecedentes familiares implica un riesgo aumentado de presentar colorrectal (CCR), lo que condiciona una estrategia de cribado diferente.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las lesiones halladas en las colonoscopias de pacientes que se sometieron a esta exploración y que tuvieron antecedentes familiares para CCR.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo las colonoscopias consecutivas realizadas en un centro de referencia desde abril del 2000 hasta enero del 2012 en pacientes con antecedentes familiares de CCR. Los hallazgos encontrados en la colonoscopia se analizaron en función del sexo, la edad y la presencia o ausencia de síntomas.

Resultados: Se recogieron datos de 3,792 colonoscopias. La edad media \pm desviación estándar de los pacientes fue de 53.14 ± 12.22 años, siendo el 57,4% mujeres. La colonoscopia fue normal en el 71.7% de los casos, se detectaron pólipos hiperplásicos en el 7.1% y pólipos adenomatosos en el 19.8% (39.4% de ellos, de alto riesgo). La presencia de adenocarcinomas se evidenció en el 1.5% de los sujetos. La presencia de pólipos y CCR predomina en varones ($p = 0.001$ y $p = 0.027$, respectivamente) y aumentan de forma lineal con la edad. En los pacientes sintomáticos hubo mayor tasa de detección de CCR ($p < 0.001$), mientras que no se observaron diferencias para el diagnóstico de pólipos.

* Autor para correspondencia. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava S/N, 24076, León, España. Teléfono: +680244672; fax: +0034 987233322.

Correo electrónico: bealvcue@gmail.com (B. Álvarez-Cuenllas).

Conclusiones: En el grupo de pacientes con antecedentes familiares de CCR, la edad y el sexo masculino aumentan el riesgo de presentar CCR o adenomas. La presencia de síntomas se asocia a mayor riesgo de presentar CCR.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Colorectal neoplasia;
Colonoscopy;
Screening;
Family history;
Adenoma

Descriptive analysis of endoscopic findings in patients with a family history of colorectal cancer

Abstract

Background: The presence of a family history implies an increased risk for developing colorectal cancer (CRC), and may require a different screening strategy.

The aim of this study was to evaluate lesions found during colonoscopies of patients that had a family history of CRC.

Material and methods: A retrospective study was conducted that included consecutive colonoscopies performed on patients with a family history of CRC at a referral center within the period from April 2000 to January 2012. The colonoscopic findings were analyzed in relation to sex, age, and the presence or absence of symptoms.

Results: Data from 3,792 colonoscopies were collected. The mean age of the patients was 53.14 years (SD 12.22), and 57.4% were women. Colonoscopy was normal in 71.7% of the cases, with hyperplastic polyps being detected in 7.1%, and adenomatous polyps in 19.8% (39.4% of them were high risk). There was a 1.5% presence of adenocarcinomas in the subjects. Polyps and CRC were predominant in men ($P=.001$ and $P=.027$, respectively) and there was a linear increase with age. Symptomatic patients had a higher CRC detection rate ($P<.001$), but no differences were observed in relation to polyp diagnosis.

Conclusions: Age and male sex increased the risk for presenting with CRC or adenomas in the group of patients with a family history of CRC, and the presence of symptoms was associated with a greater risk for presenting with CRC.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es, a nivel mundial, el tercer tumor más frecuente en hombres y el segundo en mujeres¹. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres a razón de 1.4:1. Este tumor representa el 8% de la mortalidad global por cáncer, lo que le convierte en la 4.^a causa más común de muerte por cáncer².

En el Área de Salud de León se observa unas tasas estandarizadas con población mundial, de entre 33.7 y 41.6 para hombres y 19.8 y 23 por 100,000 habitantes para mujeres. En esta área sanitaria se ha observado, según el estudio de Martín Sánchez et al. un aumento en la tasa de incidencia desde 1994 hasta 2008³. En los próximos años, se espera un aumento de la incidencia, la prevalencia y la mortalidad por CCR en hombres y su reducción en mujeres⁴. Esta tendencia al alza se observa también en otras regiones del mundo⁵ donde se presuponen similares factores genéticos.

Las formas hereditarias de CCR (poliposis colorrectal y síndrome de Lynch, principalmente) constituyen el 3% del total de casos de CCR. Se estima que en la población española hasta un 30% de los casos de CCR tienen una agregación familiar⁶. El perfil genético de las formas familiares no está bien establecido en el momento actual. Los alelos implicados son más comunes y tienen una penetrancia menor.

Recientemente, se ha identificado en estudios de asociación pangenómicos cómo algunos polimorfismos de un solo nucleótido pudieran estar asociados al exceso de riesgo familiar, lo que permitiría clasificar a los pacientes en subgrupos de acuerdo con su riesgo⁷.

Los familiares de pacientes con CCR tienen un riesgo aumentado de presentar este tipo de neoplasias, dependiendo del grado de parentesco y de la edad de presentación del tumor en el familiar afectado⁸. Recientemente, se ha publicado por Ng et al.⁹ un estudio prospectivo en el que los hermanos de pacientes con CCR tenían un 7,5% de neoplasias avanzadas frente al 2,9% de los controles. El conocimiento del riesgo de presentar CCR en los familiares implica una diferente estrategia de cribado para la detección precoz de las lesiones¹⁰.

Se plantea evaluar los hallazgos en la colonoscopia de los pacientes con antecedentes familiares (AF) de CCR y analizar los factores asociados a la presencia de lesiones neoplásicas.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron las colonoscopias de pacientes ambulatorios solicitadas en

nuestro centro desde abril del año 2000 hasta enero del 2012, solicitadas en pacientes con AF de CCR. Se incluyó tanto pacientes a asintomáticos como a pacientes que, además de tener AF, presentaban alguna sintomatología. Se excluyeron del análisis las exploraciones sucesivas de un mismo paciente. En el periodo del estudio no había un programa de cribado de CCR activo en nuestra área asistencial. Los pacientes fueron remitidos desde las diferentes consultas de atención especializada (digestivo, cirugía y medicina interna principalmente) y desde las consultas de atención primaria.

Se analizaron el sexo y la edad de los pacientes (dividida en 3 grupos para el análisis: menor de 40 años, entre 40-60 años y mayor de 60 años). Los pacientes se dividieron en 2 grupos para el análisis según la presencia o la ausencia de sintomatología junto con el AF. Esta división se hizo para diferenciar a aquellos que acudían para cribado de los que se acompañaban de síntomas y el AF era un dato complementario.

En cuanto a los hallazgos patológicos, diferenciamos los siguientes grupos según el grado de la lesión encontrada:

1. Pacientes con colonoscopia normal o extirpación de pólipos hiperplásicos.
2. Pacientes con adenomas. En este grupo se incluye a todos los tipos de adenomas, tamaños y grado de displasia. Se definió adenoma de alto riesgo como aquellos pacientes con al menos un pólipo mayor de 1 cm, más de 3 pólipos independientemente del tamaño, o al menos un pólipo con displasia de alto grado.
3. Pacientes con histología de adenocarcinoma microinvasor o adenocarcinoma infiltrante.

En el caso de que un paciente presentase varias lesiones concomitantes, se clasificó dentro del grupo al que pertenecía la de mayor riesgo.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975.

Análisis estadístico

Las variables recogidas se introdujeron en una base de datos (Tipo Microsoft Access) elaborada para este objetivo y analizadas mediante un paquete estadístico (SPSS v. 11.0 para MacOS X). Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresan como recuento (porcentaje).

Para comparar variables categóricas se utilizó el test de la chi al cuadrado. Para analizar variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student. Para comprobar la tendencia lineal se utilizó el test de la chi al cuadrado de tendencia lineal, calculándose las odds ratio (OR) correspondientes en el caso de ser posible. Se consideraron como valores estadísticamente significativos aquellos con p-valor $< 0,05$.

Resultados

Se recogieron datos de 4,408 colonoscopias, siendo analizados finalmente 3,792 pacientes, tras descartar las exploraciones sucesivas de un mismo paciente. La evolución

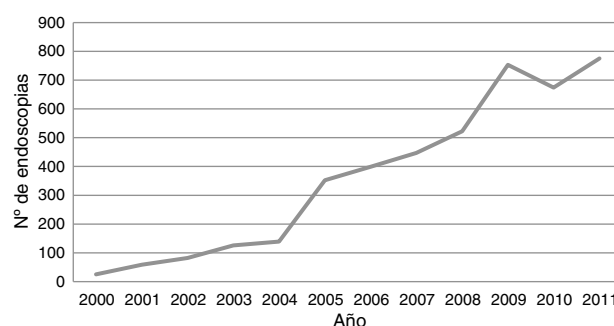


Figura 1 Evolución del número de colonoscopia solicitadas en pacientes con antecedentes familiares de CCR.

en el tiempo del número de colonoscopias realizadas por cribado a familiares con o sin síntomas se muestra en la [figura 1](#). Se observa un crecimiento lineal del número de colonoscopias solicitadas bajo esta indicación en los últimos años. En la [figura 2](#) se recogen los porcentajes de las colonoscopias normales (incluyéndose en este grupo los pólipos hiperplásicos), el hallazgo de pólipos adenomatosos y tumores durante este mismo período.

La edad media de los pacientes fue de 53.14 ± 12.22 años, siendo el 57.4% mujeres. La colonoscopia fue incompleta en el 3.11% (118/3,792) de los casos. Se encontraron hallazgos patológicos en el 28.3% de los pacientes, de manera global. Los hallazgos observados en la colonoscopia fueron: normal en 2,717 sujetos (71.7%), pólipos hiperplásicos en 269 (7.1%) y pólipos adenomatosos en 749 (19.8%). De los pólipos adenomatosos, resultaron ser de alto riesgo 295/749 (39,4% del total de adenomas). Se detectó adenocarcinoma en 57 pacientes, que representan el 1.5% del total.

Los hallazgos encontrados según la presencia o ausencia de síntomas se muestran en la [tabla 1](#). Los grupos no son comparables en edad, siendo el grupo de pacientes sintomáticos el que presenta una edad mayor. El grupo de pacientes sintomáticos presentó un mayor número de tumores, no existiendo diferencias en cuanto a la presencia de pólipos en ambos grupos. En los pacientes sintomáticos con

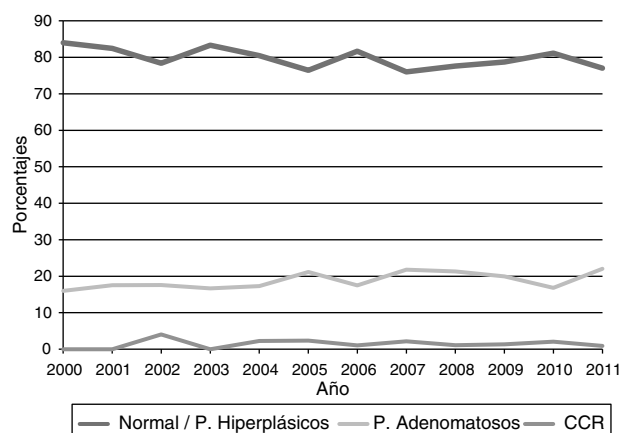


Figura 2 Correlación entre las endoscopias realizadas y el hallazgo de patología a lo largo del período estudiado divididos en colonoscopias normales o con pólipos hiperplásicos, pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal.

Tabla 1 Características de los grupos y hallazgos de la colonoscopia según la existencia de síntomas o no

	AF asintomáticosn = 3081	AF con síntomasn = 711	p-valor
Sexo (femenino)	1,754 (56.9%)	423 (59.5%)	0.213
Edad (media ± DE)	52.8 ± 11.9	54.6 ± 13.55	0.02
< 40 años	420 (13.6%)	101 (14.2%)	< 0.001
40-60 años	1,843 (59.8%)	354 (49.8%)	
> 60 años	818 (26.5%)	256 (36%)	
Adenocarcinoma	29/2,498 (1.2%)	28/575 (4.9%)	< 0.001
Adenomas	613/3,052 (20.1%)	136/683 (19.9%)	0.919
Adenomasde alto riesgo	238/613 (38.8%)	57/136 (41.9%)	0.505

AF asintomáticos: pacientes con antecedentes familiares sin síntomas; AF con síntomas: pacientes con antecedentes familiares con síntomas.

adenocarcinoma se encontró que 19 (67.9%) tenían rectorragia, 4 (14.2%) anemia o ferropenia, 3 (10.7%) alteración en el hábito intestinal y 2 (7.1%) síndrome general.

En la [tabla 2](#) se muestra la patología encontrada según los grupos de edad y según la presencia o ausencia de síntomas. El grupo < 40 años presentó 6/36 (16.7%) (OR = 1) adenomas de alto riesgo del total de adenomas (AF asintomáticos: 3/32 [9.4%]; AF con síntomas 3/4 [75%]); el grupo 40-50 años, 153/415 (36.9%) (OR = 2.92) (AF asintomáticos: 131/354 [37%]; AF con síntomas: 22/346 [6.4%]), y el de mayores de 60 años 136/298 (45,6%) (OR = 4.2) (AF asintomáticos: 104/802 [12.9%]; AF con síntomas: 32/71 [45%]), siendo la tendencia lineal estadísticamente significativa del total y para el grupo de AF asintomáticos ($p < 0.001$), pero no en el grupo de AF con síntomas ($p = 0.77$).

En la [tabla 3](#) se muestran los hallazgos de la endoscopia según el sexo del paciente. La patología predomina en varones a expensas de pólipos y adenocarcinomas, mientras que para los pólipos de alto grado no se alcanzó significación estadística.

Discusión

El número de colonoscopias llevadas a cabo en pacientes con AF de CCR ha sufrido un incremento importante en los

últimos años. Nuestros datos encuentran una exploración patológica en un 28.3% de los pacientes, dentro de los cuales se diagnosticaron un 19.8% de adenomas y un 1.5% de adenocarcinomas. La presencia de ambas lesiones predomina en el sexo masculino y aumenta con la edad, siendo excepcional encontrar lesiones en pacientes asintomáticos por debajo de 40 años.

A pesar de nuestros resultados, debemos de tener en cuenta una serie de limitaciones sobre la metodología del estudio. En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo que parte de datos informatizados donde al incluir pacientes sintomáticos se puede haber obviado la existencia de AF, incurriendo en un sesgo de selección. También constituye un sesgo de selección el hecho de que no especifiquemos los síntomas que tienen los pacientes pudiendo influir en el tipo de lesión encontrada.

En segundo lugar, al no disponer de registro informático de las exploraciones previas al año 2000, no conocemos cuántos pacientes se habrían realizado exploraciones previas ni en que intervalo, lo cual puede sesgar los resultados obtenidos. En cuanto a la caracterización de los casos índice, el grado de parentesco del familiar afectado y la edad no se recogen en la base de datos, por lo que este estudio no es válido para analizar el riesgo que confiere el parentesco.

El riesgo de desarrollar CCR en familiares de primer grado se ha valorado en numerosos estudios y metaanálisis,

Tabla 2 Hallazgos según la distribución de la edad y la presencia de síntomas

Grupo de edad	Adenocarcinoma			Pólipos adenomatosos			Colono normal
	AF	AF + sint	Total	AF	AF + sint.	Total	
< 40 años	0/388 (0%) OR: -	1/97 (1%) OR: 1	1/485 (0.2%) OR:1	32/420 (7.6%) OR: 1	4/100 (4%) OR: 1	36/520 (6.9%) OR: 1	484/521 (92.9%) OR: 1
40-60 años	13/1,489 (0.9%) OR: -	8/293 (2.7%) OR: 2.69	21/1,761 (1.2%) OR: 5.77	354/1476 (24%) OR: 2.91	61/346 (17.6%) OR: 5.14	415/2176 (19.1%) OR: 3.17	1,761/2,197 (80.2%) OR: 3.24
> 60 años	16/591 (2.7%) OR: -	19/185 (10.3%) OR: 10.99	35/776 (4.5%) OR: 22.86	227/802 (28.3%) OR: 4.79	71/237 (30%) OR: 10.27	298/1,039 (28.7%) OR: 5.41	741/1,074 (69%) OR: 5.88
Tendencia lineal (p-valor)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

AF: pacientes con antecedentes familiares sin síntomas; AF+ sint.: pacientes con antecedentes familiares con síntomas.

Tabla 3 Patología según el sexo

	Hombres (n = 1,615)	Mujeres (n = 2,177)	p-valor
Adenocarcinoma	31 (2.6%)	26 (1.4%)	0.027
Adenomas	417 (26.3%)	332 (15.4%)	0.001
Adenomas de alto riesgo	175/417 (42%)	120/332 (36.1%)	0.105

estimándose entre el doble y el triple del riesgo en la población general¹¹. Este riesgo aumenta cuanto menor es la edad del familiar afectado, así como cuando hay 2 o más familiares de primer grado diagnosticados de esta patología. Baglietto et al.⁸ describen que el riesgo también parece depender del parentesco, el familiar tiene más riesgo cuando tiene un hermano afectado (RR: 3.47, IC del 95% [2.24-5.4]) que cuando son los progenitores (RR: 2.05, IC del 95% [1.63-2.09]).

Strul et al.¹² encontraron en la población de riesgo medio un 2.6% de CCR en pacientes de 76-80 años, un 1.2% en pacientes de 50 a 75 años y ningún caso en pacientes de 40 a 49 años. El riesgo de CCR aumenta no solo con la edad, sino que también lo hace con la historia familiar de CCR; así, para pacientes > 75 años el riesgo de CCR es del 2.5% en la población general, un 4.7% con un familiar de primer grado y un 9.6% si los familiares son 2 o más¹³. Nuestro estudio muestra una probabilidad del 0.2% en pacientes < 40 años, igualándose con los datos publicados a medida que avanza la edad (4.5% en > 60 años).

La prevalencia de adenomas en pacientes con AF de primer grado es mayor que para la población general OR 1.7 (IC del 95%, 1.4-3.5) y se incrementa con la edad (OR 0.06 [IC del 95%, 0.04-0.08] a los 35 años; OR 0.19 [IC del 95%, 0.15-0.23] a los 55 años y OR 0.44 [IC del 95%, 0.35-0.56] a los 75 años)¹⁴. Strul et al.¹² encontraron una prevalencia de adenoma avanzado del 2% en pacientes de 40-49 años, del 5.5% en pacientes de 50-75 años y del 11.7% en pacientes de 76 a 80 años, en población sin AF. Gupta et al.¹⁵ analizan la prevalencia de adenomas en familiares de primer grado con edades comprendidas entre los 40 y los 49 años, obteniendo una mayor prevalencia de adenomas en el grupo de historia familiar (26.7% vs. 13.5%; p=0.002), sin diferencias estadísticamente significativas para adenomas avanzados. En nuestra cohorte de pacientes solo 6 pacientes menores de 40 años presentaron adenoma avanzado, constituyendo un 2% de los adenomas encontrados en ese grupo de edad, observando también cómo la prevalencia de adenomas de alto riesgo aumenta con la edad.

En cuanto a la presencia o ausencia de síntomas, nuestros resultados determinan que pacientes sintomáticos tienen una mayor incidencia de CCR sin diferencias en cuanto a la aparición de pólipos. Una revisión sistemática¹⁶ reciente concluye que solo el sangrado y la pérdida de peso se asocian a la presencia de CCR, aunque con bajo poder predictivo (AUC 0.66 y 0.67, respectivamente), no encontrando evidencia de que la alteración del hábito intestinal, la diarrea, el estreñimiento y el dolor abdominal estén asociados a esta neoplasia. Ninguno de los síntomas analizados mostró asociación con la presencia de pólipos. En nuestro estudio, el síntoma más prevalente de los pacientes diagnosticados de CCR fue la rectorragia (67.9%).

El cáncer colorrectal es un problema prevalente en nuestra sociedad. Conocer la prevalencia de lesiones que presentan los pacientes con AF de colon en nuestro medio es necesario para un adecuado cumplimiento y adaptación de las guías a nuestro medio^{17,18}. El número de colonoscopias de cribado ha aumentado en nuestra unidad en la última década (actualmente supone un 20% del trabajo realizado en nuestra unidad). Un adecuado cumplimiento de la guías de CCR es fundamental para la adecuación de los recursos, máxime cuando un 17%¹⁹ de las colonoscopias bajo esta indicación no están bien indicadas según los criterios EPAGE II²⁰.

En conclusión, en pacientes con AF de CCR, la edad aumenta el riesgo de presentar CCR o adenomas, tanto en pacientes asintomáticos como en aquellos con síntomas, siendo más prevalentes en el sexo masculino. Estos hallazgos avalan la implementación de un programa de cribado en esta población de alto riesgo adecuando los medios y los criterios marcados por las guías vigentes. A pesar de los avances publicados, hacen falta estudios prospectivos encaminados a determinar aquellos familiares con mayor riesgo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.

2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
3. Martín Sánchez V, Muínelo Voces MI, Jorquera Plaza F, et al. Municipal distribution and trends in the incidence of colorectal cancer in the health area of Leon (1994-2008). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:299–308.
4. Bezerra-de-Souza DL, Bernal MM, Gomez FJ, et al. Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:518–23.
5. Roesch-Dietlen F, Jiménez-García VA, Remes-Troche JM, et al. Epidemiologic behavior of malignant digestive tract tumors over a five year period in Veracruz, Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77:3–8.
6. Pinol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005;293:1986–94.
7. Adan L, Alvarez-Castro A, Castells A. An approximation to familial colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:652–9.
8. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: Meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:114–24.
9. Ng SC, Lau JY, Chan FK, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2013;144:544–50.
10. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4. 2009.
11. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2992–3003.
12. Strul H, Kariv R, Leshno M, et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:255–62.
13. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42:216–27.
14. Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, et al. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: Results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2010;21:2287–93.
15. Gupta A, Samadder J, Elliott E, et al. Prevalence of adenomas and advanced adenomas in patients in the 40- to 49-year age group undergoing screening colonoscopy because of a family history of adenoma/polyp in a first-degree relative. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:705–11.
16. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:65.
17. Morillas JD, Castells A, Oriol I, et al. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:109–28.
18. Carballo F, Muñoz-Navas M. Prevention or cure in times of crisis: The case of screening for colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:537–45.
19. Argüello L, Pertejo V, Ponce M, et al. The appropriateness of colonoscopy at a teaching hospital: Magnitude, associated factors, and comparison of EPAGE and EPAGE-II criteria. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:138–45.
20. Gimeno García AZ, González Y, Quintero E, et al. Clinical validation of the European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE) II criteria in an open-access unit: A prospective study. *Endoscopy.* 2012;44:32–7.