



Protocolo de estudio:
**Riesgo de cáncer colorrectal asociado al uso de
 medicamentos: estudio de casos y controles**
Código: IJG-CCR-2015

Promotor: Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

Investigador Principal:

Nombre	Filiación
<i>María Ángeles Quijada Manuitt</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>

Co-Investigadores

<i>Rosa Morros Pedrós</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>
<i>Víctor Moreno Aguado</i>	<i>Programa de Prevención y Control del Cáncer en el Institut Català d'Oncologia</i>
<i>Caridad Pontes García</i>	<i>Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí - UAB</i>

Versión del Protocolo	Sustituye a
<i>Versión 4 de 08 de marzo de 2016</i>	<i>Versión 3 de 02 de noviembre de 2015 Versión 2 de 19 de octubre de 2015 Versión 1 de 23 de septiembre de 2015</i>

1. Información general

1.1. Página de firmas

Con la firma del presente protocolo, los abajo firmantes declaran conocer el contenido del mismo y comprometerse a participar en el mismo, siguiendo lo establecido en la versión del protocolo aprobada por el CEIC, y que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Investigador	Filiación	Firma y fecha
<i>María Ángeles Quijada Manuitt</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>	

2. Índice

1.	Información general.....	2
1.1.	Página de firmas	2
2.	Índice	3
3.	Información general.....	5
3.1.1.	Título del estudio:.....	5
3.1.2.	Código de estudio:	5
3.1.3.	Promotor	5
3.1.4.	Organización administrativa y personal del estudio	5
3.1.5.	Comité Ético de Investigación Clínica concernido	5
3.1.6.	Calendario previsto	6
4.	Resumen	7
5.	Abreviaturas	8
6.	Justificación	9
7.	Hipótesis y objetivos del estudio	12
7.1.	Hipótesis.....	12
7.2.	Objetivos:	13
7.2.1.	Objetivo Principal:	13
7.2.2.	Objetivos secundarios:.....	13
8.	Diseño del estudio	13
8.1.	Diseño general del estudio.....	13
8.2.	Obtención de los datos.....	14
8.3.	Plan de trabajo	14
8.3.1.	Fase de coordinación.....	14
8.3.2.	Fase de depuración de los datos	14
8.3.3.	Análisis de los datos y elaboración del informe final.....	14
9.	Población en estudio	15
9.1.1.	Criterios de inclusión.....	15
9.1.2.	Criterios de exclusión:.....	16
10.	Variables estudiadas.....	16
10.1.	Características demográficas y antropométricas	16
10.2.	Hábitos tóxicos	16
10.3.	Comorbilidades	16
10.4.	Exploraciones complementarias	16
10.5.	Exposiciones a medicamentos	17
11.	Farmacovigilancia	18
12.	Análisis estadístico	19
12.1.	Descripción de los métodos estadísticos	19
12.2.	Datos demográficos y otras características basales	19
12.3.	Análisis principal.....	19
12.4.	Tamaño previsto de la muestra	20
12.5.	Nivel de significación.....	21
12.6.	Procedimiento de gestión de los datos faltantes	21
13.	Consideraciones prácticas.....	21
13.1.	Aspectos éticos	21
13.2.	Conducción ética del estudio	22
13.3.	Autorizaciones.....	22
13.4.	Registro de estudios observacionales de seguridad post-autorización	22
13.5.	Control de calidad	22
13.6.	Mantenimiento de registros y archivo.....	22
13.6.1.	Confidencialidad de los datos.....	23
13.7.	Modificaciones del Protocolo.....	23
13.8.	Financiación	23

14.	Informe y publicación de los resultados	23
14.1.	Informe final.....	23
14.2.	Publicación	24
15.	Limitaciones	24
16.	Referencias.....	26
	Anexo I. Códigos de identificación de los diagnósticos	29
	Anexo II. Códigos de identificación exposiciones medicamentosas	31

3. Información general

3.1.1. Título del estudio:

Riesgo de cáncer colorrectal asociado al uso de medicamentos: estudio de casos y controles

3.1.2. Código de estudio:

IJG-CCR-2015

3.1.3. Promotor

Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

3.1.4. Organización administrativa y personal del estudio

Investigador Principal	María Ángeles Quijada Manuitt	Diseño, redacción del protocolo, coordinación, interpretación de resultados y elaboración de informe y publicaciones
Co-Investigadores	Rosa Morros Pedrós Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Víctor Moreno Aguado Programa de Prevención y Control del Cáncer en el Institut Català d'Oncologia Caridad Pontes García Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí – UAB	Diseño, redacción del protocolo, coordinación, interpretación de resultados y elaboración de informe y publicaciones
Gestión de datos y análisis estadístico	Josep Maria Elorza Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Elisabeth Guinó Programa de Prevención y Control del Cáncer en el Institut Català d'Oncologia	Extracción y depuración de datos. Programación y análisis estadísticos

3.1.5. Comité Ético de Investigación Clínica concernido

Comité Ético de Investigación Clínica del Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

3.1.6. Calendario previsto

Primer borrador de protocolo:	Septiembre 2015
Versión definitiva de protocolo, solicitud de autorización al CEIC y solicitud de clasificación AEMPS	Noviembre 2015
Obtención y depuración de datos:	Febrero-Marzo 2016
Análisis de datos y primer borrador de informe final:	Abril-Julio 2016
Versión definitiva de informe final	Julio-Noviembre 2016

4. Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad muy heterogénea. Se ha descrito que algunas exposiciones crónicas a fármacos pueden modular el riesgo de CCR, y se han estudiado con gran interés tanto como posibles medidas preventivas para detectar si algunas exposiciones pueden incrementar de forma sustancial los riesgos de CCR. La mayoría de la información actual proviene de estudios en países anglosajones o del norte de Europa. Las características de nuestra población (menor riesgo cardiovascular y dieta distinta) pueden condicionar diferencias basales en el riesgo, resulta relevante ver si en nuestra población también se observan las modificaciones del riesgo de CCR asociados a medicamentos ya descritos en otras poblaciones, cuyas características dietéticas y de riesgo cardiovascular son distintas. Se propone por lo tanto estudiar el riesgo de cáncer colorrectal asociado a exposiciones farmacológicas previamente descritas como protectoras o de incremento de riesgo. Asimismo, la exploración retrospectiva de la exposición crónica a un amplio espectro de medicamentos en una población afectada de CCR podría permitir la identificación de asociaciones no descritas previamente. Estas asociaciones podrían ser valoradas de manera detallada con el fin de generar nuevas hipótesis. Se trata de un estudio de casos y controles para evaluar la asociación entre el CCR y la exposición crónica a medicamentos. Se realizará con información procedente de Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (variables clínicas, de laboratorio y medicación prescrita) en el período 2010-2015, incluyendo un total de más de 5.000 casos con el diagnóstico de CCR y sus respectivos controles. Mediante regresión logística se analizará el riesgo de CCR asociado a la exposición crónica a medicamentos ajustado ajuste por factores de riesgo. Se analizará la relación dosis-respuesta de las asociaciones medicamentosas que muestren significación estadística, en términos de duración de la exposición y de dosis acumulada. Se explorarán las posibles interacciones entre exposiciones medicamentosas y potenciales modificadores de efecto.

5. Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

BDE: base de datos del estudio

CatSalut: Servicio Catalán de la Salud

CCR: cáncer colorrectal

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión

COX: ciclooxigenasa

DDDs: dosis diarias definidas

e-CAP: registros electrónicos de la historia clínica

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GPT: transaminasa glutámico pirúvica

HDL: lipoproteínas de alta densidad

ICS: Institut Català de la Salut

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MAP cinasas: Mitogen-Activated Protein Kinases

PKC: proteína cinasa C

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

THS: terapia hormonal sustitutiva

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

6. Justificación

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor maligno que surge del revestimiento del intestino grueso (colon y recto). En la actualidad, el CCR es la segunda causa más común de cáncer en España, con aproximadamente 28.000 nuevos casos al año, lo que supone el 15 % de la incidencia de todos los tumores¹. Asimismo, el CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país tan solo por detrás del cáncer de pulmón, con más de 13.000 fallecimientos anuales^{1,2}. En incidencia es la neoplasia más frecuente en ambos sexos, después del cáncer de próstata en hombres y mama en mujeres². La tasa de supervivencia global a 5 años para el CCR en España es de aproximadamente 55 %, pero varía de acuerdo a la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes ha mejorado en los últimos 10 años³.

Los cánceres de colon esporádicos suponen el 90 % de los casos, los asociados a síndromes de poliposis adenomatosa el 1 % y el carcinoma hereditario de colon no asociado a poliposis representa entre el 5 y el 10 %. Los hombres presentan una mayor tendencia a desarrollar pólipos adenomatosos y CCR que las mujeres, aunque la diferencia entre ambos sexos es escasa. El riesgo medio de la población para el desarrollo de CCR es del 5 %. En ausencia de antecedentes familiares o personales de CCR, el principal factor de riesgo es la edad superior a los 50 años. Si existen antecedentes familiares, el riesgo aumenta de 2 a 4 veces, dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, del grado de parentesco y del número de familiares afectados⁴.

El CCR es una enfermedad muy heterogénea, en la que intervienen numerosos factores genéticos y ambientales. El riesgo de CCR empieza a aumentar a partir de los 40 años, duplicándose en cada década posterior y tiene un pico a los 75 años. Los factores de riesgo ambientales asociados a un mayor riesgo de CCR son: el consumo de tabaco y alcohol, la dieta rica en grasas saturadas y proteínas, la alta ingesta calórica, el sedentarismo y la obesidad. La mayoría de estos factores se asocian también a un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares, son potencialmente modificables y permiten establecer una serie de medidas preventivas destinadas a reducir la incidencia de CCR^{4,5}. Adicionalmente, las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo aumentado de padecer CCR, que se ha observado que es independiente de los factores de riesgo comunes como la dieta y el sobrepeso⁶. De acuerdo con un meta-análisis, el riesgo de cáncer de colon y rectal entre los pacientes

con diabetes mellitus fue de aproximadamente 38% y 20% mayor que los pacientes no diabéticos, respectivamente⁷.

Los cánceres de localización en colon y en recto tienen factores de riesgo distintos. Así los antecedentes familiares de cáncer CCR, poliposis adenomatosa y otros síndromes familiares parecen más relevantes para el cáncer de colon que para el de recto, como también lo están los pacientes con antecedentes personales de CCR o pólipos adenomatosos del colon. La prevalencia de mutaciones K-ras y los patrones de mutaciones en el gen p53 en cánceres rectales también son diferentes de los observados en los cánceres de colon^{8,9}.

En cuanto a los factores ambientales, las dietas con alto consumo de lácteos se asocian con una significativa reducción en el riesgo de cáncer de colon, pero no influyen el riesgo de cáncer rectal¹⁰. En cambio, la dieta rica en proteínas, el consumo de alcohol y la actividad física escasa se relacionan con el cáncer de colon, mientras que el tabaquismo en cambio parece relacionarse más con el cáncer de recto que con el de colon, como también índice de masa corporal (IMC) elevado en mujeres⁸ y el antecedente de radioterapia de cáncer de próstata¹¹.

Se ha descrito que algunas exposiciones crónicas a fármacos pueden modular el riesgo de CCR, y se han estudiado con gran interés tanto como posibles medidas preventivas como para detectar si algunas exposiciones pueden incrementar de forma sustancial los riesgos de CCR.

Entre las exposiciones estudiadas destacan múltiples estudios que han descrito asociaciones entre el uso de forma crónica de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y terapia hormonal sustitutiva estrogénica (THS), estatinas, metformina, bifosfonatos, antihistamínicos H2 y un menor riesgo de CCR^{4,5-13-22}. Otras exposiciones estudiadas han sido el uso crónico de suplementos de ácido fólico, calcio, vitaminas y antioxidantes^{4,5,23,25-29}. Adicionalmente, se han asociado con un incremento del riesgo de CCR el uso de laxantes, tiazolidindionas, insulina, antiTNF, hierro oral, alopurinol, diuréticos ahorradores de potasio y el uso crónico repetido de betalactámicos y digoxina³⁰⁻³⁷.

Se ha propuesto que las propiedades anticarcinogénicas de los AINEs pueden venir mediadas tanto por su acción inhibitoria de la COX, que incrementaría sustancialmente la disponibilidad de ácido araquidónico¹², y secundariamente preservaría la capacidad apoptótica celular, como por supresión de la transcripción dependiente de β -catenina, una acción inhibitoria de la angiogénesis, por modulación de las vías carcinogénicas relacionadas con la insulina^{13,14}.

El mecanismo por el cual la THS disminuye el riesgo de CCR se desconoce. Sin embargo, se ha demostrado que los efectos intracelulares del estrógeno se ejercen a través de dos vías principales: genómica y no genómica. Los efectos genómicos causan la transcripción activada de una amplia serie de genes implicados en la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular), en la adhesión celular (cadherinas y lamininas), en la proliferación y en la apoptosis (familia del factor de crecimiento transformante beta). Los receptores estrogénicos transmembrana han demostrado activar diversas vías intracelulares, incluyendo la PKC, el calcio intracelular, el AMPc citosólico, el óxido nítrico, y las vías MAP cinasa¹⁵.

El ácido fólico se ha propuesto como un posible factor protector para CCR por su importante papel en la síntesis, reparación y traducción del ADN, cuyas alteraciones se han implicado en la carcinogénesis²². No obstante, los mecanismos mediante los cuales el ácido fólico actúa inhibiendo la tumorigénesis no se conocen con exactitud²³. Por su parte, se ha propuesto que los suplementos de calcio podrían reducir el riesgo de CCR por la unión a sustancias con capacidad mutagénica, como los ácidos biliares secundarios y algunos ácidos grasos que impiden el contacto con el epitelio, y por una acción directa del calcio, a través de un receptor específico sobre la mucosa del colon que disminuye la proliferación y favorece la diferenciación celular. No obstante, se ha sugerido que estos efectos requieren niveles adecuados de vitamina D para conseguir la reducción del riesgo de CCR. También se ha descrito recientemente un efecto protector de la exposición prolongada a bifosfonatos sobre el riesgo de CCR²⁴, si bien el hecho de que esta exposición se asocie sistemáticamente a la utilización de calcio y vitamina D puede generar confusión. Por su parte, el posible efecto protector de la vitamina D podría deberse a la inhibición de la proliferación del epitelio del colon, induciendo su diferenciación y promoción de la apoptosis, además de sus efectos positivos en la absorción y transporte del calcio^{20,22-24}. Se ha sugerido que las vitaminas con propiedades antioxidantes (vitamina A, C, E), prevendrían el daño oxidativo del ADN mediante la inhibición de la acción de los radicales libres, y que algunas de estas vitaminas (por ejemplo la vitamina E) intervendrían en la señalización intracelular de la proliferación celular²⁶, que podrían inhibir el proceso mutagénico o actuar por estimulación del sistema inmune²⁷. Sin embargo, dos metaanálisis recientes han concluido que los antioxidantes no son eficaces en la quimiopprofilaxis del CCR en la población general^{38,39}. De manera similar, los efectos pleiotrópicos de las estatinas como potenciales protectores de riesgo de CCR son actualmente motivo de controversia, y mientras se ha descrito un efecto protector de las exposiciones crónicas a dosis altas en algunos estudios, en otros este efecto no se ha confirmado⁴⁰,

es posible que exista una interacción entre los posibles efectos protectores y condicionantes ambientales y geográficos, como la dieta.

Por último, recientemente se ha sugerido que la exposición prolongada a determinados glucosaminoglicanos utilizados en el tratamiento de la artrosis, como el sulfato de condroitina, podría asociarse a una reducción de riesgo de CCR, que se atribuía a un efecto antiinflamatorio mediado por NF- κ B⁴¹.

La mayoría de los estudios previamente comentados se han llevado a cabo en países anglosajones o del norte de Europa. Puesto que la dieta representa un factor de riesgo relevante tanto de riesgo cardiovascular como de CCR, y las características de nuestra población con un menor riesgo cardiovascular y con una dieta distinta pueden condicionar diferencias basales en el riesgo, resulta relevante ver si en nuestra población también se observan las modificaciones del riesgo de CCR asociados a medicamentos ya descritos en otras poblaciones, cuyas características dietéticas y de riesgo cardiovascular son distintas. Se propone por lo tanto estudiar el riesgo de CCR asociado a exposiciones farmacológicas previamente descritas como protectoras o de incremento de riesgo, con un interés particular en las exposiciones a fármacos empleados para el tratamiento crónico de la patología osteoarticular (AINEs, analgésicos no AINEs y glucosaminoglicanos), a fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis, a hipoglicemiantes y a fármacos hipocolesterolemiantes. Para poder llevar a cabo los ajustes necesarios por factores de riesgo conocido de CCR, se solicita asimismo información limitada sobre diversas exposiciones, enfermedades y parámetros bioquímicos para los que se ha descrito una asociación significativa de incremento o reducción de riesgo en estudios previos.

Colateralmente a estos ajustes, la exploración retrospectiva de la exposición crónica a un amplio espectro de medicamentos en una población afectada de CCR podría permitir la identificación de asociaciones no descritas previamente. Estas asociaciones podrían ser valoradas de manera detallada con el fin de generar nuevas hipótesis.

7. Hipótesis y objetivos del estudio

7.1. Hipótesis

Determinados medicamentos empleados en el tratamiento de las enfermedades osteoarticulares (en particular artrosis y osteoporosis), de la diabetes y de la hipercolesterolemia pueden interferir en la carcinogénesis a diversos niveles y modular

las respuestas moleculares, así como también, la expresión de las alteraciones genéticas subyacentes en el tumor, modificando el riesgo de cáncer colorrectal.

7.2. Objetivos:

7.2.1. Objetivo Principal:

1. Evaluar la asociación entre CCR y la exposición crónica a los diferentes grupos farmacológicos y principios activos empleados en el tratamiento de la artrosis, de la osteoporosis, de la diabetes y de la hipercolesterolemia.

7.2.2. Objetivos secundarios:

1. Describir las características basales de los casos y los controles, y la prevalencia de los factores de riesgo conocidos más prevalentes para CCR en la población catalana.
2. Analizar la relación dosis-respuesta de las asociaciones farmacológicas que muestren significación estadística, en términos de duración de la exposición y de dosis acumulada.
3. Evaluar la asociación por separado los tumores de colon y recto y la exposición crónica a los diferentes grupos farmacológicos, y principios activos.
4. Para aquellas asociaciones que se demuestren estadísticamente significativas, explorar el efecto de la exposición en monoterapia respecto del uso concomitante, así como la presencia de interacciones y el signo de las mismas considerando aquellas combinaciones más frecuentes administradas crónicamente, y cuya posible interacción sea biológicamente más plausible.
5. Explorar las posibles interacciones entre exposiciones farmacológicas y potenciales modificadores de efecto, como edad, sexo, IMC, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción intestinal u otros.

8. Diseño del estudio

8.1. Diseño general del estudio

Se realizará un estudio de casos y controles con datos procedentes de los registros sanitarios de atención primaria entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015.

8.2. Obtención de los datos

Para identificar los casos y los controles se utilizará el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que incorpora los registros electrónicos de la historia clínica (e-CAP) del ICS, y otras fuentes de datos como la facturación en las oficinas de farmacia del CATSALUT. Esta base de datos contiene información longitudinal desde el año 2006 procedente del programa e-CAP de 274 equipos de atención primaria de Cataluña, con una población asignada de 5 835 000 pacientes (80 % de la población catalana). Se dispone de información para cada paciente sobre sexo, edad, antecedentes patológicos, problemas de salud codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10)⁴², visitas clínicas en los Centros de Atención Primaria, resultados de analíticas y otras pruebas complementarias, así como registros de toda la medicación prescrita.

8.3. Plan de trabajo

8.3.1. Fase de coordinación

Se realizará una reunión organizativa del grupo investigador al inicio. Se programará el cronograma del estudio, se elaborará el protocolo detallado del estudio con la definición de las variables a estudiar y se pondrán en común los circuitos de recogida de información para crear la base de datos del estudio (BDE). Se realizarán reuniones periódicas para el seguimiento del proyecto.

8.3.2. Fase de depuración de los datos

Se revisarán las variables obtenidas y las características de los pacientes incluidos. Se realizará la extracción de las variables clínicas y farmacológicas. La gestión, homogeneización y depuración de datos será llevada a cabo por personal del SIDIAP.

8.3.3. Análisis de los datos y elaboración del informe final

Se realizarán los análisis estadísticos descritos en el plan de análisis. Una vez se hayan discutido y comentado los resultados se pasará a la redacción del informe final y los artículos correspondientes.

9. Población en estudio

La población de la que se identificarán los sujetos de estudio comprende a los pacientes residentes en Cataluña y atendidos en centros públicos de atención primaria del “Institut Català de la Salut” (ICS) donde esté implementado el programa e-CAP. Se acepta como residente a todo sujeto que esté registrado en el programa e-CAP y del que en los 3 años previos haya constancia de alguna actividad asistencial en los Centros de Atención Primaria del ICS.

9.1.1. Criterios de inclusión

9.1.1.1. Definición de caso:

Se define como caso aquellos pacientes con registro médico activo en el SIDIAP según la definición anterior que tengan registrado un nuevo diagnóstico de tumor maligno de colon, tumor maligno de la unión rectosigmoidea o tumor maligno de recto, obtenidos a partir del registro de patologías del e-CAP mediante los siguientes códigos de la CIE-10:

- C18 Tumor maligno de colon,
- C19 Tumor maligno de la unión rectosigmoidea, o
- C20 Tumor maligno de recto.

9.1.1.2. Definición de fecha índice de los casos

Se definirá como fecha índice de los casos la primera fecha de registro de uno de los diagnósticos de interés (tumor maligno de colon, tumor maligno de la unión rectosigmoidea o tumor maligno de recto) en el programa e-CAP.

9.1.1.3. Definición de control:

Los controles se obtendrán a partir de SIDIAP, a partir de la población que no tenga ningún diagnóstico de CCR, por muestreo aleatorio, estratificado en frecuencia según la distribución de los casos respecto a sexo, edad (± 1 año) y zona territorial, mediante un método de muestreo basado en densidad. Se elegirán 5 sujetos de control por cada caso^{43,44}.

Se asignará una fecha índice a los controles durante el proceso de muestreo en función de un algoritmo de vecinos próximos según la distribución de los casos.

9.1.2. Criterios de exclusión:

Se excluirán del estudio aquellos sujetos con diagnóstico de CCR previo al periodo de definición de caso.

10. Variables estudiadas

10.1. Características demográficas y antropométricas

Se describirán las características demográficas de la población estudiada, incluyendo edad (años), sexo (masculino o femenino), distribución geográfica, índice MEDEA, estimadores de actividad física e IMC (Kg/m²).

10.2. Hábitos tóxicos

Consumo de tabaco (fumador, no fumador y exfumador), consumo de alcohol (Consumo de riesgo vs. consumo moderado o no consumo).

10.3. Comorbilidades

Para poder realizar los ajustes necesarios para evitar los sesgos por indicación, y también porque que la información de las exposiciones no está vinculada a la indicación del tratamiento, se recogerán antecedentes médicos de las patologías más frecuentemente implicadas en la prescripción de las medicaciones estudiadas, y en concreto sobre diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos de colon y recto, pólipos adenomatosos de colon, malabsorción intestinal, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica, depresión/ansiedad y trastorno bipolar, insomnio, psicosis, Parkinson, epilepsia, hipertensión, dislipidemia, hiperuricemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis inflamatorias, artrosis, menopausia, osteoporosis y fractura por fragilidad (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1). Los diagnósticos se identificarán mediante la CIE-10. Adicionalmente, se recogerán también el índice de Charlson, la frecuentación a atención primaria (número de visitas en el último año) y el número de prescripciones (activas el día índice).

10.4. Exploraciones complementarias

Como parámetros necesarios en los modelos de ajuste, se recogerán datos sobre hemoglobina (g/L) y hematocrito (L/L), que servirán para la descripción de la utilización de preparados antianémicos y para análisis de sensibilidad en torno a la fecha índice

de los casos, leucocitos y fórmula leucocitaria (mm^3) que servirán para la descripción de inflamación crónica en el caso de los pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias; perfil hepático (GOT, GPT, GGT, Fosfatasa alcalina, Lactato deshidrogenasa, Bilirrubina directa e indirecta y proteínas totales) y lipídico (Colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos) (mg/mL), útiles en la caracterización de los casos y para el estudio de las exposiciones a hipocolesterolemiantes y fármacos del SNC con posible efecto perjudicial metabólico, ácido úrico (mg/mL), para el estudio de posible confusión por indicación en pacientes expuestos a hipouricemiantes y para caracterizar pacientes con síndrome metabólico, glicemia (mg/mL) y hemoglobina glucosilada (%), para el estudio de los pacientes expuestos a hipoglicemiantes y como marcador de riesgo de CCR conocido y la tasa de filtrado glomerular (mL/min) (última determinación previa a la fecha índice) para análisis de sensibilidad en la exposición a AINEs, entre otros fármacos.

10.5. Exposiciones a medicamentos

10.5.1.1. Definición de exposición

Los medicamentos serán identificados mediante el diccionario ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)⁴⁵ Se estudiarán las exposiciones farmacológicas a todos aquellos grupos, subgrupos y principios activos de medicamentos especificados en el anexo II. Se ha limitado el estudio detallado por principio activo y con cuantificación de la exposición a aquellos grupos farmacológicos de especial interés indicados en la introducción del protocolo, para los que se recogerá la fecha de las dispensaciones de interés, la pauta prescrita y el contenido total del envase prescrito desde el 2005. Se indica un listado adicional de exposiciones que corresponde a grupos farmacológicos empleados para el tratamiento de las mismas indicaciones para las que se utilizan los fármacos de interés y que son necesarios para los ajustes del modelo y para estudiar posibles sesgos por indicación. Por otra parte, otros fármacos para los que se han descrito modificaciones del riesgo de CCR son necesarios para realizar ajustes del modelo, puesto que de lo contrario podría llegarse a conclusiones incorrectas especialmente para aquellos fármacos cuya prevalencia de uso es amplia (por ejemplo los antidepresivos), el riesgo descrito es elevado y relacionado con cambios en el perfil metabólico de los pacientes (por ejemplo los antipsicóticos y los antiepilépticos) o para aquellos que con frecuencia se emplean en prescripción conjunta con los fármacos de interés (por ejemplo los antihipertensivos).

10.5.1.2. Duración de la exposición

Se considerarán exposiciones válidas aquellas consistentes en la facturación de un mínimo de tres envases de un mismo principio activo en el periodo estudiado.

Para la definición de las ventanas de exposición se considerarán los siguientes criterios:

Exposición actual: el paciente ha recibido al menos una prescripción en un periodo menor a un año previo a la fecha índice.

Exposición crónica-prolongada: toda exposición consistente en un mínimo de 6 dispensaciones de al menos un envase de un mismo principio activo en un año. Se podrán distinguir dentro las exposiciones intermitentes (al menos un periodo de cuatro meses o más sin dispensaciones) de las continuas (no existen periodos de 4 meses o más sin dispensaciones).

Para las distintas exposiciones farmacológicas se calcularán el tiempo desde la primera y la última dispensación de al menos un envase y el número de dispensaciones total por paciente; se emplearán periodos anuales como denominadores de exposición.

10.5.1.3. Estudio de la dosis

Se aproximarán las dosis de las exposiciones exclusivamente para los principios activos de interés especificados en el anexo II (y no para las agrupaciones por niveles superiores de ATC), de la siguiente manera:

- Las dosis se estandarizarán para comparación entre principios activos mediante cálculo de las dosis diarias definidas (DDD) empleando la aproximación a la dosis prescrita calculada en base a envases y periodos entre dispensaciones, en número de DDD/día. Se establecerán categorías de exposición tomando como referencia para cada principio activo su DDD.
- La dosis acumulada se aproximará en base a la duración de la exposición y a la aproximación a la dosis prescrita.

11. Farmacovigilancia

De acuerdo con la normativa vigente, el diseño del presente estudio se cuenta entre aquellos en los que no es posible o apropiado hacer una evaluación individual de la

relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés. Por este motivo, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no será necesaria.

12. Análisis estadístico

12.1. Descripción de los métodos estadísticos

Para el análisis se empleará los paquetes estadísticos IBM SPSS Statistics -19 y R versión 3.2.0.

Se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico.

- Para la descripción de las variables cuantitativas se usarán métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, su rango observado, su rango intercuartílico, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95 % para la media.
- Para la descripción de las variables cualitativas se presentarán el número de valores perdidos y válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.
- Las variables ordinales se describirán a la vez como cualitativas y cuantitativas.
- Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), los tratamientos se compararán con la prueba exacta de Fisher.
- Para variables cuantitativas con distribución gaussiana se usará la prueba de la t de Student.
- Para variables ordinales y continuas no gaussianas se usará la prueba U de Mann-Whitney.

12.2. Datos demográficos y otras características basales

Se realizará una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

12.3. Análisis principal

Se evaluará el riesgo de CCR en la población en función de las exposiciones estudiadas, mediante modelos multivariantes de regresión logística en los que el ajuste por factores de riesgo incluirá edad, sexo, y otras variables que se demuestren asociadas a la enfermedad y posiblemente a las exposiciones de la población

estudiada. Se explorará la conveniencia de incluir el centro (ABS) como efecto aleatorio en los modelos o ajustar la varianza de las estimaciones para tener en cuenta que el muestreo de controles se hizo estratificado por ABS.

Las asociaciones se expresarán como estimaciones de odds ratio y su intervalo de confianza del 95 %. Del mismo modo se emplearán tests de tendencia para evaluar la asociación de los riesgos en relación a incrementos y decrementos de exposición evaluada en cuartiles. Como análisis secundarios se evaluarán las interacciones entre los diferentes factores incluidos en los modelos con edad y sexo. Para aquellas asociaciones que se demuestren estadísticamente significativas, se explorará el efecto de la exposición en monoterapia respecto del uso concomitante, así como la presencia de interacciones y el signo de las mismas, considerando aquellas combinaciones administradas crónicamente con mayor frecuencia y cuya posible interacción sea biológicamente más plausible. También se analizarán por separado los tumores de colon y recto.

12.4. Tamaño previsto de la muestra

Se ha seleccionado un periodo que permita observar duraciones de exposición de hasta 5 años. Así, puesto que los primeros registros disponibles en SIDIAP datan del 2005, se ha considerado apropiado iniciar el periodo de estudio en enero 2010 y hasta la fecha más reciente disponible en el momento de diseñar el protocolo (diciembre 2014). Para este periodo, según datos exploratorios de la base de datos SIDIAP se encuentran registrados más de 5.000 pacientes con un nuevo diagnóstico de CCR durante el periodo de estudio. Todos estos pacientes serán incluidos en el presente estudio. Asumiendo una prevalencia de exposición de los factores de interés del 2% o superior en los controles, la muestra disponible permitirá detectar asociaciones significativas con OR de 1,4 o superiores, o de 0.7 o inferiores, con un poder del 80%, un error de tipo 1 del 5%.

En este momento no puede estimarse exactamente cuál será la proporción de casos válidos entre los diagnósticos identificados, pero si asumimos una proporción de pérdidas del 5% (262 casos) por no confirmación diagnóstica, ausencia de fecha índice, criterios de exclusión o ausencia de registros válidos del 5%, una muestra de 4975 casos válidos proporcionaría un poder del 80% para detectar OR de 1,31 o superiores (0,72 o inferiores) con un nivel de significación del 5%. De manera similar, si las pérdidas fuesen del 20% (N válida de 4258), la muestra aún permitiría detectar diferencias del 1,34 o superiores (0,70 o inferiores) en base a los mismos parámetros de protección frente a errores.

En base a estos cálculos, hemos indicado una estimación muy conservadora del poder del estudio, que permite no obstante concluir que la muestra puede ser adecuada para responder a los objetivos planteados.

12.5. Nivel de significación

El nivel de significación bilateral usado será de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas. En los análisis de subgrupos e interacciones (por localización tumoral, sexo, etc.) se empleará un nivel de significación de $\alpha=0.01$.

No obstante, buena parte de los análisis serán de tipo exploratorio, buscando asociaciones desconocidas. En este tipo de estudios con comparaciones múltiples, la probabilidad de encontrar asociaciones significativas que en realidad sean debidas al azar suele ser superior al estándar del 5 %. La credibilidad de los hallazgos, sin embargo, depende no sólo de la significación, sino también de la magnitud de la asociación y de la plausibilidad biológica.

Al tratarse de un estudio exploratorio se calculará la probabilidad de un resultado falso positivo (FDR) en función de los múltiples análisis realizados.

12.6. Procedimiento de gestión de los datos faltantes

La información incompleta para variables de ajuste esenciales se imputará empleando la mediana o la categoría más frecuente siempre que no superen un 15% de tamaño de muestra. Se evaluará la necesidad de emplear métodos más sofisticados (imputación múltiple) para controlar el impacto de datos faltantes sólo para aquellas asociaciones relevantes, en las que se realizarán análisis de sensibilidad.

13. Consideraciones prácticas

13.1. Aspectos éticos

El proyecto será evaluado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del IDIAP Jordi Gol. Al utilizar un registro de datos ya existente y totalmente anonimizado no se considera necesaria la solicitud de un consentimiento informado a los participantes y se solicitará al CEIC la exención de dicha obtención. En todo momento se respetarán la normas de confidencialidad según el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal. Los resultados del estudio solamente serán utilizados con los fines científicos detallados en este proyecto.

13.2. Conducción ética del estudio

Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a llevarlo a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España.

13.3. Autorizaciones

Se obtendrá y documentará la aprobación del CEIC antes de iniciar el estudio. Se solicitará la clasificación como estudio postautorización “otros diseños” de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El investigador principal será el interlocutor del CEIC en todo lo referente al presente estudio. Mantendrá informado al CEIC de la evolución del estudio y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan, conforme a los requerimientos de éste.

Cualquier modificación relevante al protocolo después de la aprobación de éste deberá recibir aprobación expresa del CEIC de referencia y ser comunicada a la AEMPS conforme a los requerimientos vigentes.

13.4. Registro de estudios observacionales de seguridad post-autorización

El estudio será inscrito en el registro electrónico europeo de estudios postautorización.

13.5. Control de calidad

En el estudio de casos y controles se realizará una comprobación exhaustiva de registros duplicados, incompletos o contradictorios, que se excluirán.

13.6. Mantenimiento de registros y archivo

Toda la documentación esencial del estudio será archivada en un archivo cuya conservación segura e íntegra se asegurará durante al menos cinco años tras la finalización del mismo y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluirá:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.
- Autorización del CEIC.
- Clasificación de las Autoridades Sanitarias.
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio.
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos.
- Análisis estadístico.

- Informe final.
- Certificados de auditorías, si aplica.
- Financiación del estudio y pagos.
- Correspondencia.

13.6.1. Confidencialidad de los datos

El investigador debe asegurar el derecho a la intimidad de los pacientes y debe proteger su identidad frente a terceras partes no autorizadas. Para ello en el presente estudio se emplearán exclusivamente datos disociados en los que, por procedimientos de encriptación, sea imposible trazar la identidad de los sujetos estudiados una vez extraídos los registros de la base de datos.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

13.7. Modificaciones del Protocolo

Todas las enmiendas al protocolo serán notificadas al CEIC y a las autoridades competentes.

13.8. Financiación

El estudio está financiado por Bioibérica S.A.

14. Informe y publicación de los resultados

14.1. Informe final

Se realizará un informe final del estudio que se enviará al Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

14.2. Publicación

El promotor velará por la publicación de los resultados del estudio en su totalidad y velará por la aplicación de las normas de autoría correspondientes en base a las instrucciones incluidas en las normas “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship”⁴⁶.

15. Limitaciones

Los estudios observacionales realizados en bases de datos de salud informatizadas permiten la identificación de los medicamentos de interés que se prescriben o dispensan y permiten la caracterización de los pacientes de acuerdo a antecedentes médicos, el uso de los medicamentos y sus patrones de uso. La información disponible se recoge con intención administrativa para todos los pacientes registrados, y en este sentido puede considerarse poco susceptible de sesgos de información.

Sin embargo, el uso para la investigación de bases de datos de salud informatizadas tienen algunas limitaciones, principalmente relacionadas con el tipo y la integridad de la información registrada. Es posible que la identificación de los casos no sea exhaustiva, por registro incompleto de los diagnósticos de pacientes que no retornan al sistema de atención primaria tras un diagnóstico de CCR: De forma similar, cabe la posibilidad de que se seleccionen controles cuyos antecedentes clínicos incluyan un CCR que no haya sido recogido en su historia clínica de atención primaria. No obstante, ambas posibilidades se consideran remotas, y de ocurrir, afectarían a una proporción despreciable de los sujetos estudiados.

En cuanto a los datos de prescripción, las bases de datos proporcionan información detallada sobre los medicamentos prescritos y/o dispensados, pero no en el uso real de los medicamentos por los pacientes. De este modo, los pacientes pueden ser clasificados como expuestos cuando no están realmente tomando el medicamento. Las bases de datos a menudo no registran la duración prevista de utilización de cada receta (días de suministro), y esto tiene que ser estimado a partir del intervalo entre las recetas consecutivas. En general, esto puede resultar en errores de clasificación de la exposición al medicamento. El análisis de sensibilidad asumiendo diferentes longitudes de duración de uso puede ayudar a hacer frente a la clasificación errónea de la exposición.

Otra limitación en la evaluación del uso de la medicación en las bases de datos son aquellos medicamentos de venta sin receta ya que estos generalmente no son registrados (p. ej. AINES). En cuanto al registro de la información clínica, ésta puede ser incompleta o inexacta, y las bases de datos no suelen proporcionar información sobre el estadio o grado de las enfermedades en el momento del diagnóstico, el tipo de dieta, los exámenes físicos y los resultados de las pruebas diagnósticas. Los hábitos de salud (por ejemplo, el tabaquismo, consumo de alcohol, la actividad física) por lo general se registran, al menos parcialmente, en estas bases de datos. No obstante, al ser información recogida de forma independiente a la realización del estudio, estas limitaciones afectan por igual a casos y a controles, de modo que la probabilidad de sesgos puede considerarse menor que en las metodologías de recogida de información primaria, y aunque puede infraestimar exposiciones, es improbable que afecte al sentido de las asociaciones.

16. Referencias

1. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008: CCR in Spain. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accedido: el 08 de septiembre de 2015.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/103644-el-cancer-en-espana-2012?start=1>. Accedido: el 08 de septiembre de 2015.
3. Adam R, Haller DG, Poston G, Raoul JL, Spano JP, Taberero J et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer--an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol* 2010; 21: 1579-84.
4. Castells A, Piqué JM. Tumores del intestino. En: Farreras V, Rozman C, ed. *Medicina Interna*. 16ª Ed. ELSEVIER, Barcelona, 2009: 231-40.
5. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-206.
6. Vinikoor LC, Long MD, Keku TO, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. The association between diabetes, insulin use, and colorectal cancer among Whites and African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1239-42.
7. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 1911-21.
8. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2004; 108: 433-42.
9. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156: 703-9.
10. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of Oncology* 2012; 23: 37-45.
11. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819-24.
12. Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C et al. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009; 30: 377-86.
13. Gurbinar E, Grizzle WE, Piazza GA. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1104-13.
14. Uptodate. NSAIDs (including aspirin): Role in prevention of colorectal cancer. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-role-in-prevention-of-colorectal-cancer>. Accedido: el 09 de septiembre de 2015.
15. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz H. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5842-8.
16. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer:

- an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1858-70.
17. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 237-49.
 18. Cardel M, Jensen SM, Pottgård A, Jørgensen TL, Hallas J. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* 2014; 3: 1458-66.
 19. Cardwell CR, Abnet CC, Veal P, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: E717-25.
 20. Cardwell CR, Abnet CC, Veal P, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: E717-25.
 21. Robertson DJ, Burke CA, Schwender BJ, Wargovich MJ, Greenberg ER, Sandler RS et al. Histamine receptor antagonists and incident colorectal adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 123-8.
 22. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 601-14.
 23. Fajardo AD, Robb BW. Chemoprevention for colorectal neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 304-12.
 24. Passarelli MN, Newcomb PA, LaCroix AZ, Lane DS, Ho GY, Chlebowski RT. Oral bisphosphonate use and colorectal cancer incidence in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2043-8.
 25. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-71.
 26. Martínez ME, Willett WC. Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 163-8.
 27. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 107-19.
 28. Babbs CF. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 191-200.
 29. Biasco G, Paganelli GM, Brandi G, Santucci R, Lalli AA, Roncucci L et al. Chemoprevention of colorectal cancer: role of antioxidant vitamins. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1 Suppl 3: 87-91.
 30. Citronberg J, Kantor ED, Potter JD, White E. A prospective study of the effect of bowel movement frequency, constipation, and laxative use on colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1640-9.
 31. Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2258-68.
 32. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013; 8: 333-48.

33. Stanilov N, Miteva L, Dobрева Z, Stanilova S. Colorectal cancer severity and survival in correlation with tumor necrosis factor-alpha. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014; 28: 911-7.
34. Pontes García C (2004). Riesgo de cáncer colorrectal asociado al uso de medicamentos: estudio de casos y controles. Tesis doctoral, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Farmacologia i de Terapèutica.
35. Tenenbaum A, Grossman E, Fisman EZ, Adler Y, Boyko V, Jonas M et al. Long-term diuretic therapy in patients with coronary disease: increased colon cancer-related mortality over a 5-year follow-up. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 373-9.
36. Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Impact of antibiotic exposure on the risk of colorectal cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 534-42.
37. Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Digoxin use and the risk for colorectal cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1147-53.
38. Papaioannou D1, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1085-99.
39. Pais R, Dumitraşcu DL. Do antioxidants prevent colorectal cancer? A meta-analysis. *Rom J Intern Med* 2013; 51: 152-63.
40. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1858-70.
41. Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Shen DD, Vaughan TL, White E. Use of glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1137-46.
42. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud 10ª revisión. Disponible en: http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html. Accedido el 16 de septiembre de 2015.
43. Walker A. *Observation and Inference: An Introduction to the Methods of Epidemiology*. Epidemiology Resources Inc.: Newton Lower Falls, 1991.
44. Rothman K, Greenland S, Lash TS. Case-control studies. In *Modern Epidemiology* (3rd edn), Rothman K, Greenland S, Lash TS (eds). Wolters Kluwer/ Lippincott, William & Wilkins: Philadelphia, 2008; 111-27.
45. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Disponible en: <http://www.whocc.no>. Accedido el 15 de septiembre de 2015.
46. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1: 42-58.

Anexo I. Códigos de identificación de los diagnósticos

Tabla 1. Criterios de inclusión de los casos

Código CIE-10	Diagnóstico e-CAP
C18*	Tumor maligno de colon
C19*	Tumor maligno de la unión rectosigmoidea
C20*	Tumor maligno de recto

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 3. Criterios de exclusión de los controles

Código CIE-10	Diagnóstico e-CAP
C18*	Tumor maligno de colon
C19*	Tumor maligno de la unión rectosigmoidea
C20*	Tumor maligno de recto

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 4. Índice de Charlson

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
B20* a B24, B97.35	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana
C00* a D48*	Neoplasias
B18.x, K70, K70.0, K70.1, K70.9, K71, 72.00, K73.x, K74.1, K75.0, K76.0, K76.1, K76.8, K76.9	Hepatopatía leve
K70.3, K74.0, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6, K76.2, I85, K91, K76.6, K76.7	Hepatopatía moderada-grave
I21* a I25*	Infarto de miocardio
I50*	Insuficiencia cardíaca
I70*, I73*, I74*	Enfermedad arterial periférica
I60* a I69*	Enfermedad cerebrovascular
F00* a F03*, G30*, G31.1	Demencia
G81*, I69*	Hemiplejía
M30* a M36*, Q79.6, Q87.4	Enfermedad del tejido conectivo
E10.9 y E11.0*, E13.0*, E13.1*, E14.0 y E14.1	Diabetes no complicada (sin lesión de órgano diana)
E10.2* a E10.8, E11.2* a E11.8, E13.2* a E13.8, G59.0, H28.0, H36.0, M14.2, M14.6, N08.3	Diabetes complicada (con lesión de órgano diana)
K25* a K28*	Enfermedad ulcerosa
E05*, E06*	Hipertiroidismo
K90*	Malabsorción intestinal (incluye celiaquía)
K50*, K51*	Enfermedad inflamatoria intestinal
J40* a J47*, M05.1*	Enfermedad respiratoria crónica (todas aquellas que condicionan a una larga evolución indistinto del patrón)
M05*, M06*	Artritis reumatoide
N18.2	Enfermedad renal crónica estadio II
N18.3	Enfermedad renal crónica estadio III
N18.4, N18.5, N18.6, Y84.1	Enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal (diálisis)

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 5. Otros diagnósticos de interés

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
D12*	Tumor benigno de colon y recto
E10* a E14*	Diabetes mellitus
E78*	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
E79.0	Hiperuricemia
F00* a F09*, F00* a F03*, G30*, G31.1	Trastornos mentales orgánicos (incluye demencia)
F10* a F19*	Trastornos mentales debidos a sustancias psicoactivas
F20* a F29	Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes
F30* a F31*	Trastorno Bipolar
F32*	Depresión
F41	Trastornos neuróticos (incluye ansiedad)
F51.0	Insomnio
G20* a G21*	Trastornos extrapiramidales y del movimiento
G40 a G41*	Trastornos episódicos y paroxísticos (incluye epilepsia)
I10 a I15*	Enfermedad hipertensiva
I20* a I25*	Enfermedad cardiovascular
I63*	Infarto cerebral
I64	Accidente vascular encefálico agudo no especificado como hemorrágico o isquémico
I74*	Embolia y trombosis arteriales
J40 a J45*	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores
K63.5	Pólipo de colon
K50* y K51*	Enfermedad inflamatoria intestinal
K90*	Malabsorción intestinal
M05* a M14*	Poliartropatías inflamatorias
M15 a M19*	Artrosis
M45* a M49*	Espondilopatías
M80*	Osteoporosis
M84.3* y M84.4*	Fractura por fragilidad
N95*	Menopausia

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Anexo II. Códigos de identificación exposiciones medicamentosas

Tabla 6. Medicamentos

Código ATC	Grupos y subgrupos farmacológicos	Principio activo
A02A	Antiácidos	
A02B	Antiulcerosos	Hasta ATC4
A06	Laxantes	Hasta ATC5
A07A	Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/	Hasta ATC5
A07D	Antipropulsivos	
A10A	Insulina y análogos	
A10B	Hipoglicemiantes orales	Específicos por principio activo
A11CC	Vitamina D y análogos	
A12A	Calcio	
A12AX	Combinaciones de calcio y vitamina D	
B01	Agentes antitrombóticos	Específicos por principio activo
B01AC06	Ácido acetilsalicílico	
B03A	Preparados con hierro	
B03B	Vitamina B12 y ácido fólico	Específicos por principio activo
C02	Antihipertensivos	
C03	Diuréticos	Específicos por principio activo
C04A	Vasodilatadores periféricos	
C07	Betabloqueantes	
C08	Antagonistas de los canales de calcio	
C09	Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina	
C10	Agentes modificadores de los lípidos	Específicos por principio activo
G03A	Anticonceptivos hormonales para uso sistémico	
G03C	Estrógenos	Específicos por principio activo
G03D	Progestágenos	Específicos por principio activo
G03F	Progestágenos y estrógenos en combinación	
G03H	Antiandrógenos	
G04	Productos de uso urológico (incluye sildenafil)	
H02	Corticoesteroides de uso sistémico	
H05	Homeostasis del calcio	Específicos por principio activo
L01BA01	Metotrexate	
L04AD	Inhibidores de la calcineurina	
L04AX01	Azatioprina	
M01AB	Derivados del ácido acético	Específicos por principio activo
M01AC	Oxicamos	Específicos por principio activo
M01AE	Derivados del ácido propiónico	Específicos por principio activo
M01AH	Coxibs	Específicos por principio activo
M01AX	Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	Específicos por principio activo
M01C	Agentes antirreumáticos específicos	
M04	Preparados antigotosos	Específicos por principio activo
M05B	Terapia de enfermedades óseas	Específicos por principio activo
N02A	Opioides	Específicos por principio activo
N02B	Otros analgésicos y antipiréticos	Específicos por principio activo
N03A	Antiepilépticos	
N04B	Antiparkinsonianos	
N05B	Ansiolíticos	
N05C	Hipnóticos y sedantes	
N06A	Antidepresivos	
R05D	Antitusígenos no combinados	
R05F	Antitusígenos combinados	

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification