



## REVISIÓN

# Evaluation of Epigenetic Markers in the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer

## Evaluación de Marcadores Epigenéticos en el Diagnóstico y Pronóstico del Cáncer Colorrectal

Adriana Abigail Ruiz-Quinga<sup>1</sup>  , Vicente Rubén Noriega-Puga<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Carrera Laboratorio Clínico, Facultad De Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

**Citar como:** Ruiz-Quinga AA, Noriega-Puga VR. Evaluation of Epigenetic Markers in the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer. Salud, Ciencia y Tecnología. 2025; 5:1139. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20251139>

Enviado: 25-02-2024

Revisado: 16-07-2024

Aceptado: 21-11-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Prof. Dr. William Castillo-González 

Autor de correspondencia: Adriana Abigail Ruiz-Quinga 

### ABSTRACT

**Introduction:** colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related death worldwide. Epigenetic factors play a significant role in its development and are increasingly used as tools for early diagnosis and prognosis of this disease.

**Method:** a literature review was conducted on studies published in the last 10 years, available in databases such as PubMed, Cochrane, and SciELO. The selected studies analyze the effectiveness of epigenetic markers, such as DNA methylation and microRNAs, in CRC detection and prognosis.

**Results:** out of 112 articles reviewed, 45 studies met the inclusion criteria, excluding duplicates and those that did not align with the objectives of this review. The analyzed studies highlight that epigenetic marker, particularly the methylation of genes such as SEPT9, NDRG4, and BMP3, are effective in detecting colorectal cancer (CRC) in its early stages, thus enhancing early intervention opportunities. Key microRNAs, such as miR-21, miR-92a, and miR-29a, were also identified, with their alteration associated with CRC progression and aggression prediction.

**Conclusions:** epigenetic markers provide valuable insights into tumor behavior, metastatic potential, and response to various treatment modalities. Some of the most recent studies suggest that the combined use of epigenetic biomarkers and traditional screening methods, such as colonoscopy, may optimize diagnostic accuracy.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms; Colorectal Cancer; Epigenesis; Genetics.

### RESUMEN

**Introducción:** el cáncer colorrectal (CCR) representa una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel global. Los factores epigenéticos tienen un papel importante en su desarrollo, siendo utilizados como herramientas para el diagnóstico y pronóstico temprano de esta enfermedad.

**Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica de estudios publicados en los últimos 10 años, disponibles en bases de datos como PubMed, Cochrane y SciELO. Los estudios seleccionados analizan la efectividad de marcadores epigenéticos como la metilación del ADN y microARN en la detección y pronóstico del CCR.

**Resultados:** de un total de 112 artículos revisados, se seleccionaron 45 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, excluyendo aquellos duplicados o que no se ajustaban a los objetivos de esta revisión. Los estudios analizados resaltan que los marcadores epigenéticos, particularmente la metilación de genes como SEPT9, NDRG4 y BMP3, son eficaces para detectar el cáncer colorrectal (CCR) en etapas tempranas, lo que mejora las oportunidades de intervención temprana. Además, se identificaron microARN clave como miR-21, miR-92a y miR-29a, cuya alteración se asocia con la progresión del CCR y la predicción de su agresividad.

**Conclusiones:** los marcadores epigenéticos permiten obtener información sobre el comportamiento del tumor, su potencial de metástasis y su respuesta a diversas modalidades de tratamiento. Algunos de los estudios más recientes sugieren que el uso combinado de biomarcadores epigenéticos y pruebas de detección tradicionales, como la colonoscopia, puede optimizar la precisión del diagnóstico.

**Palabras clave:** Neoplasias Colorrectales; Cáncer Colorrectal; Epigénesis; Genética.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) se encuentra entre las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial.<sup>(1)</sup> De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), este es el tercer cáncer más frecuente, constituyendo aproximadamente el 15 % de todos los casos, y es la segunda razón principal de fallecimientos asociados a esta enfermedad.<sup>(2)</sup> En consecuencia, afecta principalmente a personas mayores de 50 años.<sup>(3)</sup> Estilos de vida poco saludables, como el consumo elevado de carnes procesadas, baja ingesta de frutas y verduras, sedentarismo, obesidad, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol, están asociados con la aparición del CCR.<sup>(4)</sup>

A menudo, el CCR suele detectarse en etapas avanzadas, cuando las opciones terapéuticas son limitadas. Sin embargo, su incidencia puede reducirse mediante prevención primaria, como un estilo de vida saludable y cribados tempranos.<sup>(5)</sup> Las marcas epigenéticas, presentes desde las primeras etapas, son determinantes para el desarrollo del cáncer y pueden utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico y respuesta al tratamiento.<sup>(6)</sup> El CCR se desarrolla a partir de acumulaciones genéticas y epigenéticas, como la metilación anormal del ADN y la desregulación de microARN.<sup>(7,8)</sup>

La evaluación de marcadores epigenéticos, como la metilación del ADN, es esencial para el diagnóstico y pronóstico del CCR. Este proceso consiste en la incorporación de grupos metilo a las citosinas en las regiones promotoras de los genes, lo que puede resultar en la represión de genes que normalmente suprimen tumores. La metilación del ADN no solo facilita la detección temprana de lesiones neoplásicas, sino que también proporciona información sobre la agresividad del tumor y su respuesta al tratamiento.<sup>(9)</sup>

De igual manera, las modificaciones de histonas y la participación de ARN no codificantes son factores clave en el desarrollo del cáncer colorrectal. Alteraciones en las histonas, como la acetilación y metilación, influyen en la estructura de la cromatina y regulan la transcripción genética, contribuyendo al crecimiento tumoral.<sup>(10)</sup> Además, los ARN no codificantes, incluyendo microARN y ARN largos no codificantes, son determinante en la regulación de la expresión génica y pueden actuar tanto como oncogenes como genes supresores.<sup>(11)</sup>

Por otro lado, se han comercializado biomarcadores basados en la metilación del ADN, y algunos ya se han incorporado a la práctica clínica y a las directrices para el CCR.<sup>(12)</sup> Los microARN son considerados los biomarcadores más prometedores y de más rápido desarrollo para el futuro del CCR, con la expectativa de que tendrán un impacto en la práctica clínica.<sup>(13)</sup> Además, los cambios epigenéticos, al ser potencialmente reversibles, representan objetivos atractivos para tratamientos futuros contra el cáncer, y los estudios preclínicos y de fase I/II han demostrado la eficacia de los modificadores epigenéticos.<sup>(4)</sup>

Se enfocará en evaluar la utilidad de estos marcadores para la identificación en sus primeras etapas, lo que podría llevar a tratamientos más efectivos. También se analizará cómo los marcadores epigenéticos pueden ayudar a predecir el pronóstico y la respuesta a los tratamientos. Para esto, se realizará una revisión sistemática sobre el tema. En consecuencia, este artículo de investigación tiene como objetivo explorar cómo los marcadores epigenéticos pueden mejorar la detección temprana, el seguimiento y el manejo del CCR.

## MÉTODO

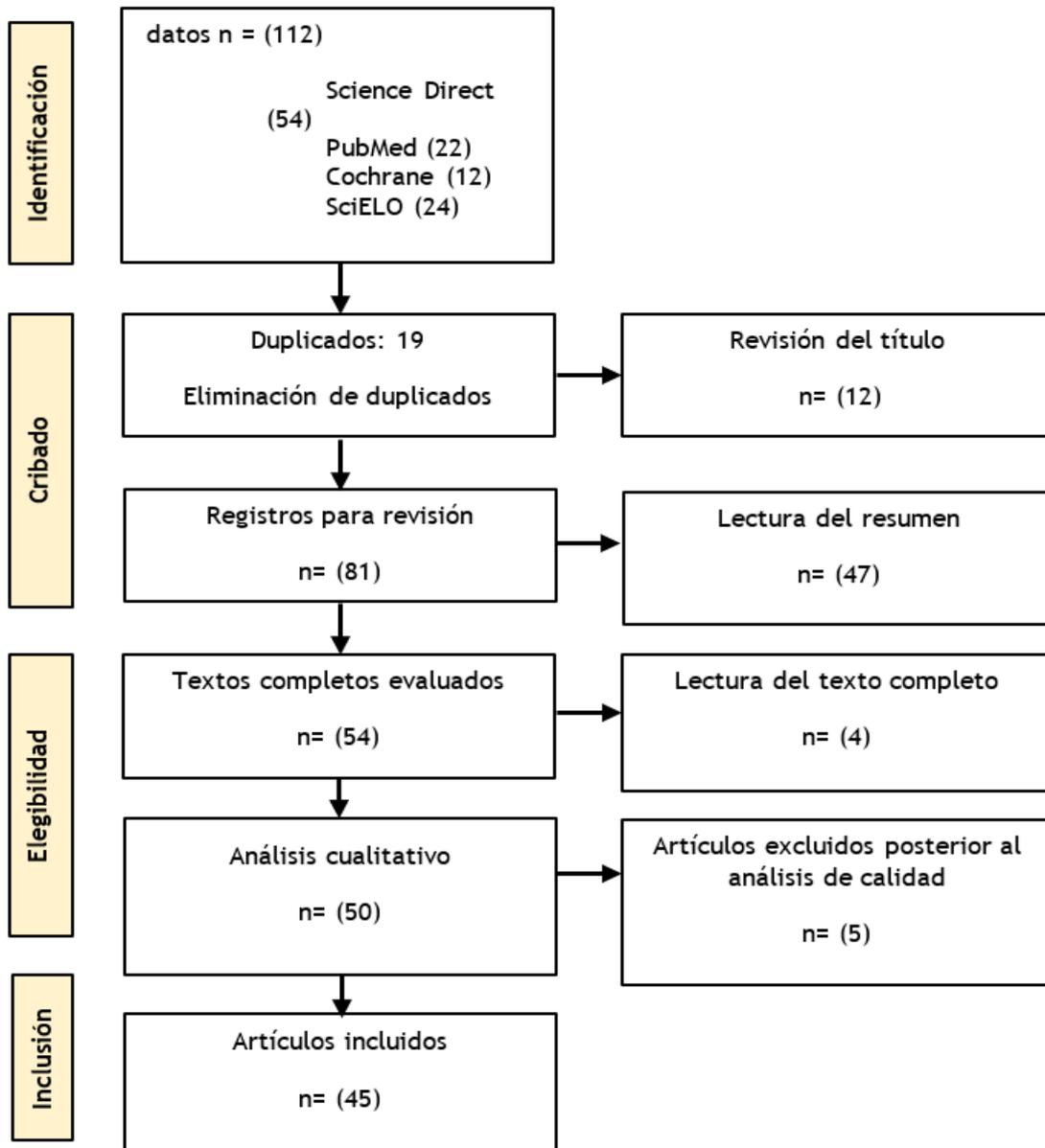
Se realizó una revisión bibliográfica sobre la efectividad de los marcadores epigenéticos en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal, enfocándose en su relevancia para la detección temprana de esta enfermedad. Los criterios de inclusión incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años, disponibles de forma gratuita en bases de datos como PubMed, Cochrane, Science Direct y SciELO, y en los idiomas inglés y español.

El trabajo de investigación se basa en un método analítico descriptivo de los factores predisponentes asociados al cáncer colorrectal en pacientes de 60 a 75 años, considerando la influencia de las modificaciones epigenéticas, y se describieron los principales mecanismos epigenéticos involucrados en el CCR y su relevancia en el diagnóstico de esta patología.

Se consideraron estudios originales, meta-análisis y ensayos clínicos que investigaran marcadores epigenéticos como la metilación del ADN, miRNA y lncRNA en relación con el cáncer colorrectal (CCR). Se excluyeron estudios duplicados, así como aquellos que involucraran pacientes pediátricos o que fueran

trabajos experimentales en modelos animales.

La búsqueda se llevó a cabo utilizando términos *Medical Subject Headings* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) relacionados con los marcadores epigenéticos en el CCR. La estrategia combinó palabras clave como “epigenetics”, “DNA methylation”, “histone modifications”, “non-coding RNA”, “colorectal cancer”, “diagnosis” y “prognosis”, aplicando los operadores booleanos “AND” y “OR”.



Fuente: Elaborado a partir de *The PRISMA 2020 statement*<sup>(14)</sup>

Figura 1. Flujograma de selección de artículos

El proceso de revisión se estructuró en tres fases. En la primera fase, se obtuvieron 112 artículos potencialmente relevantes; se excluyeron 31 que no cumplían con los criterios de inclusión, incluyendo duplicados (n= 31). En la segunda fase, se analizó los 81 artículos restantes, excluyendo 36 que no cumplían completamente con los criterios establecidos, enfocando así la selección hacia los más relevantes. Finalmente, en la tercera fase, se identificaron 45 artículos que ofrecieron información significativa para la revisión. Estos estudios fueron evaluados utilizando un formulario del Joanna Briggs Institute (JBI) para revisiones de la literatura, asegurando que aportaran datos confiables.

## RESULTADOS

El trabajo de Bjerrum et al.<sup>(35)</sup> investigó el impacto del cribado con gFOBT en una cohorte de 166 277

individuos en Dinamarca durante 10 años. Este estudio utilizó análisis de laboratorio clínico para detectar sangre oculta en heces, un marcador clave para el cáncer colorrectal. Los resultados mostraron una reducción del 8 % en la mortalidad por este tipo de cáncer, respaldando el uso del gFOBT como herramienta eficaz. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad limitan la detección de adenomas avanzados en etapas tempranas.

Complementariamente, Ebell<sup>(36)</sup> comparó los resultados del FIT y el gFOBT en un programa poblacional en Inglaterra, donde el FIT mostró una mayor tasa de participación (66,4 % frente a 59,3 %) y una mejor detección de cánceres y adenomas avanzados.

Por otro lado, Almansoori et al.<sup>(37)</sup> en Emiratos Árabes Unidos, encontraron una baja participación (23,5 %), pero el 13,5 % de los pacientes que se realizaron la prueba dieron positivo, lo que resultó en una mayor detección de cánceres. La superioridad del FIT se evidenció en su capacidad para detectar hemorragias intermitentes, especialmente en contextos con acceso limitado a colonoscopias.

Bevan et al.<sup>(38)</sup> realizaron un análisis comparativo que mostró que el gFOBT redujo la mortalidad entre un 13 % y 33 %. Sin embargo, la precisión del FIT lo posiciona como la herramienta preferida en laboratorios clínicos debido a su menor interferencia dietética. La combinación del FIT con la sigmoidoscopia flexible (FS), que reduce la incidencia de CCR en un 18 %, ofrece una estrategia más integral para la detección temprana.

En el trabajo de Timmouth et al.<sup>(39)</sup>, se revisaron múltiples pruebas de cribado, concluyendo que la sigmoidoscopia flexible es la más efectiva. Desde un enfoque de laboratorio clínico, los estudios destacaron que el gFOBT es útil cuando se realiza anualmente o bienalmente, pero la implementación de la sigmoidoscopia flexible junto con pruebas no invasivas, como FIT, mejora la precisión diagnóstica.

En la revisión de Tepus et al.<sup>(40)</sup>, se destacó la transición hacia el FIT como estándar global de cribado, a pesar de sus limitaciones, como la degradación de la hemoglobina en muestras almacenadas. En el laboratorio clínico, el manejo adecuado de las muestras es crítico para evitar la degradación y maximizar la precisión de los resultados. Además, pruebas más novedosas como Cologuard y Epi proColon, que detectan mutaciones en ADN fecal o metilación de ADN en plasma, ofrecen nuevas posibilidades diagnósticas, aunque su costo y precisión siguen siendo desafíos.

Cleback et al.<sup>(41)</sup>, por su parte, resaltaron que el test multiana de ADN en heces (Cologuard) tiene una mayor sensibilidad que el FIT (92 % frente al 74 %), pero con menor especificidad, lo que aumenta los falsos positivos. El manejo de muestras de Cologuard requiere una evaluación rigurosa de las mutaciones genéticas y la presencia de hemoglobina para evitar diagnósticos erróneos y la sobrecarga de colonoscopias innecesarias en pacientes con resultados falsos positivos.

Chablani et al.<sup>(42)</sup> analizaron las preferencias de cribado en pacientes afroamericanos y latinos, mostrando una inclinación hacia Cologuard (31,1 %) y colonoscopia (64,4 %). Estos resultados sugieren que los laboratorios clínicos deben adaptarse a las preferencias de la población y ofrecer pruebas no invasivas, como Cologuard, que detecten mutaciones genéticas clave (NDRG4, BMP3) y KRAS. La personalización de los protocolos de cribado en función de las características demográficas puede mejorar las tasas de adherencia y los resultados clínicos.

En el artículo de Arredondo et al.<sup>(43)</sup> revisaron cómo los microARN desempeñan un papel crucial en el diagnóstico y pronóstico del CCR. Se destaca que la regulación alterada de los miARN se asocia con el desarrollo del CCR, y que los patrones de expresión de ciertos miARN pueden ser utilizados como biomarcadores para mejorar el pronóstico. Además, se mencionan polimorfismos en miARN que están vinculados con un mayor riesgo de desarrollar CCR y con el pronóstico de la enfermedad, lo que subraya su potencial clínico como herramientas no invasivas para la detección y seguimiento.

El artículo de Müller y Gyórfy<sup>(44)</sup> revisa el uso de la metilación del ADN como mecanismo epigenético clave para regular la expresión génica y su potencial como biomarcadores para el diagnóstico. Los autores destacan que los biomarcadores basados en metilación del ADN, como SEPT9 y la combinación de NDRG4 y BMP3, ya han sido aprobados para el diagnóstico. Además, se mencionan otros biomarcadores prometedores (SDC2, VIM, APC, MGMT, SFRP1, SFRP2, y NDRG4) identificados en muestras de plasma, heces, orina y tejidos tumorales.

En el estudio de Wang et al.<sup>(45)</sup>, se analizó el valor pronóstico y la función inmunológica de la proteína MeCP2 en varios tipos de cáncer. Los resultados mostraron que MeCP2 está sobreexpresado en cáncer colorrectal, lo cual está asociado con el pronóstico de los pacientes, así como con el estadio patológico y el subtipo del tumor. También se observó una reducción en la fosforilación de MeCP2 en sitios específicos dentro del adenocarcinoma de colon, lo que sugiere su papel en la progresión del tumor. Además, MeCP2 mostró una correlación significativa con la infiltración de células inmunes y los niveles de moduladores inmunológicos en el cáncer colorrectal.

En conclusión, la detección temprana del cáncer colorrectal es esencial para disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Las pruebas de detección de sangre oculta en heces (gFOBT y FIT) han desempeñado un papel clave en los programas de cribado. No obstante, la reciente identificación de biomarcadores epigenéticos ha fomentado el desarrollo de nuevas pruebas no invasivas, como Cologuard y Epi proColon, que mejoran la detección de alteraciones moleculares implicadas en la carcinogénesis.

Tabla 1. Presentación y análisis de pruebas

Prueba	Pruebas emergentes no invasoras	Factores predisponentes	Mecanismos epigenéticos	Referencias bibliográficas
GFOBT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La GFOBT ha sido ampliamente utilizada en programas de detección de cáncer colorrectal (CCR) durante varias décadas debido a su bajo costo y simplicidad. Sin embargo, su especificidad limitada y la incapacidad para detectar adenomas la ha dejado en desventaja frente a técnicas más avanzadas como iFOBT/FIT y las pruebas basadas en biomarcadores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada, debido a la mayor incidencia de CCR en este grupo.</li> <li>- Antecedentes familiares de CCR o adenomas avanzados aumentan el riesgo en aproximadamente el doble.</li> <li>- Síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que representan una minoría de los casos de CCR, pero con un riesgo significativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La GFOBT se basa únicamente en la detección de sangre oculta mediante la reacción del guayaco con la hemoglobina, un proceso que no detecta mutaciones genéticas o alteraciones epigenéticas. Sin embargo, estas alteraciones no son detectables por GFOBT, lo que limita su eficacia en la identificación temprana de cáncer o lesiones precancerosas.</li> <li>- La falta de sensibilidad para identificar pequeños sangrados intermitentes y la posibilidad de resultados falsos positivos debido a fuentes no relacionadas con cáncer (hemorroides, sangrado por otras causas gastrointestinales) reducen la precisión de esta prueba.</li> </ul>	(15, 16, 17)
iFOBT/FIT (Prueba inmunoquímica fecal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las pruebas iFOBT/FIT utilizan anticuerpos específicos para detectar hemoglobina humana en las heces, lo que mejora la especificidad respecto a la GFOBT.</li> <li>- Esto permite reducir los falsos positivos y aumentar la precisión en la detección de CCR.</li> <li>- La introducción de técnicas cualitativas permite establecer un umbral de corte más ajustado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La predisposición al CCR y a la formación de adenomas avanzados también se asocia con factores de estilo de vida, como el tabaquismo, la obesidad y el consumo elevado de carnes rojas y procesadas..</li> <li>- La prueba inmunoquímica fecal (iFOBT/FIT) se realiza en personas de riesgo promedio para cáncer colorrectal, generalmente mayores de 50 años</li> <li>- También es una opción para quienes no pueden o prefieren evitar una colonoscopia y se usa en programas de detección poblacional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al igual que la GFOBT, iFOBT/FIT no detecta cambios epigenéticos directamente. Sin embargo, la incorporación de marcadores moleculares en estudios experimentales ha demostrado potencial en la identificación de alteraciones como la metilación de genes supresores de tumores.</li> </ul>	(18, 19, 20, 21)
Cologuard ( Test multidiana de ADN en heces )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prueba Cologuard es una de las principales herramientas emergentes en la detección no invasiva del CCR, combinando la detección de sangre oculta con marcadores de ADN relacionados con el cáncer.</li> <li>- La combinación de múltiples biomarcadores proporciona una visión más completa del riesgo del paciente y puede ayudar a guiar decisiones clínicas sobre la necesidad de colonoscopia o seguimiento intensivo.</li> <li>- Las investigaciones están evaluando la inclusión de otros genes y marcadores epigenéticos para mejorar la capacidad de detección y reducir los falsos negativos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esta prueba puede ser más adecuada para pacientes con factores de riesgo que prefieren evitar pruebas invasivas como la colonoscopia.</li> <li>- También es útil en personas con antecedentes familiares fuertes de CCR o adenomas avanzados, especialmente aquellos que no pueden someterse a pruebas más invasivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prueba detecta alteraciones epigenéticas como la hipermetilación de NDRG4 y BMP3, genes que normalmente actúan como supresores tumorales</li> <li>- Las mutaciones en KRAS son comunes en adenomas avanzados y CCR, lo que convierte a este gen en un objetivo clave para la detección molecular. Su activación aberrante estimula la proliferación celular y promueve la carcinogénesis.</li> </ul>	(22, 23, 24)

Epi proColon (Prueba de metilación de SEPT9 en sangre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prueba Epi pro Colon es la primera en su tipo aprobada para la detección de CCR mediante la identificación de metilación del gen SEPT9 en muestras de sangre.</li> <li>- El gen SEPT9 está asociado con la supresión de tumores, y su hipermetilación está vinculada a la inactivación de estas funciones protectoras, lo que facilita el desarrollo de CCR.</li> <li>- Investigaciones actuales buscan mejorar la sensibilidad de esta prueba combinándola con otros biomarcadores epigenéticos para aumentar su precisión diagnóstica.</li> </ul>	Es útil para personas que rechazan las pruebas fecales, lo que incluye a pacientes con antecedentes familiares de CCR que buscan métodos menos invasivos de detección.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La metilación anormal del promotor de SEPT9 es uno de los cambios epigenéticos clave en la carcinogénesis colorrectal.</li> <li>- Al igual que con otros biomarcadores epigenéticos, la hipermetilación puede estar presente en etapas tempranas del CCR, lo que convierte a esta prueba en una opción potencial para la detección precoz.</li> </ul>	(25, 26)
miR - C O A M (MicroARN en detección de CCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los microARN (miR) se relacionan con la expresión génica post-transcripcional y su desregulación ha sido vinculada a la progresión del CCR.</li> <li>- Pruebas basadas en la detección de microARN circulantes en plasma y heces se están desarrollando como herramientas no invasivas para el diagnóstico temprano del CCR.</li> <li>- Estas pruebas tienen el potencial de complementar las pruebas convencionales.</li> </ul>	Pacientes con antecedentes familiares de CCR o adenomas avanzados, así como aquellos con condiciones inflamatorias crónicas, pueden beneficiarse de esta prueba emergente para detección temprana de lesiones precancerosas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los microARN influyen directamente en la regulación de genes supresores de tumores y oncogenes, afectando procesos como la proliferación celular, la apoptosis y la metástasis.</li> <li>- Entre los microARN clave en CCR se encuentran miR-21, miR-92a y miR-29a, que han demostrado estar desregulados en pacientes con CCR y adenomas avanzados.</li> </ul>	(27, 28, 29, 30)
ARN no codificante (ncRNA en detección de CCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El ARN no codificante (ncRNA) abarca una clase de ARN que no codifica proteínas, es importante en la regulación de la expresión génica, incluyendo los lncRNAs y circRNAs.</li> <li>- Estas moléculas han mostrado potencial como biomarcadores para la detección temprana de CCR, y sus perfiles de expresión pueden correlacionarse con el pronóstico.</li> </ul>	- Pacientes con antecedentes de CCR o síndromes hereditarios.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los lncRNAs y circRNAs modulan la expresión de genes a través de interacciones con la cromatina</li> <li>- Los lncRNAs como HOTAIR y MALAT1 se han asociado con la progresión del CCR a través de la modulación epigenética y la alteración de la dinámica de la cromatina.</li> </ul>	(31, 32, 33, 34)

## DISCUSIÓN

### Técnicas de detección

#### GFOBT: Limitaciones en la Detección Molecular

La prueba de sangre oculta en heces basada en guayaco es una reacción química que requiere la recolección de tres muestras consecutivas. Esto se debe a la variabilidad del sangrado, y al tomar múltiples muestras se aumenta la probabilidad de detectar la misma. Schreuders *et al.*<sup>(15)</sup> realizaron un análisis que mostró que la GFOBT tiene una baja capacidad para detectar adenomas avanzados, en parte porque no puede identificar cambios tempranos en las células, como las mutaciones genéticas. Esto fue respaldado por Kupper *et al.*<sup>(16)</sup>, quienes compararon la GFOBT con la prueba inmunoquímica fecal (iFOBT/FIT) y concluyeron que la GFOBT no es efectiva para detectar cambios moleculares importantes relacionados con el cáncer colorrectal (CCR) en sus etapas iniciales.

#### iFOBT/FIT: Limitaciones en Detección Molecular

La prueba inmunoquímica fecal (FIT) mejora la precisión en comparación con el gFOBT al detectar exclusivamente hemoglobina humana mediante la técnica de inmunocromatografía. Esta técnica utiliza un anticuerpo específico contra la hemoglobina humana y un anticuerpo de control, lo que ayuda a reducir los falsos positivos. Kapidzic *et al.*<sup>(18)</sup> demostraron que la iFOBT/FIT es más precisa en la detección de CCR en estudios de cribado poblacional, logrando una mayor participación de los pacientes. Sin embargo, como señalaron Naganuma *et al.*<sup>(19)</sup>, la iFOBT/FIT, al igual que la GFOBT, no puede detectar los cambios moleculares tempranos que ocurren en el desarrollo del CCR. Yamaji *et al.*<sup>(20)</sup> sugirieron que la combinación de estas pruebas con biomarcadores moleculares podría aumentar su precisión, aunque esto aún está en fase de investigación.

#### Cologuard: Integración de Biomarcadores Epigenéticos

Cologuard ha supuesto un avance significativo en la detección no invasiva del CCR al combinar la prueba de sangre oculta en heces con marcadores de ADN. Esta prueba utiliza la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para amplificar el ADN extraído. Según Hanna *et al.*<sup>(22)</sup>, Cologuard incluye la detección de mutaciones en el gen KRAS y la hipermetilación de genes como NDRG4 y BMP3, un cambio epigenético que la hace más sensible que las pruebas GFOBT y iFOBT/FIT. Además, Dickerson y Varcak<sup>(23)</sup> destacaron que esta mayor sensibilidad permite a Cologuard identificar adenomas avanzados y cáncer en etapas tempranas, posicionándola como una opción superior en los programas de detección temprana.

#### Epi proColon: Metilación de SEPT9 como Marcador Clave

Epi proColon es otra herramienta innovadora que detecta la metilación del gen SEPT9, un cambio epigenético, en sangre para identificar el cáncer colorrectal. Utiliza la técnica de qPCR (PCR cuantitativa) para cuantificar el ADN en tiempo real. Lin<sup>(25)</sup> señaló que es la primera prueba de sangre aprobada para el cribado del CCR, lo que la hace menos invasiva que las pruebas basadas en muestras de heces. Vereshchak *et al.*<sup>(26)</sup> confirmaron que, aunque Epi proColon tiene una menor capacidad para detectar adenomas en comparación con Cologuard, sigue siendo una opción prometedora para pacientes que prefieren evitar procedimientos invasivos como la colonoscopia.

#### MicroARN: Potencial Futuro como Biomarcadores

Los microARN están ganando atención como posibles herramientas para diagnosticar el cáncer colorrectal. La técnica de detección utilizada es la de microarrays, que se basa en la hibridación de ácidos nucleicos y permite detectar múltiples interacciones genéticas simultáneamente. Lye *et al.*<sup>(27)</sup> identificaron microARNs como miR-21, miR-92a y miR-29a, que están alterados en pacientes con CCR, lo que sugiere que podrían usarse para la detección temprana de la enfermedad. Falzone *et al.*<sup>(28)</sup> destacaron que los microARN afecta directamente a la regulación de la expresión de genes, influyendo en los procesos que contribuyen al desarrollo del cáncer.

#### ncRNA: Regulación Epigenética Compleja

Los ARN no codificantes (ncRNA), que incluyen a los lncRNA y circRNA, también están siendo investigados como biomarcadores potenciales para la detección del CCR. Yamada *et al.*<sup>(31)</sup> señalaron que ciertos lncRNAs, como HOTAIR y MALAT1, están asociados con la progresión del CCR, ayudando a regular los genes implicados en la división y el crecimiento celular. Weng *et al.*<sup>(32)</sup> mencionaron la importancia de los circRNAs en estos mismos procesos, sugiriendo que también podrían ser herramientas útiles para el diagnóstico futuro.

## CONCLUSIONES

Se evaluó la eficacia de los marcadores epigenéticos en la detección temprana y el pronóstico del cáncer colorrectal. Los resultados sugirieron que la metilación del ADN y los microARN fueron herramientas diagnósticas prometedoras que mejoraron la detección precoz.

Se identificaron pruebas emergentes no invasivas, como el gFOBT e iFOBT/FIT, que, aunque resultaron útiles por su bajo costo y simplicidad, presentaron limitaciones en la detección de cambios moleculares tempranos. En contraste, las pruebas basadas en marcadores epigenéticos, como Epi proColon y Cologuard, así como microARN y ncRNA, mostraron un gran potencial como biomarcadores no invasivos, complementando o incluso reemplazando los métodos actuales.

Tanto los factores predisponentes modificables como los no modificables (la edad avanzada, antecedentes familiares de cáncer colorrectal y enfermedades inflamatorias intestinales) fueron cruciales para evaluar el riesgo de esta enfermedad y debieron ser considerados al seleccionar métodos de cribado. Además, las modificaciones epigenéticas fueron identificadas como mecanismos importantes que contribuyeron a la carcinogénesis en esta población.

Finalmente, el análisis de los mecanismos epigenéticos en el cáncer colorrectal destacó su relevancia en el diagnóstico y pronóstico, ya que la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación de microARN fueron fundamentales en la carcinogénesis, afectando la expresión génica y la progresión tumoral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011;8(12):686-700. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.173>

2. Viñes J, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I, José Javier Viñes Rueda C. Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(1):79-97. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000100007>

3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>

4. Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(2):111-30. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0243-4>

5. Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1204-1225.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.011>

6. Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, et al. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1868(2):439-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.07.003>

7. Hong SN. Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intest Res*. 2018;16(3):327-37. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.327>

8. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(4):943-56. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i4.943>

9. Afanador CH, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM, et al. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. *Biomédica*. 2022;42:154-71. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5798>

10. Skopelitou D, Miao B, Srivastava A, Kumar A, Kuswick M, Dymerska D, et al. Whole Exome Sequencing Identifies APCDD1 and HDAC5 Genes as Potentially Cancer Predisposing in Familial Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms22041762>

11. Barnell EK, Wurtzler EM, La Rocca J, Fitzgerald T, Petrone J, Hao Y, et al. Multitarget Stool RNA Test for Colorectal Cancer Screening. *JAMA*. 2023;330(18):1760-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17654>

12. Wright M, Beaty JS, Ternent CA. Molecular Markers for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):683-701. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.009>

13. Luo M, Yang X, Chen HN, Nice EC, Huang C. Drug resistance in colorectal cancer: An epigenetic overview. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(2):188623. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188623>

14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
15. Schreuders EH, Grobbee E, Roon AR, van Dam L, Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Meta-analysis on guaiac-based fecal occult blood tests versus fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2016;150(4). [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(16\)32233-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(16)32233-8)
16. Kupper BC, Junior SA, Nakagawa WT, Takahashi R, Batista RSS, Bezerra T, et al. Comparison between an immunochemical fecal occult blood test and a guaiac based fecal occult blood test in detection of adenomas and colorectal cancer. *Appl Cancer Res*. 2018;38:56. <https://doi.org/10.1186/s41241-018-0056-x>
17. Nieuwenburg S, Mommersteeg M, Wolters L, van Vuuren AV, Erler N, Peppelenbosch M, et al. Accuracy of *H. pylori* fecal antigen test using fecal immunochemical test (FIT). *Gastric Cancer*. 2021;24(6):1047-1054. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01264-8>
18. Kapidzic A, Grobbee E, Hol L, van Roon AR, van Vuuren AV, Spijker W, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1257-64. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.168>
19. Naganuma M, Kanai T. Reply: Fecal immunochemical test, in addition to the fecal calprotectin test, is useful for assessing the disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2289-90. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.015>
20. Yamaji Y, Watanabe Y, Wada R. False-positive fecal immunochemical tests in users of new anticoagulants. *Gastroenterology*. 2019;157(3):746-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.042>
21. Sanders D, Bakos B, Lovedeep G, Gentile L, Telford J. Physician factors associated with inappropriate fecal immunochemical testing. *JCAG*. 2018;1(Suppl\_2):373. <https://doi.org/10.1093/JCAG/GWY009.259>
22. Hanna M, Dey N, Grady W. Emerging tests for noninvasive colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;21(1):60-71. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.008>
23. Dickerson L, Varcak SC. Colorectal cancer screening: the role of the noninvasive options. *JAAPA*. 2016;29(9):1-5. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000490946.35987.58>
24. Bailey JR, Aggarwal A, Imperiale T. Colorectal cancer screening: stool DNA and other noninvasive modalities. *Gut Liver*. 2016;10(2):204-9. <https://doi.org/10.5009/gnl15420>
25. Lin K. mSEPT9 (Epi proColon) blood test for colorectal cancer screening. *PubMed*. 2019;31259500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259500>
26. Vereshchak V, Iurichev IN, Rasulov AO, Madyarov J. Noninvasive colorectal cancer screening techniques: literature review. *MD Onco*. 2023;3(3):57-63. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63>
27. Lye KL, Tan LT, Yap H. Insight of microRNA role in colorectal cancer. *Proc Microb Mol Biol*. 2020;1:286-92. <https://doi.org/10.36877/pmbb.a0000083>
28. Falzone L, Scola L, Zanghì A, Biondi A, Di Cataldo A, Libra M, et al. Integrated analysis of colorectal cancer microRNA datasets: identification of microRNAs associated with tumor development. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(5):1000-14. <https://doi.org/10.18632/aging.101444>
29. Gmerek L, Martyniak K, Horbacka K, Krokowicz P, Ścierański W, Golusiński P, et al. MicroRNA regulation in colorectal cancer tissue and serum. *PLoS One*. 2019;14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222013>
30. Chu D, Zheng J, Li J, Li YM, Zhang J, Zhao Q, et al. MicroRNA-630 is a prognostic marker for patients with colorectal cancer. *Tumor Biol*. 2014;35(7):6633-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2223-3>
31. Yamada A, Yu P, Lin W, Okugawa Y, Boland C, Goel A. A RNA-Sequencing approach for the identification of novel long non-coding RNA biomarkers in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):5657. <https://doi.org/10.1038/>

s41598-017-18407-6

32. Jing F, Jin H, Mao Y, Li Y, Ding Y, Fan C, et al. Genome-wide analysis of long non-coding RNA expression and function in colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2017;39(4):1010428317703650. <https://doi.org/10.1177/1010428317703650>

33. Weng M, Wu D, Yang C, Peng H, Wang G, Wang T, et al. Noncoding RNAs in the development, diagnosis, and prognosis of colorectal cancer. *Transl Res.* 2017;190:62-74. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.10.001>

34. Ruiz-Bañobre J, Rodríguez-Casanova A, Costa-Fraga N, Bao-Caamano A, Álvarez-Castro A, Carreras-Presas M, et al. Noninvasive early detection of colorectal cancer by hypermethylation of the LINC00473 promoter in plasma cell-free DNA. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01302-x>

35. Bjerrum A, Andersen O, Fischer A, et al. Biomarkers for Colorectal Cancer Detection. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000079>

36. Ebell MH. FIT More Acceptable with Better Detection Rate Than gFOBT for Colorectal Cancer Screening. *Am Fam Physician.* 2018;97(12):818-20.

37. Almansoori A, Alzaabi M, Alketbi L. Colorectal Cancer Screening in Ambulatory Healthcare Service Clinics in Abu Dhabi, United Arab Emirates in 2015-2016. *BMC Cancer.* 2021;21(1):897. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08623-9>

38. Bevan R, Rutter MD. Colorectal Cancer Screening-Who, How, and When? *Clin Endosc.* 2018;51(1):37-49. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.141>

39. Tinmouth J, Vella ET, Baxter NN, Dubé C, Gould M, Hey A, et al. Colorectal Cancer Screening in Average Risk Populations: Evidence Summary. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:2878149. <https://doi.org/10.1155/2016/2878149>

40. Tepus M, Yau TO. Non-Invasive Colorectal Cancer Screening: An Overview. *Gastrointest Tumors.* 2020;7(3):62-73. <https://doi.org/10.1159/000507701>

41. Cleback KT, Nickolich S, Mendez-Miller M. Multitarget Stool DNA Testing (Cologuard) for Colorectal Cancer Screening. *Am Fam Physician.* 2022;105(2):198-200.

42. Chablani SV, Cohen N, White D, Itzkowitz SH, DuHamel K, Jandorf L. Colorectal Cancer Screening Preferences among Black and Latino Primary Care Patients. *J Immigr Minor Health.* 2017;19(5):1100-1108. <https://doi.org/10.1007/s10903-016-0453-8>

43. Arredondo-Valdez AR, Wence-Chavez L, Rosales-Reynoso MA. Utilidad de los microARN en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal. *Gac Med Mex.* 2016;152(3):386-9.

44. Müller D, Györfy B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022;1877(3):188722. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188722>

45. Wang Y, Zhang Y, Wang F, Li T, Song X, Shi H, et al. Bioinformatics analysis of prognostic value and immunological role of MeCP2 in pan-cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):18518. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21328-8>

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga, Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Curación de datos:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga, Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Análisis formal:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga, Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Investigación:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Metodología:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Administración del proyecto:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Recursos:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga.

*Software:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga.

*Supervisión:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Validación:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Visualización:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Redacción - borrador original:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.

*Redacción - revisión y edición:* Adriana Abigail Ruiz-Quinga-Vicente Rubén Noriega-Puga.