



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Lesiones colónicas orgánicas en pacientes con síndrome del intestino irritable: un estudio comparativo



F. Ejtehadi^a, M.H. Anbardar^b, M.H. Imanieh^{a,*}, R. Niknam^a y G.R. Sivandzadeh^a

^a Centro de Investigación en Gastroenterohepatología, Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán

^b Departamento de Patología, Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán

Recibido el 20 de noviembre de 2020; aceptado el 15 de junio de 2021

Disponible en Internet el 12 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

Síndrome del intestino irritable;
Trastornos gastrointestinales funcionales;
Colonoscopia;
Irán

Resumen

Introducción y objetivos: Cualquier síntoma alarmante debe evaluarse cuidadosamente en los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). La colonoscopia es un procedimiento de diagnóstico estándar para evaluar la mucosa del colon y descartar probables enfermedades responsables de los síntomas de los pacientes. Analizamos los hallazgos colonoscópicos en pacientes con SII y pacientes sin SII.

Material y métodos: Noventa y seis pacientes con SII y 101 sin SII fueron registrados en el estudio de forma consecutiva. Todos los pacientes del grupo con SII cumplieron los criterios de Roma IV y se sometieron a una colonoscopia debido a la aparición de signos alarmantes. Los hallazgos de la colonoscopia se compararon entre los grupos de pacientes.

Resultados: Los principales indicadores para colonoscopia en el grupo con SII fueron dolor abdominal progresivo (36.7%), sangrado rectal fresco (17.7%) y sangre oculta en heces (12.5%). En el grupo sin SII, los indicadores de mayor prevalencia fueron sangrado rectal fresco (37.6%), vigilancia del cáncer colorrectal (21.8%) y dolor abdominal (13.9%). En ambos grupos, los hallazgos macroscópicos más comunes fueron hemorroides, pólipos y fisura anal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los hallazgos macroscópicos y microscópicos.

Conclusiones: Concluimos que la prevalencia de lesiones orgánicas en el colon de pacientes con SII es la misma que en pacientes sin SII. Los criterios de Roma IV predijeron el SII con precisión. La evaluación colonoscópica adicional en el SII debe basarse en la presencia de signos de alarma.

© 2023 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/>).

* Autor para correspondencia. Gastroenterohepatology Research Center, 9th floor, Mohammad Rasoul Allah Research Tower, Khalili St., Shiraz, Irán, CP: 7193635899. Teléfono y fax: +98 713 6281442.

Correo electrónico: imaniehm@sums.ac.ir (M.H. Imanieh).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.06.008>

0375-0906/© 2023 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

Irritable bowel syndrome;
Functional gastrointestinal disorders;
Colonoscopy;
Iran

Organic colonic lesions in patients with irritable bowel syndrome: A comparative study

Abstract

Introduction and aims: Any alarm symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS) should be carefully evaluated. Colonoscopy is a standard diagnostic procedure for evaluating the colonic mucosa and ruling out probable diseases responsible for patient symptoms. We analyzed the colonoscopy findings in patients with and without IBS.

Material and methods: Ninety-six patients with IBS and 101 without IBS were consecutively enrolled in the study. All the patients in the IBS group met the Rome IV criteria, and underwent colonoscopy due to the appearance of red flags. The colonoscopy findings were compared between the 2 groups of patients.

Results: The main indications for colonoscopy in the IBS group were progressive abdominal pain (36.7%), rectal bleeding with fresh blood (17.7%), and occult blood in stool (12.5%). In the non-IBS group, the most prevalent indicators were rectal bleeding with fresh blood (37.6%), colorectal cancer surveillance (21.8%), and abdominal pain (13.9%). The most common macroscopic findings in the 2 groups were hemorrhoids, polyps, and anal fissure. There were no statistically significant differences with respect to the microscopic and macroscopic findings between groups.

Conclusions: We concluded that the prevalence of organic lesions in the colon of patients with IBS was the same as that in the patients without IBS. The Rome IV criteria accurately predicted IBS. Additional evaluation through colonoscopy in IBS should be based on the presence of alarm features.

© 2023 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 y objetivos

El síndrome del intestino irritable (SII) es el más común de los trastornos funcionales gastrointestinales¹. En una reciente revisión se muestra que la prevalencia media del SII varía ampliamente, con un rango del 1.1% en Irán y Francia al 35.5% en México^{2,3}. Sin embargo, diferentes reportes sobre la frecuencia del SII en la población iraní mostraron que su prevalencia está entre el 1.1 y el 25%. Esta gran discrepancia puede ser debida a diferencias en las cohortes poblacionales o a inconsistencia en el estatus socioeconómico y cultural⁴.

La colonoscopia no es una modalidad diagnóstica de rutina en el SII. Las recomendaciones británicas no aconsejan una colonoscopia de rutina en adultos que cumplen con los criterios de diagnóstico para SII⁵. De igual manera, el *American College of Gastroenterology* no recomienda la colonoscopia de rutina en pacientes menores de 45 años con síntomas de SII y sin signos alarmantes⁶. En ensayos clínicos recientes con pacientes que cumplían los criterios de Roma III, sin signos alarmantes, se muestra que una estrategia diagnóstica positiva con pruebas sanguíneas limitadas es similar en seguridad a una estrategia de exclusión que hace uso de amplias pruebas de laboratorio y sigmoidoscopia⁷. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con síntomas consistentes con SII y signos alarmantes son referidos a colonoscopia, con la finalidad de descartar dolencias orgánicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el cáncer colorrectal (CCR)⁸.

Objetivo

Hasta donde sabemos, no existen estudios que comparen hallazgos colonoscópicos y lesiones en mucosa en pacientes con SII y controles en Irán. El objetivo del presente estudio fue comparar lesiones orgánicas entre pacientes con SII y pacientes sin SII.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y población

El presente estudio fue llevado a cabo de manera prospectiva de abril a septiembre de 2018 en un centro de referencia académico afiliado a la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, en Shiraz, Irán. La población de estudio fue conformada por el grupo con SII y el grupo sin SII. El grupo con SII fue registrado en el estudio de manera consecutiva, y los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de Roma IV⁹, pero presentaron signos alarmantes. Dichos pacientes se sometieron a una colonoscopia para descartar lesiones orgánicas y corroborar el diagnóstico de SII. Las indicaciones para colonoscopia fueron la presencia de dolor progresivo, pérdida de peso, sangrado rectal fresco, sangre oculta en heces, resultados de laboratorio anormales o cualquier otro signo de alarma. El grupo sin SII también fue registrado de manera consecutiva en el estudio y estuvo conformado por pacientes que tuvieron indicación para colonoscopia.

Tabla 1 Las indicaciones más comunes para colonoscopia en los grupos con SII y sin SII

| Indicación | Con SII, n (%) | Sin SII, n (%) | Valor de p* |
|---|----------------|----------------|-------------|
| Dolor abdominal | 35 (36.5) | 14 (13.9) | < 0.001 |
| Sangrado rectal fresco | 17 (17.7) | 38 (37.6) | 0.002 |
| Prueba positiva de sangre oculta en heces | 12 (12.5) | 0 | < 0.001 |
| Vigilancia de CCR | 2 (2.1) | 22 (21.8) | < 0.001 |
| Historia familiar positiva de CCR | 5 (5.2) | 4 (4) | 0.743 |
| Anemia por deficiencia de hierro | 1 (1) | 9 (8.9) | 0.019 |
| Diarrea crónica | 5 (5.2) | 1 (1) | 0.111 |
| Estreñimiento crónico | 4 (4.2) | 5 (5) | 1.000 |
| Pérdida de peso | 4 (4.2) | 2 (2) | 0.436 |
| Cáncer de origen desconocido | 0 | 2 (2) | 0.498 |
| Vigilancia de EII | 1 (1) | 4 (4) | 0.369 |
| Síntomas de SII después de los 45 años | 6 (6.3) | 0 | 0.012 |
| Enfermedad refractaria | 4 (4.2) | 0 | 0.055 |

CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome del intestino irritable.

* Se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Los criterios de exclusión en ambos grupos fueron insuficiencia renal oligúrica, insuficiencia cardíaca congestiva grave, pacientes inmovilizados, hipomotilidad del colon confirmada y rechazo a participar en los exámenes y pruebas del estudio.

Se obtuvieron los datos demográficos. El protocolo de preparación intestinal estándar consistió en solución de polietilenglicol, jarabe de Senna y tabletas de bisacodilo.

Análisis estadístico

El Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS® por sus siglas en inglés) versión 16 fue utilizado para el análisis de datos. Se utilizó una prueba t independiente para comparar las medias, y las pruebas de Chi-cuadrado y exacta de Fisher para las variables categóricas. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El comité local de ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz aprobó el protocolo de estudio (IR.SUMS.MED.REC.1396.103). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes en el estudio.

Resultados

De los 208 pacientes, 11 fueron excluidos debido a una historia de insuficiencia cardíaca congestiva grave e insuficiencia renal oligúrica. El grupo con SII incluyó a 96 pacientes, de los cuales la mayoría eran varones (55.2%), con una edad promedio de 43.23 (DE: 12.69) años. De los 101 pacientes del grupo sin SII, el 63.3% fueron mujeres, con una edad promedio de 47.66 (DE: 14.11) años. No existió diferencia significativa en la edad media entre los 2 grupos ($p=0.595$).

Las principales indicaciones para colonoscopia en el grupo con SII fueron dolor abdominal, sangrado rectal fresco y una prueba positiva de sangre oculta en heces. Los

pacientes del grupo sin SII se sometieron a colonoscopia principalmente debido a sangrado rectal fresco, vigilancia de CCR y dolor abdominal (tabla 1).

Los principales hallazgos macroscópicos en los reportes de las colonoscopias de los 2 grupos fueron hemorroides, pólipos y fisura (tabla 2).

El porcentaje de biopsias normales/totales tomadas de los grupos con SII y sin SII fue de 71/89 (79.7%) y 33/58 (56.8%), respectivamente. En la tabla 3 se muestra la frecuencia de biopsias patológicas en ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la prevalencia de pólipos.

Discusión y conclusión

Desde los años 80, los gastroenterólogos han desarrollado varios criterios basados en síntomas para diagnosticar el SII. El objetivo de dichos criterios es disminuir la realización de pruebas extensas e innecesarias para realizar el diagnóstico de SII. Los criterios de Roma IV fueron introducidos en 2016 y son ahora el estándar de oro para diagnosticar el SII¹⁰. En este contexto, el médico debe considerar factores de alarma, y descartar algunas enfermedades orgánicas. Algunos de los datos de alarma importantes son el inicio de los síntomas después de los 45 años de edad, dolor abdominal grave o empeorando u otros síntomas de reciente aparición, sangrado rectal fresco o melena, pérdida de peso involuntaria, síntomas nocturnos, anemia por deficiencia de hierro y una historia familiar de enfermedades estructurales específicas, como CCR, EII o enfermedad celíaca.

Se recomienda una evaluación más profunda en individuos que presentan signos alarmantes, en particular por medio de una colonoscopia^{3,11,12}. Se calcula que aproximadamente un tercio de los individuos que padecen SII se someten a una colonoscopia durante su evaluación clínica¹³. De manera notable, la mayoría de las evaluaciones diagnósticas eventualmente tienen un resultado negativo, y el chequeo adicional rara vez cambia el diagnóstico en pacientes que cumplen con los criterios de Roma¹⁴. Por lo tanto, es crucial obtener resultados clínicos y paraclínicos

Tabla 2 Hallazgos macroscópicos en los reportes de colonoscopias en los grupos con SII y sin SII

| Hallazgos macroscópicos | Con SII, n (%) | Sin SII, n (%) | Valor de p* |
|-------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Hemorroides | 25 (26) | 31 (30.7) | 0.529 |
| Pólipos | 22 (22.9) | 29 (28.7) | 0.417 |
| Fisura | 6 (6.3) | 7 (6.9) | 1.000 |
| Eritema | 6 (6.3) | 4 (4) | 0.529 |
| Úlcera rectal solitaria | 4 (4.2) | 1 (1) | 0.203 |
| Divertículo | 3 (3.1) | 5 (5) | 0.722 |
| Úlcera | 3 (3.1) | 4 (4) | 1.000 |
| Erosión | 1 (1) | 2 (2) | 1.000 |
| Prolapso rectal | 1 (1) | 4 (4) | 0.369 |
| Sospecha de malignidad | 0 | 2 (2) | 0.498 |
| Melanosis <i>coli</i> | 1 (1) | 0 | 0.487 |
| Fístula | 0 | 1 (1) | 1.000 |

SII: síndrome del intestino irritable.

* Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 3 Frecuencia de biopsias patológicas en los grupos con SII y sin SII

| Resultados de biopsias | Con SII (n = 96) n (%) | Sin SII (n = 101) n (%) | Valor de p* |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------|
| <i>Pólipos</i> ^a | 17 (17.7) | 23 (22.7) | 0.479 |
| Hiperplásico | 5 (5.2) | 4 (3.9) | 0.743 |
| Adenomatoso (bajo grado) | 12 (12.5) | 18 (17.8) | 0.327 |
| Adenomatoso (alto grado) | 0 (0) | 1 (0.9) | 1.000 |
| <i>Hiperplasia folicular linfoide</i> | 0 (0) | 1 (0.9) | 1.000 |
| <i>EII</i> | 1 (1) | 1 (0.9) | 1.000 |

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome del intestino irritable.

* Se utilizó la prueba exacta de Fisher.

^a Los pólipos adenomatosos de bajo grado fueron más prevalentes en el colon derecho de los pacientes sin SII, en comparación con los pacientes con SII ($p=0.005$). La distribución de pólipos en el colon transversal e izquierdo de los individuos de ambos grupos fue la misma ($p=0.275$ y 0.11 , respectivamente).

negativos en pacientes con signos de alarma¹². Lieberman et al. reportaron que la evaluación para SII era una de las razones más comunes para realizar una colonoscopia en pacientes menores de 50 años de edad¹⁵.

La EII subyacente no diagnosticada es un motivo de preocupación en casos de SII. Encontramos que solo el 1% de los pacientes con SII tuvieron finalmente un diagnóstico de EII, y el resultado fue el mismo en los controles. La diferenciación entre EII y SII puede ser un desafío debido a la sintomatología compartida, como el dolor abdominal y los cambios de hábitos intestinales. La evidencia apunta a que los pacientes usualmente presentan síntomas tipo SII antes del diagnóstico de EII. Además, dichos síntomas son más comunes en pacientes con EII^{16,17}. En un estudio prospectivo donde se compararon controles con casos de SII sin estreñimiento, respecto a la prevalencia de lesiones colónicas orgánicas, los autores concluyeron que menos del 1% de los pacientes con SII, y ninguno de los controles, tuvieron finalmente un diagnóstico de EII, lo cual es comparable a nuestros hallazgos. Sin embargo, debe mencionarse que la colonoscopia de rutina ya no es recomendada en pacientes con SII que no presentan signos de alarma. Actualmente, el tamizaje para EII con biomarcadores no invasivos puede ser justificado y práctico. Por ejemplo, medir los niveles de calprotectina en heces puede

predecir la inflamación intestinal y es costo-efectiva y beneficiosa en adultos¹⁸. El punto de corte de calprotectina en heces de $<40 \mu\text{g/g}$ y el punto de corte de proteína C reactiva de $<0.5 \text{ mg/dl}$ pueden descartar la EII en pacientes con SII. De igual manera, la adición de calprotectina en heces y proteína C reactiva puede mejorar la confiabilidad de los diagnósticos de SII basados en síntomas¹⁹.

Fallar en la detección del CCR en pacientes con SII es siempre una importante preocupación en los centros de servicios a la salud. En el presente estudio, ni los pacientes con SII, ni los controles tuvieron un diagnóstico final del CCR. Este resultado es consistente con los datos de artículos previamente publicados. En un reciente estudio de casos y controles realizado en Taiwán, el SII no incrementó la incidencia del CCR durante 10 años de seguimiento. Sin embargo, existió una excepción notable a este patrón general durante los 2 primeros años, especialmente en los primeros 3 meses, en donde se observó una asociación significativa entre el SII y el CCR²⁰.

De manera similar, un estudio en Dinamarca reveló la inexistencia de asociación significativa entre el SII y el CCR a lo largo de una década de seguimiento, excepto en los primeros 3 meses²¹. En una investigación similar basada en población, Rodríguez et al. concluyeron que el aumento de

riesgo del CCR fue observado solo en el primer año posterior al diagnóstico del SII²². Parece existir una fuerte correlación positiva entre el SII y el CCR dentro del primer año de diagnóstico del SII. Se ha planteado que la similitud de los síntomas de cáncer de colon y los síntomas del SII pueda llevar a un diagnóstico incorrecto del SII^{20,22}.

El CCR es el tercer cáncer más común a nivel mundial²³. Aproximadamente el 80% de los CCR se desarrolla a partir de inestabilidad cromosómica. Los pólipos adenomatosos son considerados lesiones primarias que se transforman eventualmente en CCR al alternar cromosomas extensamente, activando de forma aberrante vías promotoras de crecimiento y suprimiendo la apoptosis²⁴. Los pólipos adenomatosos pueden progresar a cáncer en 10 o incluso 15 años²⁵. En nuestro estudio, la prevalencia de pólipos adenomatosos en el colon derecho de pacientes sin SII fue mayor, en comparación con pacientes con SII. También se ha mostrado que la progresión de pólipos proximales o adenomas grandes (≥ 20 mm) al CCR es significativamente mayor en comparación con la población general²⁶. La distribución de pólipos fue similar en el colon transverso e izquierdo en los pacientes de ambos grupos de nuestro estudio. De manera interesante, resultados de investigaciones similares han indicado que la prevalencia de varios pólipos en pacientes con SII es menor que en controles^{15,27}. En resumen, el presente estudio demostró que la prevalencia de lesiones colónicas orgánicas en pacientes con SII y pacientes sin SII estuvo en el mismo rango. Es necesario señalar que el valor predictivo de los criterios de Roma IV para diagnosticar el SII es aceptable. Una mayor evaluación por medio de colonoscopia debe estar basada en la presencia de signos de alarma.

En conclusión, hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio que evalúa las lesiones orgánicas en la población iraní. Comparamos las lesiones colónicas en pacientes con SII y sin SII que se sometieron a exámenes de colonoscopia. Encontramos que la prevalencia de lesiones estructurales en el colon en pacientes que cumplen los criterios de Roma IV no fue notoriamente diferente que la de otros pacientes. El presente resultado enfatiza que el valor predictivo de los criterios de Roma IV para diagnosticar el SII es aceptable.

Financiación

Este estudio fue parte de una tesis presentada a la escuela de medicina. El vicedecano de investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz apoyó el estudio (beca N.º 1397-01-01-17970).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz y al Centro para el Desarrollo de la

Investigación Clínica del Hospital Nemazee, así como a la Dra. Nasrin Shokrpour, por su asistencia editorial.

Referencias

1. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1–18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>.
2. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66:1075–82, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311240>.
3. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez M, Bielsa-Fernández M, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:149–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2016.01.004>.
4. Jahangiri P, Jazi MSH, Keshteli AH, et al. Irritable bowel syndrome in Iran: SEPAHAN systematic review No 1. *Int J Prev Med.* 2012;3 Suppl 1. S1-L S9.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management. Clinical guideline [CG61]. NICE; 2008 [actualizado 4 Abril 2017]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg61.
6. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2020;116:17–44, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
7. Engsbro AL, Begtrup LM, Haastrup P, et al. A positive diagnostic strategy is safe and saves endoscopies in patients with irritable bowel syndrome: A five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;33:e14004, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14004>.
8. Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, et al. Diagnostic yield of colonoscopy in patients with symptoms compatible with Rome IV functional bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.062>, 334–341.e3.
9. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>, 1393–407.e5.
10. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Epidemiological, clinical, and psychological characteristics of individuals with self-reported irritable bowel syndrome based on the Rome IV vs Rome III criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.037>, 392–398.e2.
11. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S1–35, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.122>.
12. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA.* 2015;313:949–58, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.0954>.
13. Häuser W, Marschall U, Layer P, et al. The prevalence, comorbidity, management and costs of irritable bowel syndrome. *Dtsch Arztebl.* 2019;116:463–70, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2019.0463>.
14. Sood R, Camilleri M, Gracie DJ, et al. Enhancing diagnostic performance of symptom-based criteria for irritable bowel syndrome by additional history and limited diagnostic evaluation. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1446–54, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.308>.
15. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, et al. Colonoscopy utilization and outcomes 2000 to 2011. *Gastrointest Endosc.* 2014;80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.014>, 133–143.e3.

16. El-Salhy M, Halwe J, Lomholt-Beck B, et al. The prevalence of inflammatory bowel diseases, microscopic colitis, and colorectal cancer in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Insights*. 2011;3:e3, <http://dx.doi.org/10.4081/gi.2011.e3>.
17. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1474–82, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.260>.
18. Yang Z, Clark N, Park K. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.028>, 253.e2- 262.e2.
19. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–54, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.6>.
20. Hsiao CW, Huang WY, Ke TW, et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Eur J Intern Med*. 2014;25:82–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.005>.
21. Nørgaard M, Farkas D, Pedersen L, et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: A Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2011;104:1202, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.65>.
22. Rodríguez LG, Ruigómez A, Wallander M-A, et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:306–11, <http://dx.doi.org/10.1080/003655200750024191>.
23. Ozer SP, Barut SG, Ozer B, et al. The relationship between tumor budding and survival in colorectal carcinomas. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65:1442–7, <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1442>.
24. Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer: Biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:111–30, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0230-y>.
25. Bretthauer M, Kalager M, Adami HO. Do's and don'ts in evaluation of endoscopic screening for gastrointestinal cancers. *Endoscopy*. 2016;48:75–80, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1393094>.
26. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: A retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18:823–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30187-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30187-0).
27. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, et al. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: Results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:859–65, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.55>.