

Evaluación de la eficacia y efectividad
del cribado poblacional del cáncer
colorrectal. Aplicabilidad en el
Sistema Nacional de Salud.

Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud.

INF2003/02

Santiago de Compostela, diciembre de 2002

Proyecto de investigación: Expediente nº: 01/10066, con cargo a la aplicación 785 del programa 542 H del presupuesto de gastos del Instituto de Salud Carlos III para el año 2001

Investigador principal

Gerardo Atienza Merino

Autores

Lucinda Paz Valiñas

Gerardo Atienza Merino

Equipo Investigador

Teresa Cerdá Mota

Ángela García Caeiro

Rafael López López

Para citar este informe:

L. Paz valiñas, G. Atienza Merino. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2002.

Informe de evaluación INF2003/02

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t
Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento
Servicio Galego de Saúde
C/ San Lázaro s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 981 541831 Fax: 981 542854
Dirección electrónica: <http://sergas.es/avalia-t>
Correo electrónico : avalia-t@sergas.es

RESUMEN	1
1. CÁNCER COLORRECTAL	3
1.1. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	3
1.1.1. Etiología	3
1.1.2. Factores de riesgo	4
1.1.3. Anatomía patológica	5
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
1.2.1. Situación del cáncer colorrectal a nivel mundial	7
1.2.2. Situación del cáncer colorrectal en España y en Galicia	7
1.3. CLÍNICA	12
1.3.1. Cuadro clínico según localización	13
1.4. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	14
1.4.1. Estudios radiológicos	14
1.4.2. Técnicas endoscópicas	15
1.4.3. Tests de laboratorio	15
1.4.4. Sistemas de estadiaje del cáncer colorrectal	15
1.5. TRATAMIENTO	17
1.5.1. Tratamiento quirúrgico	17
1.5.2. Tratamientos adyuvantes	17
2. CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER COLORRECTAL	19
2.1. PRINCIPIOS GENERALES	19
2.2. EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE UN PROGRAMA DE CRIBADO	21
2.2.1. Eficacia	21
2.2.2. Eficiencia	22
2.3. CONTEXTO PARA EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL	22
2.3.1. Valores y preferencias personales	22
2.3.2. Valores sociales colectivos	23
2.3.3. Factores éticos	23
2.4. FACTIBILIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO	23
2.5. RELACIÓN ENTRE BENEFICIO Y DAÑO	24
2.6. TÉCNICAS UTILIZADAS EN EL CRIBADO DE CCR	24
2.6.1. Test de sangre oculta en heces (SOH)	25
2.6.2. Sigmoidoscopia	27
2.6.3. Enema baritado	28
2.6.4. Colonoscopia	29
2.7. TÉCNICAS EN DESARROLLO	31
2.7.1. Técnicas de Biología Molecular	31
2.7.2. Detección de calprotectina	32
2.7.3. Colonoscopia virtual	32
2.8. EXPERIENCIAS PREVIAS DE CRIBADOS POBLACIONALES EN ESPAÑA	33
2.8.1. Estudio de Albacete	33
2.8.2. Estudio de Canarias	33
2.8.3. Estudios de Cataluña	34
2.8.4. Estudio de Navarra	35
3. OBJETIVOS	37
4. METODOLOGÍA	39
4.1. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	39
4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	40
4.3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	40
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS	41

5.1. ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL MÉTODO DE SANGRE OCULTA EN HECES	41
5.1.1. RESULTADOS	41
• Revisiones sistemáticas existentes	41
• Ensayos clínicos aleatorios y controlados	42
• Estudios clínicos no aleatorios	48
5.1.2. DISCUSIÓN	50
• Ensayos aleatorios.	50
• Estudios no aleatorios	53
5.2. ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA SIGMOIDOSCOPIA	56
5.2.1. RESULTADOS	56
5.2.2. DISCUSIÓN	58
5.3. ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL MÉTODO DE LA COLONOSCOPIA	61
5.3.1. RESULTADOS	61
5.3.2. DISCUSIÓN	63
5.4. ESTUDIOS QUE EVALÚAN MÉTODOS COMBINADOS	65
5.4.1. RESULTADOS	65
5.4.2. DISCUSIÓN	71
6. ESTUDIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD	77
7. DISCUSIÓN GENERAL	85
7.1. RECOMENDACIONES DE DIFERENTES ORGANISMOS Y SOCIEDADES	86
7.2. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	88
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	89
9. BIBLIOGRAFÍA	95
10. GLOSARIO	105
11. ANEXOS	107
ANEXO I. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.	107
ANEXO II. CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	114
ANEXO III. TABLAS. CARACTERÍSTICAS Y EVIDENCIA CIENTÍFICA	115

Lista de abreviaturas

5FU: 5-fluorouracilo.

ACB: análisis coste-beneficio.

ACE: análisis coste-efectividad.

ACU: análisis coste-utilidad.

AFU: α -L-fucosidasa.

APC: poliposis adenomatosa colónica.

AVAC: años de vida ajustados por calidad.

CCR: cáncer colorrectal.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CMBD: conjunto mínimo básico de datos.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

EBDC: enema baritado de doble contraste.

HII: hemocult II.

IARC: Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.

IC: intervalo de confianza.

ICER: (incremental cost-effectiveness ratio), razón coste-efectividad incremental.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

MIAMOD: (Mortality incidence analysis model), modelo estadístico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PFA: poliposis familiar adenomatosa.

RIM: razón entre la incidencia y la mortalidad.

RM: Resonancia Magnética.

RR: riesgo relativo.

SEER: (Surveillance, Epidemiology, and End Results), datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.

SF: sigmoidoscopia flexible.

SOH: sangre oculta en heces.

SR: sigmoidoscopia rígida.

TAC: tomografía axial computarizada.

TC: tomografía computarizada.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

RESUMEN

1. Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en los países desarrollados y cuya incidencia va en aumento en los últimos años. La estrategia para reducir la mortalidad por esta causa es la detección y extirpación de las lesiones precursoras de cáncer colorrectal en sus estadios tempranos. La evidencia existente señala que la reducción de la mortalidad y que la supervivencia están directamente relacionadas con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Dado que el cáncer colorrectal puede considerarse un problema grave de salud, y que presenta una serie de características tales como una lenta evolución de la enfermedad desde su aparición hasta su transformación en cáncer, lo convierte en un candidato idóneo para la realización de un cribado poblacional.

2. Objetivos

Evaluar la eficacia/efectividad del cribado de cáncer colorrectal mediante el análisis de sangre oculta en heces y/o rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia en personas asintomáticas.

3. Métodos

Revisión sistemática de la literatura existente sobre cada uno de los métodos utilizados para el cribado de cáncer colorrectal.

Revisión no sistemática de los estudios que evalúan el coste-efectividad de los programas de cribado de cáncer colorrectal.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE y PREMEDLINE (1966-2002), y EMBASE (1980-2002). Además se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de HTA (Health Technology Assessment), HEALTHSTAR, CANCERLIT, CORE BIOMEDICAL, COCHRANE DATA BASE, CINAHL, BEST EVIDENCE y TESEO.

4. Resultados

Se encontraron revisiones sistemáticas y estudios de buena calidad para la mayoría de los diferentes métodos de cribado poblacional para cáncer colorrectal.

El test de sangre oculta en heces es el que presenta un mayor número de ensayos aleatorios controlados. Sin embargo, los resultados en cuanto a la sensibilidad y especificidad del test y reducción de la mortalidad de cáncer colorrectal, varían ampliamente dependiendo de la metodología utilizada (rehidratación o no del test, frecuencia de cribado, restricción de dieta para la toma de muestras, edad de los participantes, utilización de voluntarios). Además, hay que tener en cuenta la existencia de falsos positivos y negativos que son inevitables en este tipo de test, aun con programas de buena calidad. Pese a ello, en general los resultados reflejan un descenso en la mortalidad por cáncer colorrectal entre un 15 y un 33%, según el ensayo llevado a cabo.

En cuanto al método de la sigmoidoscopia flexible, no se han realizado un elevado número de ensayos y en general los resultados de los estudios existentes informan de una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal mediante este método de cribado. Algunos informan que los resultados son mejores que los obtenidos para el test de sangre oculta en heces. No obstante hay que tener presente que se trata de una técnica invasiva.

A diferencia de los métodos anteriores, la colonoscopia no ha sido evaluada como prueba de cribado para el cáncer colorrectal por ningún ensayo aleatorio controlado. Los estudios que utilizan esta prueba concluyen que es la más efectiva a la hora de detectar cánceres colorrectales, pero se trata de una prueba muy invasiva que necesita sedación para su realización, así como personal especializado y las instalaciones adecuadas para llevarla a cabo.

Todos los métodos revisados apuntan hacia un descenso de la mortalidad por cáncer colorrectal, no obstante existe una falta de consenso acerca de la elección del método de cribado, de su intervalo y del coste-efectividad del mismo.

5. Discusión

A raíz de los estudios revisados, se podría resumir que mediante cualquiera de los métodos utilizados se puede reducir la mortalidad por CCR en adultos asintomáticos. No obstante, en base a la evidencia encontrada se podría argumentar que la estrategia mejor avalada para la realización de un cribado poblacional sería la del test de sangre oculta en heces. Mientras, la estrategia de la sigmoidoscopia y colonoscopia quedarían, hasta la fecha, como herramientas de diagnóstico, necesiéndose más ensayos que concluyan que estos métodos puedan ser utilizados como pruebas primarias de cribado.

6. Conclusiones y recomendaciones

El cáncer colorrectal es un importante problema de salud cuya incidencia va en aumento, surgiendo la mayoría de estos cánceres de pólipos adenomatosos benignos, siendo posible la extirpación de estas lesiones precursoras. El largo intervalo de tiempo entre la aparición del pólipo y la transformación en cáncer, permite su detección en el periodo presintomático.

La prueba de cribado que debería ser utilizada como test primario sería el de sangre oculta en heces, debido a la evidencia de los ensayos clínicos que proponen una reducción de la mortalidad para el cáncer de dicha localización, presentando además, un buen cociente riesgo/beneficio y coste/efectividad.

Los programas de cribado poblacional son proyectos complejos que necesitan de estudios de efectividad acerca de la adecuación de su puesta en marcha. La introducción de un programa de cribado debe ser tomada con mucha precaución y una vez tomada esta decisión, hay que tener en cuenta la enorme labor organizativa necesaria para su implantación y mantenimiento, así como los elevados costes requeridos para que dicho programa sea factible y se garantice un programa de calidad.

1. CÁNCER COLORRECTAL

Las estructuras anatómicas que forman el tracto gastrointestinal inferior son el colon, el recto y el ano, y aunque existen importantes diferencias fisiológicas entre estos segmentos y posiblemente diferentes factores de riesgo para el cáncer de estas localizaciones, los estadios y la supervivencia para los de colon y recto son similares, por lo que de forma habitual hablamos del cáncer colorrectal como un conjunto.

Se postula que la iniciación del carcinoma colorrectal va a estar en íntima relación con el desarrollo de alteraciones genéticas, y su desarrollo será a partir de una fase previa de adenoma que, tras sucesivos acontecimientos, dará lugar al cáncer. Así, el pólipo adenomatoso está considerado la lesión premaligna del carcinoma colorrectal, por lo que su diagnóstico precoz es fundamental, cuando todavía es posible la curación endoscópica o quirúrgica.

La inmensa mayoría de los carcinomas colorrectales son adenocarcinomas glandulares, caracterizándose por la invasión de tejidos o estructuras circundantes y por su potencial para metastatizar, bien por vía linfática o vascular.

1.1. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

1.1.1. Etiología

En la actualidad se considera la existencia de diversos factores genéticos y ambientales que favorecen el desarrollo del cáncer colorrectal.

Así, uno de los primeros eslabones en la cadena carcinogénica sería la alteración en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), identificado en 1991 por Groden y cols.,(1) estimándose que en un 60-70% de los tumores colorrectales existe inactivación de este gen. Por otra parte, las mutaciones del oncogén *K-ras* están presentes en el 50% de los carcinomas colorrectales, asociadas a un mayor tamaño tumoral y a mayor displasia, siendo responsables de la transformación de los adenomas de clase 1 a clase 2. La transformación a un adenoma tipo 3 se realizaría tras la delección del cromosoma 18q, en donde se localiza el gen *Dcc* (*deleted in colorectal cancer*), cuya alteración conlleva una mayor agresividad por producción de metástasis a distancia. El oncogén *p-53* situado en el cromosoma 17p se encuentra alterado en el 60-80% de los tumores colorrectales, lo que impide que el ciclo celular se detenga, facilitándose la acumulación de múltiples alteraciones genéticas en las células tumorales, lo cual propicia el paso de adenoma tipo 3 a carcinoma.

Los factores ambientales, sobre todo la dieta, desempeñan un papel fundamental por su capacidad de modificar el medio entérico, demostrándose en diversos estudio epidemiológicos, la asociación del cáncer de colon con determinadas dietas y con determinados grupos de alto riesgo (2, 3). También se ha observado que el consumo elevado de grasas en la dieta estimula la producción de ácidos biliares y colesterol, los cuales son convertidos por las bacterias intestinales en ácidos

biliares secundarios, metabolitos del colesterol y otros compuestos metabólicos potencialmente tóxicos, que para algunos autores serían responsables de la transformación de la mucosa colónica.

Durante los últimos años se han realizado múltiples estudios epidemiológicos para determinar, de una forma más precisa, los factores etiológicos implicados:

Fecapentanos. Son compuestos mutagénicos probablemente originados por la flora intestinal y que se encuentran en las heces, pareciendo existir una relación entre los niveles de estas sustancias y la incidencia de pólipos y de cáncer colorrectal (4).

Productos pirrólicos. Se generan al someter la carne a altas temperaturas, existiendo un estudio que asocia el cáncer de colon al consumo de carne, sobre todo frita o asada en exceso (5).

Ácidos biliares. Se ha observado que los ácidos biliares libres (cólico y desoxicólico) estimulan la proliferación celular intestinal (6), por lo que podrían jugar un papel en el desarrollo de los cánceres colorrectales.

Calcio y vitamina D. Las dietas ricas en vitamina D y calcio disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de colon debido a que el calcio disminuye la proliferación celular de la mucosa del colon por su capacidad de unión a las grasas y ácidos biliares (7).

Vitaminas A, C y E. Aunque no suficientemente demostrado, su efecto antioxidante parece tener un efecto protector en el desarrollo del cáncer de colon.

PH fecal. Diversos estudios epidemiológicos muestran una incidencia mayor de cáncer de colon en personas con pH fecal alto (8).

Fibra y grasa de la dieta. Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta rica en fibra ejerce un papel protector en el desarrollo del cáncer de colon, aunque otros estudios no han logrado demostrarlo (8-10). Por otra parte, las dietas ricas en grasas saturadas y pobres en fibra se asocian con un riesgo aumentado de adenomas de colon, por lo que la disminución en el consumo de grasa y colesterol en la dieta se ha propuesto como una forma de disminuir la incidencia de cáncer de colon (11).

Otros factores. La ingesta de alcohol y el consumo de tabaco se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollo de adenomas y cáncer de colon (12, 13), mientras que el uso de antiinflamatorios no esteroideos, y más concretamente de aspirina, se asocia con una disminución significativa del riesgo de desarrollo de cáncer de esta localización (14).

1.1.2. Factores de riesgo

Edad. La edad superior a 40 años se contempla como un factor de riesgo debido a una incidencia aumentada de la enfermedad a partir de esta edad.

Pólipos adenomatosos. Son tumores de origen epitelial de forma pedicular o sésil, en los que el carácter neoplásico se evidencia mediante el examen de su arquitectura glandular. Según las características histológicas se diferencian los tubulares, que representan el 80%-85% de los pólipos adenomatosos, los tubulovelloso (5%-15%) y los adenomas vellosos (3%-15%). Las tres principales características de los pólipos adenomatosos correlacionadas con una potencialidad maligna son el tamaño, el tipo histológico y el grado de displasia. Así, casi la mitad de los pólipos adenomatosos de más de 2 cm presentan degeneración maligna (15), malignizándose el 5% de los adenomas tubulares, el 40% de los vellosos y el 20% de las formas mixtas.

Colitis ulcerosa. Los enfermos con colitis ulcerosa de larga evolución presentan un riesgo de cáncer colorrectal, entre cinco y once veces superior al de la población normal, lo que supone un 40% a los 25 años del diagnóstico.

Colitis granulomatosa. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal y, en general, es posible apreciar previamente una displasia moderada o intensa del recto antes de su desarrollo.

Factores hereditarios. Se estima que el 5-10% de los cánceres colorrectales tienen una predisposición genética, describiéndose a continuación varios síndromes polipósicos asociados a cáncer:

1. *Poliposis familiar adenomatosa (PFA):* es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de abundantes pólipos en colon y recto que invariablemente se malignizan antes de los 40 años. Se origina por una alteración del gen supresor *APC* localizado en el brazo largo del cromosoma 5.
2. *Síndrome de Gardner:* es una variedad de la PFA en la que además de los pólipos son muy frecuentes las lesiones cutáneas, los osteomas craneales o los tumores dermoides.
3. *Síndrome de Turcot:* es una variante de la PFA de herencia autosómica recesiva, en la que se asocian tumores del sistema nervioso central.
4. *Síndrome de Lynch:* se define por la aparición de cáncer en un colon que no presenta poliposis y su diagnóstico se basa en la incidencia familiar de la enfermedad: al menos tres familiares deben haber padecido un cáncer colorrectal, dos de ellos deben de ser de primer grado, deben estar afectadas dos generaciones sucesivas y al menos algún miembro de la familia debe ser menor de 50 años. El síndrome de Lynch II es una variante del anterior en el que también son comunes los adenocarcinomas extracolónicos, sobre todo los cánceres de endometrio y ovario, aunque también los de cuello, mama y otros cánceres gastrointestinales.

Otras situaciones de riesgo

Diferentes situaciones parecen incrementar la frecuencia de presentación del cáncer colorrectal:

-*La radioterapia pélvica previa*, si bien los estudios no son concluyentes.

-*La cirugía abdominal previa*, concretamente los antecedentes de colecistectomía o ureterosigmoidostomía.

-*Los antecedentes personales de cáncer de colon*, que predisponen a la aparición de un segundo cáncer de colon.

1.1.3. Anatomía patológica

Más del 90% de los tumores malignos colorrectales son adenocarcinomas glandulares. El 15% son secretores de moco, denominándose adenocarcinomas mucinosos si el moco es extracelular,

mientras que reciben la denominación de adenocarcinomas en anillo de sello si la mucina es intracelular, lo que provoca un desplazamiento del núcleo.

La mayoría de los adenocarcinomas de colon y recto son diferenciados, si bien hasta un 20% no lo son. Estos carcinomas indiferenciados no deben confundirse con los carcinomas anaplásicos, en los que existe pleomorfismo y atipias.

Macroscópicamente, los adenocarcinomas pueden adoptar diversas formas, destacando las vegetantes, con crecimiento hacia el interior de la luz, las formas infiltrantes, que al infiltrar la pared dan lugar a estenosis y retracciones, y las formas ulcerantes.

Los carcinomas epidermoides se originan fundamentalmente en la unión ano-rectal, donde existe epitelio escamoso. Como quiera que a ese nivel el epitelio es transicional, los tumores se denominan según el tipo celular predominante.

La frecuencia del cáncer colorrectal varía según la localización: el 40% corresponde a tumores localizados en el recto o en el rectosigma y el 60% restante a los localizados en el colon. De estos últimos, la mayoría corresponden al colon izquierdo (31%), repartiéndose el resto por igual entre el colon derecho y el transversal.

- **Vías de diseminación**

El cáncer colorrectal presenta un patrón de diseminación que incluye la vía linfática, la vía hematogena y la implantación.

La diseminación local del cáncer colorrectal se efectúa principalmente de manera circular alrededor de la pared intestinal, infiltrando todas las capas y con tendencia a estenotar la luz. A partir de ahí se producen la invasión linfática y la venosa. Por el contrario, la infiltración longitudinal hacia arriba o hacia abajo se efectúa tardíamente, estando al principio bastante limitada. Por otro lado el cáncer colorrectal tiende a producir una infiltración perineural que justifica el dolor que refieren el 80% de los pacientes. Por último, el tumor puede extenderse localmente, invadiendo estructuras y órganos vecinos o adyacentes.

La diseminación linfática se realiza lentamente, de ganglio a ganglio, en tres direcciones a partir de las tres redes linfáticas: las intramurales o epicólicas (de la pared del colon), las intermedias (a lo largo de las arterias cólica y sigmoide) y las principales o extramurales (en los orígenes de los vasos mesentéricos superiores o inferiores y sus ramas cólicas izquierda y media).

La diseminación hematogena se realiza mediante el sistema venoso de drenaje del colon a la mesentérica inferior y de ahí al sistema portal, produciendo las metástasis hepáticas. Desde el hígado pueden realizarse implantes a otro nivel, principalmente en el pulmón. Sin embargo, en otras situaciones, como el cáncer rectal, pueden originarse metástasis pulmonares sin que exista afectación hepática previa, debido al diferente drenaje venoso del recto.

La diseminación por implantación del cáncer colorrectal tiene especial significado. Se realiza por descamación de las células tumorales a la luz intestinal como consecuencia generalmente del acto quirúrgico, lo que motiva recidivas a nivel de la línea de anastomosis o en las heridas quirúrgicas.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. Situación del cáncer colorrectal a nivel mundial

El cáncer colorrectal supone un importante problema de salud pública debido a su alta frecuencia de aparición y su mortalidad. En los países desarrollados es el segundo tipo de cáncer más frecuente, después del de pulmón en el hombre, y del de mama en la mujer.

En la tabla 1 se resumen los principales datos para el cáncer colorrectal, tanto en la población mundial total como en las regiones de nuestro entorno. Se incluyen además los datos de España que, como se observa, se encuentran dentro de los valores de los países desarrollados occidentales.

Tabla 1.- Importancia del cáncer colorrectal en el mundo y en diferentes regiones europeas.

	Nº de casos		Tasa por 100.000		ASR (W)*		Nº de Muertes		Tasa por 100.000		ASR (W)*	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Población mundial	498.754	445.963	16,4	14,8	19,1	14,4	254.816	237.595	8,4	7,9	9,8	7,6
Europa occidental (1)	611.28	582.55	68,1	62,3	42,1	29,4	30.211	31.835	33,6	34,4	20,1	14,8
Europa oriental (2)	60.325	60.148	41,5	37,2	32,9	21,5	33.570	36.727	23,1	22,7	18,1	12,4
Europa del Norte (3)	26.409	24.953	57,1	51,8	34,7	25,2	14.357	14.204	31,0	29,5	18,4	13,6
Europa del Sur (4)	38.786	32.706	55,1	44,3	32,9	22,0	20.216	17.658	28,7	23,9	16,4	10,9
EEUU	74.938	73.033	54,7	51,7	40,6	30,7	29.843	29.753	21,7	21,1	15,8	12,0
España	10.502	8.664	54,2	42,8	32,0	21,0	5.951	5.001	30,7	24,7	17,3	11,1

H: hombres; M: mujeres; *Tasa ajustada por edad (población mundial).

(1) (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Luxemburgo, Países bajos, Suiza).

(2) (Bielorrusia, Bulgaria, República Checa, Hungría, Moldova, Polonia, Rumanía, Federación Rusa, Eslovaquia, Ucrania).

(3) (Dinamarca, Estonia, Finlandia, Islandia, Letonia, Lituania, Noruega, Suecia, Reino Unido).

(4) (Albania, Bosnia Herzegovina, Croacia, Grecia, Italia, Macedonia, Malta, Portugal, Eslovenia, España, Yugoslavia).

Fuente: J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Cancerbase No 5. Lyon IARC Press, 2001. (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>)

1.2.2. Situación del cáncer colorrectal en España y en Galicia

Los estudios que abordan la incidencia de cáncer en España son escasos, así como los datos disponibles para su realización, debido a que no existen registros de cáncer en todos los territorios. Sin embargo, la información sobre la mortalidad por cáncer está disponible a partir de las estadísticas publicadas en el Instituto Nacional de Estadística (INE), que suelen ser exhaustivas

pero que están basadas en los certificados de defunción. Éstos pueden tener problemas de calidad y, en todo caso, sólo reflejan la fracción de personas con cáncer que finalmente mueren por esta enfermedad, ignorando todos aquellos que, diagnosticados, tratados y curados, acaban muriendo por otras causas. La Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) publica quinquenalmente la monografía *Cáncer incidence in Five continents*, con estadísticas de incidencia de las neoplasias recopilada a partir de los registros poblacionales que cumplen unos criterios de calidad estrictos. En el último volumen de esta publicación, por parte de España colaboraron nueve registros (Zaragoza, Navarra, Tarragona, Granada, Mallorca, Murcia, País Vasco, Albacete y Asturias) que cubren un 15% de la población española.

En el año 2001, Moreno V. y cols. (16) publicaron un estudio en el que se presentaba por primera vez una estimación de la incidencia de cáncer en España en el periodo de 1993-1996. Para su cálculo se basaron en la consideración de que la razón entre la incidencia y la mortalidad (RIM) es una cantidad constante una vez que se consideran el sexo, la edad, el periodo y la región. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad de las provincias con registro de tumores fueron similares a las del conjunto de España. Los resultados de este estudio muestran que en la población española, el número anual estimado de pacientes diagnosticados de cáncer, exceptuando los de piel no melanoma, para el período 1993-1996 es de 78.440 en los varones y de 55.480 en las mujeres. Como es sabido, la neoplasia más frecuente en los varones es el cáncer de pulmón, con una estimación de cerca de 15.500 nuevos casos anuales, seguida de la neoplasia de vejiga urinaria, con unos 9.500, y del cáncer colorrectal y de próstata, con unos 8.500 cada uno. En mujeres destacan los 13.500 nuevos casos anuales estimados de cáncer de mama, seguidos por los 8.300 de cáncer colorrectal. Si se toman los datos de mortalidad por cáncer en el año 2000, en los hombres la neoplasia maligna de pulmón sigue siendo la más frecuente con 16.700 nuevos casos, le sigue la neoplasia colorrectal con 11.329 casos, después estaría la de próstata con 10.042 casos y finalmente la de vejiga urinaria con 9.061 nuevos casos. En mujeres tendríamos 15.906 nuevos casos anuales de cáncer de mama seguidos por 9.359 de cáncer colorrectal. (Fuente: Centro Nacional de Epidemiología: <http://cne.isciii.es/carcer/mort2000.txt>).

Estas estimaciones de la incidencia son importantes, pues permiten valorar la repercusión del cáncer como problema de salud mejor que la mortalidad. Es evidente que los pacientes con cáncer curados, o con enfermedad pero fallecidos por otras causas, no aparecen en las estadísticas de mortalidad pero sí consumen recursos sanitarios. Este fenómeno reviste una especial importancia en tumores frecuentes y con supervivencia relativamente larga, como el cáncer colorrectal o el de mama.

Por otra parte, el mayor número de casos diagnosticados de cáncer en los últimos años debe atribuirse, por una parte, a un posible efecto real relacionado con mayores exposiciones a factores de riesgo. Sin embargo, incluso en ausencia de mayores exposiciones, sería esperable un aumento en el número de casos observados debido al envejecimiento de la población. Otros fenómenos, como la mejora en la calidad de los registros, tanto de mortalidad (basados en los certificados de defunción) como los de incidencia del cáncer, así como una mejora en los métodos diagnósticos de algunas neoplasias, permiten observar un aumento progresivo en el número de casos que antes quedaban sin registrar correctamente.

En concreto, las mejoras en los tratamientos y en las actividades de cribado pueden hacer que aumente la tasa de curación o se retrase la mortalidad respecto a la incidencia, lo que resultaría en infraestimaciones de esta última.

La supervivencia a los 5 años mejoró de un 41,5% en el período 1984-1986 a un 43,0% en el 1987-1989. Los tumores frecuentes que más se han beneficiado de esta mejora en los períodos mencionados son el de recto (pasó de un 41,2% a un 46,3%), el de mama (de un 72% a un 74,3%) y el de próstata (de un 55% a un 59%). La mejora de la supervivencia es menor para las neoplasias de colon, que pasa de un 47,5% a un 48,8% y para las de pulmón (de 9,2% a 9,7%).

Estos datos permiten situar a este conjunto de enfermedades como uno de los principales problemas de salud de nuestro país.

Tabla 2.- Distribución del número de altas por 100.000 habitantes y por grupos específicos según edad, sexo y procedencia.

Comunidad	Neoplasias malignas de colon (CIE 153.0)					Neoplasias malignas de unión Rectosigmoide (CIE 154.0)					Neoplasias malignas de recto (CIE 154.1)				
	Total	H	M	45-75 años		Total	H	M	45-75 años		Total	H	M	45-75 años	
				H	M				H	M				H	M
Andalucía	27,30	29,75	24,92	73,34	51,26	7,86	10,10	5,68	26,13	13,04	9,57	12,16	7,06	30,79	15,00
Aragón	34,63	40,56	28,88	62,69	38,20	15,08	19,51	10,79	35,89	18,65	13,48	17,97	9,13	37,33	12,28
Asturias	39,38	44,42	34,73	79,03	52,57	16,42	20,58	12,58	41,35	17,37	12,45	17,11	8,15	31,93	10,80
Baleares	26,40	26,82	26,00	49,10	44,91	5,60	5,91	5,30	14,25	9,13	10,95	13,29	8,67	34,84	17,51
Canarias	12,61	11,18	14,03	27,03	34,82	2,87	3,49	2,26	9,59	4,15	7,77	9,02	6,54	23,54	15,75
Cantabria	29,14	32,23	26,20	53,03	42,82	8,33	11,65	5,17	20,75	9,63	16,84	22,91	11,07	40,35	22,48
Castilla y León	46,14	52,72	39,73	88,60	57,66	10,25	12,14	8,41	21,46	13,25	22,03	28,20	16,02	56,99	24,96
Castilla la Mancha	33,37	35,96	30,82	70,90	53,77	12,11	15,53	8,74	32,69	18,15	11,88	15,41	8,39	36,00	16,41
Cataluña	48,88	55,08	42,96	106,15	74,12	9,25	11,06	7,52	21,57	13,41	23,60	28,55	18,88	60,85	26,28
Ceuta	13,57	16,17	10,93	55,03	31,53	4,07	5,39	2,73	22,01	10,51	9,50	13,47	5,47	55,03	21,02
C. Valencia	21,25	24,33	18,28	50,12	30,77	4,08	4,97	3,23	10,81	5,75	9,91	11,74	8,15	26,78	16,10
Extremadura	33,35	33,93	32,77	63,23	51,09	14,16	18,74	9,63	38,77	18,73	5,78	7,50	4,07	23,86	6,81
Galicia	35,09	38,62	31,89	69,64	50,61	16,26	19,35	13,40	38,08	21,80	18,31	23,31	13,69	44,61	21,02
La Rioja	32,05	27,37	36,66	46,08	53,95	10,18	15,97	4,49	32,92	6,47	15,46	16,73	14,22	28,53	25,90
Madrid	28,57	31,55	25,81	66,46	41,09	9,93	11,65	8,34	23,23	15,23	10,55	12,86	8,42	27,49	15,34
Melilla	8,78	10,36	7,15	43,48	13,44	1,76	0,00	3,57	0,00	0,00	1,76	0,00	3,57	0,00	0,00
Murcia	29,00	32,33	25,73	71,34	46,90	6,63	9,29	4,03	15,78	8,69	12,20	15,90	8,58	34,72	17,95
Navarra	42,56	47,62	37,60	94,89	57,28	9,29	9,00	9,58	17,86	21,61	23,79	28,87	18,80	66,98	34,58
País Vasco	39,80	50,58	29,47	102,63	46,49	8,38	9,73	7,09	17,29	12,27	21,23	28,89	13,90	61,63	25,07
Total	33,12	36,97	29,44	74,87	50,47	9,23	11,31	7,25	23,66	13,46	14,40	18,05	10,91	40,23	18,86

Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (www.msc.es) y actualización del Padrón (www.ine.es). España 1999. Elaboración propia.

En 1999 se contabilizaron un total de 22.817 altas por cáncer colorrectal en nuestro país, de los que el 58% correspondieron a tumores localizados en el colon. Si tenemos en cuenta la edad, en el intervalo entre los 45 y 75 años se concentran el 63% de las altas producidas (14.416 altas). Es importante tener en cuenta que en la información procedente del CMBD puede ocurrir un solapamiento de datos, cuando un paciente con una determinada patología es contabilizado dos veces al ingresar en dos ocasiones.

Por lo que respecta a Galicia, en la tabla 3 pueden verse los datos correspondientes al CMBD del año 2001. En esta ocasión se ha trabajado la información de manera que se han eliminado las sucesivas altas correspondientes a un mismo paciente, por lo que los datos se corresponden a individuos con la enfermedad. Así, el número total en el año 2001 fue de 1.903 casos, siendo los más frecuentes los diagnosticados en los mayores de 60 años. En la tabla 4, los resultados se desglosan por provincias sexo y edad.

Tabla 3.- Número de pacientes ingresados, al menos una vez, en un hospital del Servicio Gallego de Salud por cáncer colorrectal durante el año 2001.

		Total	<45	45-59	60-74	≥75
Tumor maligno de colon	Total	1069	27	122	477	443
	Hombres	558	12	64	276	206
	Mujeres	511	15	58	201	237
Tumor maligno unión rectosigmoide	Total	290	12	45	139	94
	Hombres	174	4	23	93	54
	Mujeres	116	8	22	46	40
Tumor maligno de recto	Total	544	15	94	253	182
	Hombres	328	9	63	167	89
	Mujeres	216	6	31	86	93
Total	Total	1903	54	261	869	719
	Hombres	106	25	150	536	349
	Mujeres	843	29	111	333	370

Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos en hospitales del Servicio Galego de Saúde. Subdirección Xeral de Información Sanitaria. Galicia (2001).

El 60% de los pacientes dados de alta en hospitales del Sergas por cáncer colorrectal tenían entre 45 y 74 años y el 45% entre 60 y 74. Algo más de la mitad de todos ellos eran varones (56%). La localización más frecuente fue en el colon, donde se situaron el 56% de las neoplasias incluidas en el grupo que estamos analizando.

En conjunto representan 69,63 pacientes ingresados por cada 100.000 habitantes.

Tabla 4.- Distribución del número de pacientes dados de alta en los hospitales del Servicio Galego de Saúde según edad, sexo y provincia.

		Total			< 45 años			45-59 años			60-74 años			≥ 75 años		
		Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
Cáncer de colon	Coruña	412	221	191	11	4	7	53	33	20	172	100	72	176	84	92
	L u g o	156	76	80	4	2	2	15	6	9	64	30	34	73	38	35
	Ourense	205	99	106	6	2	4	14	6	8	91	55	36	94	36	58
	Pontev.	296	162	134	6	4	2	40	19	21	150	91	59	100	48	52
Cáncer unión recto-sigmoide	Coruña	97	66	31	4	1	3	19	10	9	51	40	11	23	15	8
	L u g o	59	33	26	2	-	2	4	-	4	31	21	10	22	12	10
	Ourense	54	31	23	1	1	-	6	2	4	25	19	9	22	12	10
	Pontev.	80	44	36	5	2	3	16	11	5	32	16	16	27	15	12
Cáncer de recto	Coruña	205	118	87	9	5	4	44	27	17	87	57	30	65	29	36
	L u g o	114	68	46	-	-	-	15	12	3	60	37	23	39	19	20
	Ourense	112	66	46	3	2	1	14	9	5	56	37	19	39	18	21
	Pontev.	113	76	37	3	2	1	21	15	6	50	36	14	39	23	16
Total	Coruña	714	405	309	24	10	14	116	70	46	310	197	113	264	128	136
	L u g o	329	177	152	6	2	4	34	18	16	155	88	67	134	69	65
	Ourense	371	196	175	10	4	5	34	17	17	172	111	46	155	66	89
	Pontev.	489	282	206	14	8	6	77	45	32	232	143	89	166	86	80

Fuente: Conxunto Mínimo Básico de Datos en Hospitais do Servicio Galego de Saúde. 2001.

Analizando esta información nos encontramos que en los hospitales de la provincia de La Coruña se produjeron 64,4 ingresos por cáncer colorrectal por cada 100.000 habitantes. En Lugo 90,3, en Ourense 107,6 y en Pontevedra 53,4. Si tenemos en cuenta sólo a la población de entre 60 y 74 años estas tasas pasan a ser de 172,5 para la provincia de La Coruña, 215,12 para Lugo, 249,25 en Ourense y 174,87 en Pontevedra.

En la tabla 5 se exponen los datos correspondientes a la mortalidad por cáncer colorrectal en la Comunidad Autónoma gallega durante el año 1999. En total fallecieron por esta enfermedad 897 sujetos (32,8 muertes por cada 100.000 habitantes), esto representa un 3% del total de las muertes producidas en ese año, no observándose diferencias importantes entre sexos. Teniendo en cuenta la localización del tumor, un 71% del global (639 muertes) correspondieron a los de colon (23,4 muertes por 100.000 habitantes) y el resto a la unión rectosigmoide o el recto.

Por edades vemos como a medida que aumenta la edad se produce un incremento en la mortalidad provocada por este tipo de tumores, presentándose una mayor proporción de muertes entre los 75 y 84 años.

Tabla 5.- Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia por edad, sexo y grupos específicos (1999).

Enfermedad		Total	25-44	45-54	55-64	65-74	75-84	>84
Tumor maligno de colon	Total	639	9	33	85	170	208	134
	Hombres	343	3	12	57	105	117	49
	Mujeres	296	6	21	28	65	91	85
Tumor maligno unión rectosigmoide	Total	44	1	4	5	9	12	13
	Hombres	24	1	4	3	4	6	6
	Mujeres	20	0	0	2	5	6	7
Tumor maligno de recto	Total	214	1	15	31	53	63	51
	Hombres	117	1	10	14	34	32	26
	Mujeres	97	0	5	17	19	31	25
Total	Total	897	11	52	121	232	283	198
	Hombres	484	5	26	74	143	155	81
	Mujeres	413	6	26	47	89	128	117

Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

1.3. CLÍNICA

Un hecho importante que debe tenerse en cuenta es que cuando se produce sintomatología, el cáncer colorrectal suele encontrarse en una etapa avanzada, presentando ya pocas perspectivas para una terapéutica de intención curativa. Esto hecho nos hace ver la importancia de un diagnóstico precoz, cuando el único signo clínico evidente es la pérdida, quizás oculta, de sangre en las heces. El cáncer colorrectal evoluciona muy lentamente al ser un tumor con un tiempo de duplicación extraordinariamente largo, que se acerca a los dos años. Todo ello implica que se necesiten entre cinco y siete años para que se produzca sintomatología desde el inicio del tumor.

La clínica del cáncer colorrectal varía según el estado evolutivo y la localización del tumor y en esencia consiste en (17):

Hemorragias: se deben a la ulceración de la neoplasia, prácticamente constante, por lo que de una manera u otra se encuentra presente en todos los casos. Las grandes hemorragias son raras, siendo por el contrario habituales las pequeñas pérdidas diarias que pueden pasar desapercibidas o manifestarse en forma de anemia crónica. La hemorragia oculta en heces es, sin duda, el primer signo de la enfermedad que incluso permite, como veremos más adelante, un diagnóstico precoz del cáncer colorrectal.

Alteraciones del ritmo: es habitual la alteración del curso de las deposiciones, pudiendo existir tanto estreñimiento como diarrea. Aún cuando no sucede en el 100% de los casos, se considera como norma que las diarreas son características de los casos de cáncer de ciego y colon ascendente, mientras que el estreñimiento lo es de los localizados en descendente y colon sigmoide. Las razones de la diarrea estriban en el proceso inflamatorio satélite, con infección secundaria, lo que determina un hiperperistaltismo, aparte de la irritación local del propio tumor. En cánceres de la flexura hepática, parte alta de ascendente y primera mitad del transversal aparece

estreñimiento en un número limitado de casos, dada la menor luz intestinal a ese nivel y la parálisis secundaria que puede tener lugar.

Masa tumoral: el tumor puede ser palpable solo en los casos en los que está muy desarrollado, siendo en los casos de neoplasia del ciego donde alcanzan su mayor volumen. También se puede detectar la masa tumoral en el recto, por tacto rectal.

Dolor: en general se trata de sensación de plenitud o molestia indefinida, unas veces difusa y otras localizada en una zona determinada. En el caso del ciego suele ser inconstante y poco intenso y puede revestir una intensidad mayor cuando el tumor se localiza en el colon o distalmente, adoptando un carácter cólico, especialmente si existe estenosis. En tales casos puede acompañarse de borborigmos y tenesmo. El dolor adquiere gran intensidad cuando se presentan complicaciones, principalmente del carácter de la obstrucción. Puede generarse un cuadro doloroso intenso en las neoplasias de recto y de la parte más distal del sigma, debido a las estenosis y a las infiltraciones peri-rectales con afectación de las estructuras nerviosas.

Complicaciones: entre ellas figura en primer lugar la obstrucción intestinal, la perforación del colon, la formación de abscesos, la aparición de fístulas y la peritonitis, además de la infiltración local en la vecindad, sobre todo del cáncer de recto.

Sintomatología general: implica la existencia de un tumor muy evolucionado, generalmente con metástasis a distancia; puede haber astenia, anorexia, náuseas, pérdida de peso y fiebre.

1.3.1. Cuadro clínico según localización (17)

- **Cáncer de ciego y colon derecho**

Su acusado diámetro, el carácter todavía fluido en este tramo del contenido fecal y la presencia de una tumoración vegetante a este nivel, con rápida y fácil ulceración, son las causas de una clínica particular. Así, de manera temprana, se produce una constante pérdida de sangre por las heces, en ocasiones como melena pero con mayor frecuencia en forma de hemorragias ocultas, que incluso puede determinar la aparición de una anemia crónica.

También es frecuente la presencia de diarreas, sobre todo en fases más avanzadas de la enfermedad, mientras que el dolor es variable. No obstante, a veces puede aparecer una sensación de molestia, plenitud o incomodidad definida, localizada en región umbilical o en fosa ilíaca derecha. En un tercio de los casos puede aparecer una masa abdominal.

- **Cáncer de colon izquierdo**

El menor diámetro, que las heces ya estén formadas a ese nivel y el predominio de los cánceres infiltrantes hacen que, desde un primer momento, los síntomas de esta localización sean los que derivan de la estenosis. Por ello, las primeras manifestaciones son el dolor y el estreñimiento.

El dolor se presenta hasta en el 70% de los casos. Al comienzo suele ser de carácter sordo, localizado en el flanco izquierdo, en región periumbilical o en hipogastrio con leves exacerbaciones y acompañado con frecuencia de ruidos locales. Al progresar la enfermedad, el dolor se va intensificando e incluso adquiere carácter cólico.

El estreñimiento se da en casi la mitad de los casos; es de tipo progresivo y puede dar lugar a pseudodiarreas, al menos un 50% de los pacientes las presentan.

- **Cáncer de recto**

La mayoría de los enfermos presentan hemorragias rectales. La sangre puede ser roja, rutilante, oscura y mezclada con secreciones mucosas. Con gran frecuencia se acompaña de tenesmo rectal (30% de los casos), expresado por ardor, escozor, y sensación de irritación local. Es sumamente frecuente la sensación de deposición incompleta, debido a la ocupación por la masa tumoral. A pesar de que puede existir en algunos casos estreñimiento (45%), otras veces los enfermos refieren diarreas (30%).

1.4. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El diagnóstico del cáncer colorrectal abarca tanto la confirmación del tumor como el estudio de extensión para despistar la existencia de metástasis. Sin embargo, todo ello debe realizarse sobre la base de no demorar demasiado la cirugía, con objeto de no disminuir las posibilidades de una intervención de intención curativa y radical. Entre las pruebas diagnósticas de mayor interés en el momento actual cabe destacar el enema opaco, la colonoscopia, la ecografía y el TAC (tomografía axial computarizada). Otros datos a tener en cuenta serían la presencia de antecedentes personales o familiares de pólipos colónicos, cáncer colorrectal u otros cánceres, mama, endometrio, gástrico, etc, y los datos de un examen físico que incluirían tacto rectal y búsqueda de hepatomegalia, ascitis, ganglios inguinales.

1.4.1. Estudios radiológicos

Se realizará una radiografía de tórax y una ecografía abdominopélvica, para descartar o confirmar la existencia de metástasis. Otros estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET), TAC o la resonancia magnética (RM), no están indicadas como prueba de rutina.

1.4.1.1. Enema opaco

El enema opaco de doble contraste con técnica de Fisher permite visualizar correctamente todo el colon. Así pueden objetivarse defectos de replección con fallas y contornos irregulares, fundamentalmente en las formas vegetantes situadas en el ciego y el colon derecho, o estenosis típicas de los tumores infiltrantes del resto del colon en que, además, es posible visualizar una dilatación preestenótica. Cuando la estenosis es muy acentuada puede apreciarse una detención del paso de la papilla, motivado por obstrucción, que a veces se salva, dando lugar a una imagen filliforme. Las lesiones infiltrativas originan zonas de rigidez con pérdida de haustras, desestructuración de los pliegues y alteración de la disposición normal.

1.4.1.2. Tomografía axial computarizada

Es fundamental para una correcta valoración de la extensión del cáncer colorrectal, aunque sin embargo, la correlación de la imagen por tomografía y el estadiaje postquirúrgico es solo del 33%. La resonancia magnética nuclear no aporta mayor beneficio en la estratificación.

1.4.2. Técnicas endoscópicas

La rectosigmoidoscopia y la colonoscopia permiten visualizar de modo directo el lugar de la lesión así como biopsiarla, intentando alcanzar la mayor distancia posible, aún cuando sea evidente una lesión distal. La ecoendoscopia transrectal es una técnica excelente para determinar el grado de invasión del tumor en la pared del recto y la presencia de nódulos linfáticos regionales.

1.4.2.1. Sigmoidoscopia

Es llevada a cabo mediante un sigmoidoscopio, que puede ser rígido o flexible y de 35 o 60 cm de longitud, generalmente se utiliza el sigmoidoscopio flexible y de 60 cm. Los sigmoidoscopios permiten visualizar el recto y el colon sigmoide gracias a una pequeña cámara de video y luz presentes en su extremo. Una de las limitaciones de la sigmoidoscopia es que sólo examina la porción distal del colon y el recto, no detectando por tanto, las lesiones proximales.

1.4.2.2. Colonoscopia

Si lo que se pretende es visualizar el colon entero, es necesario realizar una colonoscopia, en la actualidad los colonoscopios son lo bastante flexibles para poder explorar la totalidad del colon, son más complejos que los sigmoidoscopios ya que deben ser capaces de insuflar aire, irrigar, succionar y servir de medio para la realización de biopsias y polipectomías.

1.4.3. Tests de laboratorio

El CEA (antígeno carcinoembrionario) carece de valor para el diagnóstico del cáncer colorrectal dada su inespecificidad y adquiere toda su importancia en el seguimiento de la enfermedad.

Estudios recientes proponen que alteraciones en los niveles de la actividad de la α -L- fucosidasa (AFU) en el suero podrían ayudar al diagnóstico de los pacientes con cáncer colorrectal. Ayude y cols., (2000) (18) sugieren que en el tejido colorrectal tumoral existen unos niveles más elevados de fucosa que en tejidos normales. Cuando se comparó la sensibilidad diagnóstica del CEA y del AFU se observó que el CEA era más sensible para detectar estadios avanzados, mientras que el test de AFU era más sensible para los estadios más tempranos. Los autores concluyen que la actividad de la AFU podría ser un marcador útil en la detección de CCR.

1.4.4. Sistemas de estadiaje del cáncer colorrectal

Varios autores a lo largo del último siglo han desarrollado sistemas de clasificación del cáncer colorrectal. Los factores patológicos más importantes son el grado de penetración del tumor en la pared intestinal y la presencia y número de ganglios linfáticos afectos. La clasificación más extensamente utilizada es la de **Dukes** (19) modificada en 1978 por **Astler y Coller** (20), que establece cuatro categorías de la A a la D según presenten afectación de las diferentes capas y ganglios linfáticos. Ver tabla 6.

La clasificación **TNM** (21) propuesta por la *American Joint Committee in Cancer* y la *International Union against Cancer* tiene menos adeptos, pero identifica un importante factor pronóstico al tener en cuenta el número de ganglios linfáticos regionales afectados: entre uno y tres (N1), más de tres (N2) y afectación de ganglios alejados del tumor (N3). Ver tabla 7.

TABLA 6. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Collier (1978) (20).

A: Tumor limitado a la mucosa
 B1: Tumor que invade la musculatura sin llegar a la serosa
 B2: Tumor que afecta a la serosa o tejido perirrectal
 B3: Tumor que infiltra órganos vecinos
 C1: B1 con afectación ganglionar
 C2: B2 con afectación ganglionar
 C3: B3 con afectación ganglionar
 D: Metástasis a distancia

TABLA 7. Clasificación TNM del carcinoma colorrectal

Tumor primario
 T_x: No evaluable
 N₀: No evidencia histológica de tumor
 T_{is}: Carcinoma "in situ"
 T₁: Tumor que invade hasta la submucosa
 T₂: Tumor que invade la muscular sin afectar la serosa
 T₃: Tumor que invade la subserosa o tejido perirrectal
 T₄: Tumor que afecta al peritoneo visceral o estructuras u órganos vecinos
Ganglios regionales
 N_x: No evaluables
 N₀: No invasión
 N₁: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales
 N₂: Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos pericólicos o perirrectales
Metástasis a distancia
 M_x: No evaluables
 M₀: No metástasis
 M₁: Metástasis a distancia
Estadio
 0: T_{is} N₀ M₀
 I: T₁₋₂ N₀ M₀
 II: T₃₋₄ N₀ M₀
 III: T₁₋₄ N₁₋₂ M₀
 IV: cualquier T cualquier N M₁

La correlación entre las dos clasificaciones es la siguiente:

1. MAC A : T₁,N₀,M₀
2. MAC B₁ : T₂,N₀,M₀
3. MAC B₂ : T₃,N₀,M₀
4. MAC B₃ : T₄,N₀,M₀

5	MAC C ₁ : T ₂ ,N ₁₋₂ ,M ₀	
6	MAC C ₂ : T ₃ ,N ₁₋₂ ,M ₀	
7	MAC C ₃ : T ₄ ,N ₁₋₂ ,M ₀	
8	MAC D : T ₁₋₄ ,N ₁₋₃ ,M ₁	MAC* Clasificación de Dukes, modificada por Astler y Coller (1978).

1.5. TRATAMIENTO

1.5.1. Tratamiento quirúrgico

El único tratamiento de intención curativa del cáncer colorrectal es la cirugía, con la que globalmente se consigue un 50% de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años. Lógicamente el grado de supervivencia está en relación con una serie de factores pronósticos como el estadio de Dukes y el nivel de CEA.

El abordaje quirúrgico en el cáncer de colon requiere la excisión de un margen de mucosa colónica normal proximal y distal a la localización del tumor. Se ha visto que el tumor rara vez se extiende más de 1,2 cm del foco principal, por lo que se recomienda una exéresis tumoral con un margen de cinco centímetros. En todo caso, en la intervención quirúrgica se dejarán márgenes suficientemente amplios para evitar las recaídas posteriores y se prestará atención a la manipulación tumoral para evitar el desprendimiento de las células tumorales.

La técnica quirúrgica empleada varía de acuerdo con la localización del tumor. Así en los localizados en el colon derecho se practicará una hemicolectomía con ileotransversectomía, en los del colon transverso la pieza incluirá todo el colon derecho, el colon transverso y la flexura esplénica y en los de colon descendente y sigma, una hemicolectomía radical izquierda. En cuanto al cáncer de recto dependerá del tramo afecto, de modo que si el tumor está situado en el recto superior, es decir, por encima de los 7-8 cm desde el canal anal, se hará una resección anterior con anastomosis colorrectal. Si el tumor está localizado en el recto inferior será preciso practicar una resección o amputación abdominoperineal con colostomía terminal.

Al margen de todo lo anterior, la cirugía está indicada para resolver los problemas de urgencia que el tumor puede producir, como la obstrucción, la perforación o los fenómenos compresivos.

1.5.2. Tratamientos adyuvantes

Dado que el tratamiento de la enfermedad avanzada es desalentador, muchos estudios han sido encaminados a la terapéutica adyuvante a la cirugía, con el fin de evitar una recaída, lo que se ha mostrado eficaz en otros tumores. Aunque muchos de estos estudios se han llevado a cabo en todos los estadios de Dukes, la mayoría se ha dirigido a los estadios B y C principalmente, en los que la supervivencia a los cinco años tras cirugía es del 45% y del 25% respectivamente.

1.5.2.1. Radioterapia

El papel de la radioterapia como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon es un tema controvertido. En un estudio no aleatorio (22), se identificaron tres situaciones en las que la radioterapia local aportaba cierto beneficio, pues aumentaba el tiempo libre de enfermedad en: a) en los estadios T₄ N₀ M₀, T₄ N₁₋₂ M₀; b) en los estadios T₄N₀M₀ con perforación intestinal o fístula al diagnóstico y c) en los casos de cirugía subóptima, con enfermedad residual.

1.5.2.2. Quimioterapia

La base racional del tratamiento quimioterápico adyuvante se basa en la posibilidad de eliminar, después de una cirugía potencialmente curativa y mediante un tratamiento sistémico, la enfermedad microscópica residual o las posibles micrometástasis. La administración de quimioterapia después de una cirugía en la que el volumen tumoral residual potencial es pequeño, disminuye la posibilidad de que existan clones celulares resistentes a la quimioterapia. El citotóxico considerado más activo en el cáncer colorrectal es el 5-fluorouracilo (5FU) aunque esto parece estar cambiando en los últimos años.

Los estudios iniciales de monoquimioterapia comenzaron en la década de los 50 y no lograron demostrar un beneficio claro de la quimioterapia adyuvante. El North Central Cancer Treatment Group y la Clínica Mayo, demostraron con el esquema de poliquimioterapia, 5FU y levamisol, un beneficio significativo en términos de supervivencia y de intervalo libre de progresión para los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de colon estadio C. Con una media de seguimiento de 6,5 años se demostró en este grupo de pacientes una reducción en el riesgo de recidiva tumoral del 40% y una disminución de la mortalidad del 30%. En la actualidad, el tratamiento quimioterápico adyuvante con 5FU y levamisol o 5FU y leucovorin se considera un tratamiento aceptable en pacientes con cáncer de colon estadio III (C). Aunque el beneficio neto de la quimioterapia adyuvante en el estadio II (B2) no ha sido claramente demostrado, existen subgrupos de peor pronóstico en los que dicho tratamiento debe de tenerse en consideración como cuando las células tumorales presentan aneuploidia, fracción S alta, o delección del brazo largo del cromosoma 18 (18q) (23).

1.5.2.3. Inmunoterapia

Los estudios realizados de estimulación inespecífica del sistema inmune con *bacillus Calmette-Guerin* o levamisol no han demostrado ningún beneficio. Estudios iniciales de estimulación inmune específica con vacunas tumorales (células tumorales radiadas y *bacillus Calmette-Guerin*) parecían demostrar un beneficio en la supervivencia en intervalo libre de enfermedad, aunque otros más amplios no han podido confirmar los resultados iniciales. En los últimos años se está desarrollando la inmunoterapia pasiva específica con anticuerpos monoclonales, como el dirigido contra el antígeno 17-1 A, que ha demostrado una disminución del riesgo de recaída y mortalidad similar a la quimioterapia, aunque con menos efectos secundarios, en pacientes con cáncer de colon en estadio C (24).

2. CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

2.1. PRINCIPIOS GENERALES

Es posible lograr una disminución de las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer mediante la prevención, la cual puede ser de dos tipos: **prevención primaria**, que controlaría los factores causales o de riesgo relacionados con el cáncer (ver apartado 1.1 Etiología y factores de riesgo) y **prevención secundaria**, que consiste en un diagnóstico precoz de la enfermedad antes de la aparición de síntomas, lo que permitiría un tratamiento temprano y por tanto un mayor número de curaciones.

Surge así el concepto de cribado que, en 1957, fue definido por la *Commission on Chronic Illnes* como "*la presunta identificación de una enfermedad no reconocida, mediante la aplicación de tests, exámenes, u otros procedimientos que pueden ser aplicados rápidamente para separar personas que aparentemente están bien, pero que puedan tener una enfermedad, de aquellos que probablemente no la tengan*" (25).

De esta manera, en un programa de cribado se realizan uno o varios tests en una población que no tiene los signos ni los síntomas de la enfermedad buscada, pero cuyos miembros presentan alguna característica que los identifica con un posible riesgo de la enfermedad, la cual puede ser mejorada por la detección temprana y el tratamiento. El objetivo del cribado será la detección temprana de una enfermedad en su fase presintomática para, de esta manera, permitir un tratamiento precoz, el cual es habitualmente más efectivo o más sencillo de aplicar en esa fase.

Los principios para la evaluación de una intervención de cribado fueron desarrollados por Wilson y Jungner en 1968. (26) (Tabla 8).

Tabla 8.- Principios de los programas de cribado. Wilson y Jungner (1968) (26).

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. La enfermedad debe ser un problema de salud importante.2. Debería existir un tratamiento aceptado para los pacientes con dicha enfermedad.3. Disponibilidad de los recursos necesarios tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.4. Existencia de un estado latente reconocible o de una sintomatología temprana.5. Debería existir un test o examen adecuado.6. El test debería ser fácilmente aceptado por la población.7. La historia natural de la enfermedad, desde su estado latente hasta su fase de estado, debe ser conocida adecuadamente.8. Debe existir un consenso acerca de quienes tratar como pacientes. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. | El coste total del programa de cribado, incluyendo el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados, debería estar equilibrado económicamente con el gasto sanitario global del Sistema de Salud. |
| 10. | El programa de cribado debería ser un proceso continuo y no un proyecto que se realice una sola vez. |

El estudio que se considera más adecuado a la hora de evaluar una intervención de cribado y que evita el sesgo que podría ser introducido con otro tipo de diseños, es el ensayo controlado y aleatorio. Además, en los estudios epidemiológicos que se realizan hay que controlar estrechamente la aparición de los siguientes errores o sesgos que pueden falsear los resultados:

Sesgo de duración de la enfermedad (length time bias): se refiere a la detección preferente de tumores de crecimiento lento, produciéndose una mejora aparente de la tasa de supervivencia. Debido a que las neoplasias tienen una gran variabilidad en la forma de crecimiento, algunas crecen muy lentamente mientras que otras lo hacen muy rápido. Los programas de cribado serán más eficaces si la enfermedad avanza lentamente, encontrándose más tumores porque están presentes durante más tiempo antes de dar síntomas.

Sesgo de adelanto en el momento de diagnóstico (lead time bias): se refiere al adelanto en el momento del diagnóstico que se produce en un programa de cribado sin que con ello mejore la supervivencia de la enfermedad. Este adelanto es el período de tiempo entre la detección de una enfermedad mediante cribado y el momento en que debería de ser diagnosticada por la aparición de síntomas. Los programas de cribado pretenden adelantar el momento de diagnóstico para mejorar la supervivencia de la enfermedad. Sin embargo, los resultados pueden tomarse erróneamente como buenos en el sentido de que se mejora la supervivencia de los participantes en el programa de cribado con respecto a los no participantes, cuando lo que realmente aumenta es el tiempo de "estar enfermo".

Utilización de voluntarios, ya que las personas que se ofrecen voluntarias para participar en programas de cribado, suelen presentar mejores resultados que los no voluntarios, al tener un mejor estado de salud que éstos. O por el contrario, los voluntarios pueden tener interés en la realización del cribado por ser posibles grupos de riesgo, lo que podría incrementar la detección de la enfermedad y dar una sensibilidad errónea de la prueba de cribado.

Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado, deberá evaluarse la eficacia, la efectividad y la eficiencia del mismo (27). Para la evaluación de la evidencia científica, es frecuente adoptar tablas en las que dicha evidencia es estratificada en diferentes niveles (Tabla 9), asociándose habitualmente a esta evaluación, la adopción de recomendaciones acerca de la idoneidad de la tecnología estudiada (Tabla 10). Al no abordar un ejemplo concreto, el contenido de esta última tabla es solo orientativo, dado que la relación entre las recomendaciones y los niveles de evidencia científica tienen en cuenta el impacto de la enfermedad en la población, las características de la intervención y, sobre todo, el tipo de diseño.

Tabla 9.- Niveles de calidad en la evaluación de la evidencia científica .

I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado, diseñado de forma apropiada
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados no aleatorizados y bien diseñados
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes o caso-control bien diseñados, realizados referentemente en más de un centro o por un grupo de investigación
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

(De mayor (I) a menor nivel (III) de calidad y rigor científico).

Fuente: US Preventive Task Force. Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore: Willians and Wilkins, 1989 (28).

Tabla 10.- Idoneidad de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica.

Grado de recomendación	Niveles de calidad
A: existe ADECUADA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología	I
B: existe CIERTA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología	II-1
	II-2
C: existe INSUFICIENTE evidencia científica por lo que la decisión de adoptar la tecnología debe basarse en otros criterios	II-3
D: existe una CIERTA evidencia para <u>recomendar la no adopción</u> de la tecnología	III
	II-1
E: existe una ADECUADA evidencia científica para <u>recomendar la no adopción</u> de la tecnología	II-2
	I
	II-1

Fuente: Adaptado de U.S. Task Force. Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore: Willians and Wilkins, 1989 (28).

2.2. EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE UN PROGRAMA DE CRIBADO

2.2.1. Eficacia

La eficacia de un programa de diagnóstico precoz, de un tratamiento o de cualquier medida preventiva debe demostrarse mediante una mejora en el estado de salud de la población.

La comprobación de la eficacia del programa de cribado se debe realizar previamente a su puesta en marcha mediante estudios experimentales o, en su defecto, observacionales. Estos estudios deberán expresar el grado de evidencia científica (tabla 10) disponible y, por tanto, la conveniencia o no de su aplicación en la población general.

2.2.2. Efectividad probada

La efectividad o eficacia real de un programa de cribado es la mejora del estado de salud en la población objeto del programa y dependerá de varios factores:

-**Aceptación y adhesión** al programa por parte de la población y los profesionales sanitarios. Depende de la rapidez y comodidad de los procedimientos empleados en el programa: aceptación de la prueba y del tratamiento posterior al diagnóstico.

-**Disponibilidad de servicios especializados** para el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados como positivos.

-**Cobertura amplia del programa de cribado.** La prueba de cribado debe llegar a todas o a la mayoría de personas que pueden beneficiarse y no solamente a una proporción de la población. La proporción de participación no debe ser inferior al 65% para garantizar una efectividad adecuada del programa.

-**Valor predictivo positivo (VPP).** El VPP depende de la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado, y también de la prevalencia de la enfermedad.

El rendimiento del programa de cribado se puede mejorar aumentando la prevalencia de la enfermedad, escogiendo para el cribado poblaciones de riesgo (por ejemplo, despistaje del cáncer de mama en mujeres de 50 a 70 años) o aumentando la especificidad de la prueba de cribado. Con estos dos métodos la prueba de cribado tiene menos falsos positivos.

2.2.2. Eficiencia

Se refiere al análisis del beneficio obtenido con el programa de cribado en relación con su coste al compararlo con el de otros procedimientos alternativos (prevención primaria, tratamiento en fase clínica...). Es el análisis *coste-beneficio* del programa, fundamental para determinar las prioridades de planificación sanitaria, y que permite decidir, entre diferentes programas, el que obtenga un mejor beneficio a un menor coste (29).

2.3. CONTEXTO PARA EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

Las recomendaciones para cualquier programa de cribado se hacen teniendo en cuenta el contexto personal, social y ético.

2.3.1. Valores y preferencias personales

A nivel individual, un programa de cribado de cáncer colorrectal debe:

- Ofrecer una evidencia clara y directa de beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad.
- Minimizar los falsos negativos y las exploraciones resultantes, incluyendo las innecesarias complicaciones de las mismas.

- Asegurar una adecuada información al paciente acerca de las consecuencias de su participación en el programa, así como de los posibles riesgos y beneficios de las exploraciones resultantes.
- Tener en cuenta la diversidad cultural y étnica de la población.

2.3.2. Valores sociales colectivos

A nivel social, un programa de cribado de cáncer colorrectal debe:

- Asegurar la evidencia de un beneficio en la población con respecto a la reducción de la incidencia y/o mortalidad de CCR.
- Estar disponible y accesible a toda la población.
- Demostrar la existencia de recursos sanitarios adecuados y una aplicación eficiente de los mismos.
- Asegurar la competencia de los proveedores de la asistencia sanitaria participantes en el programa de cribado.
- Ser acorde con los protocolos de práctica clínica del sistema de salud.
- Facilitar el seguimiento y tratamiento de los pacientes.

2.3.3. Factores éticos

Cualquier programa de cribado debe asegurar que la eficacia y el beneficio en la población objeto del mismo sea superior a los daños que pudiera ocasionar. Sin embargo, y aunque existan evidencias de reducción de la mortalidad, siempre habrá que tener en cuenta previamente una serie de cuestiones éticas.

- En el transcurso de un programa de cribado son seleccionados individuos asintomáticos a los que se les ofrece una intervención que es incapaz de confirmar con certeza la presencia o ausencia de una determinada enfermedad.
- Potencialmente todos los participantes pueden experimentar ansiedad durante el proceso.
- Los individuos cuyo test resultó positivo son requeridos para someterse a una prueba diagnóstica que puede ser fuente de algún tipo de riesgo y no asegurar una mejora posterior en la calidad de vida, en el caso que sea un falso positivo.

2.4. FACTIBILIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO

Para que un programa sea factible debe reunir varias condiciones (30):

- **Aceptabilidad:** debe ser aceptado por la población objeto del cribado (en general depende de la aceptación de la prueba: rápida, fácil, cómoda). La aceptación se mide por la participación: invitadas/acuden. También es importante que sea aceptado por el personal sanitario que lo debe llevar a cabo.

- **Costes:** el coste debe ser equilibrado con relación a otros gastos del Sistema de Salud.
 - Análisis coste-beneficio: permite elegir entre programas prioritarios.
 - Análisis coste-efectividad: para escoger entre las diferentes estrategias disponibles.
- **Capacidad:** debe disponerse de servicios suficientes y de calidad para realizar el diagnóstico definitivo a los positivos y el tratamiento de los enfermos detectados mediante cribado.

2.5. RELACIÓN ENTRE BENEFICIO Y DAÑO

En los programas de cribado, las personas que acuden a un servicio sanitario están sanas, solo se beneficia una pequeña proporción de ellas y sufren un daño todas las que reciben el diagnóstico de enfermedad siendo falsos positivos y habiéndose encontrado bien hasta entonces.

La relación entre beneficio y daño tiene una especial importancia en las decisiones sobre los programas de cribado. El compromiso con las personas libres de síntomas, a las que les pedimos que se sometan a un cribado, es mayor que con el enfermo que nos pide ayuda. El compromiso es hacer las recomendaciones basándose en la evidencia firme, de que, el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionará mayores beneficios que daños. La relación entre beneficio y daño varía según la periodicidad de la prueba y la calidad del programa.

2.6. TÉCNICAS UTILIZADAS EN EL CRIBADO DE CCR

Existen diversas pruebas para el cribado de cáncer colorrectal: el test de sangre oculta en heces (que presenta a su vez distintas modalidades), sigmoidoscopia flexible, enema baritado y colonoscopia. Estos tests pueden ser realizados solos o combinados para aumentar la sensibilidad o para asegurar un examen completo.

En la evaluación comparativa de la idoneidad y aceptación de las distintas intervenciones utilizadas en el cribado de CCR, existen diversas cuestiones o desafíos a tener en cuenta:

- La diferente estimación de los parámetros de un test cuando éste se realiza de forma única, en comparación con un programa de tests repetidos.
- El test de sangre oculta en heces está influenciado por los patrones de sangrado de las neoplasias colónicas (adenomas y cánceres colorrectales).
- La distribución anatómica de los cánceres colorrectales y adenomas influirá en la sensibilidad potencial de la sigmoidoscopia flexible.
- La duración de la secuencia adenoma-carcinoma no está del todo determinada pero influye en las recomendaciones de la frecuencia de cribado.

La tasa de detección de cáncer en un programa organizado depende de la sensibilidad de la prueba utilizada, del intervalo entre pruebas, y de la edad de inicio y fin de las personas sometidas al cribado.

2.6.1. Test de sangre oculta en heces (SOH)

El test de SOH, como su propio nombre indica, ha sido desarrollado para detectar sangre no evidente u oculta en las heces. Aunque muchas veces la hemorragia detectada sea consecuencia de patologías no graves como hemorroides o fisuras anales, no se puede descartar la posible existencia de un CCR. Diversos estudios realizados mediante el test de SOH, mostraron que aproximadamente un tercio estaba provocado por hemorragias del conducto anal, un tercio por algún tipo de inflamación colorrectal y un tercio por carcinomas y pólipos. De esta forma el colon parece ser el principal origen de sangrado inadvertido, resultando imprescindible el diagnóstico precoz de posibles patologías graves.

Pruebas para la detección de sangre oculta en heces

El test de sangre oculta en heces se basa en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona, el proceso de oxidación es catalizado por peroxidasas y catalasas entre las que se encuentra la hemoglobina humana, y en donde el peróxido de hidrógeno facilita dicho proceso de oxidación. Los indicadores utilizados en este test incluyen el guayaco (guayacol), ortolidina y bencidina.

Modalidades técnicas

El "test Hemoccult" está impregnado por la resina de guayaco y el peróxido de hidrógeno se suministra en una solución reveladora. La oxidación fenólica del guayaco resultante en presencia de sangre produce un color azul. Diversas alteraciones químicas de la hemoglobina, como las que se producen en el tracto digestivo pueden disminuir su actividad similar a las peroxidasas y convertir en negativo el test en las heces. Estas alteraciones son aceleradas por la tripsina y el jugo pancreático, por lo que se puede producir una variación considerable entre los diferentes individuos. Si consideramos este aspecto, es más posible no detectar pérdidas hemáticas procedentes del tracto digestivo superior que las procedentes del tramo intestinal inferior. Esta característica resulta en una ventaja en cuanto al cribado de CCR, ya que disminuye los resultados positivos por otras causas.

Dentro de los tests comercializados, el más ampliamente difundido para su uso clínico habitual es el "Hemoccult", ya utilizado desde la década de los setenta, sufriendo modificaciones en 1977, distribuyéndose desde entonces el "Hemoccult II®" en placas (Smith, Kline Diagnostics, Sunnyvale, Calif.). Cada placa contiene dos ventanas de papel impregnado de resina de guayaco sobre las que se aplica una pequeña muestra de heces con una espátula que se suministra con el test, repitiéndose durante tres defecaciones consecutivas. Posteriormente, en un sobre preparado para ello se remiten las pruebas para análisis mediante una sencilla reacción, para la cual se añade peróxido de hidrógeno. Si se observa coloración azul en una ventana al menos, el test es positivo. Se han fabricado otros muchos tests comerciales usando guayaco, pero pocos se han comparado objetivamente con otras técnicas y ninguno se ha difundido tan ampliamente. La preparación comercial más importante basada en ortotolidina, es el "Hematest®" (Miles Laboratories, Elkhardt Ind.). Se comercializa en forma de tabletas acompañadas de papel de filtro y aún es muy utilizado por médicos y hospitales. El test "Hemo-fec®" (Med-Kjemí A/S, Hön, Norway) es diferente a los

descritos previamente. En él se emplea un derivado benzidínico, tetrametil-benzidina, como reactivo indicador.

De entre los numerosos métodos que continúan surgiendo en la literatura para la detección de SOH, existen dos que merecen mención por su posible potencial:

- El Hemoquant®: es el único método cuantitativo basado en la conversión del grupo hemo a porfirinas fluorescentes, siendo muy sensible. Da virtualmente la recuperación cuantitativa de la hemoglobina fecal sobre un amplio rango y no se ve alterado por varios factores que pueden afectar al "Hemoccult®", como la hidratación y almacenaje de las heces. Así, a diferencia de otros métodos, puede detectar pérdidas hemáticas no sólo del tracto digestivo bajo, sino también del tracto superior con igual sensibilidad. Esto es una desventaja para el cribado del CCR, además de ser una técnica relativamente compleja, por lo que todavía no se ha empleado como técnica de cribado.

- Detección Inmunoquímica: detecta específicamente hemoglobina humana sin sufrir reacciones cruzadas con alimentos, medicamentos, etc. Ha sido adaptada para poderse utilizar como prueba de cribado, pero aunque teóricamente tenga muchas ventajas (especificidad alta, no requiere dieta previa y la muestra se puede almacenar varios días), presenta varios inconvenientes importantes (requiere una demora entre la recepción de la muestra y la interpretación del resultado de 24 a 48 horas, una complejidad técnica y un alto coste en comparación con otros métodos más simples).

Sensibilidad, especificidad y predictividad

La sensibilidad de los distintos tests de sangre oculta en heces varía de unos a otros y se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 12. Comparativo de las diferentes técnicas de detección de sangre oculta en heces.

	Sensibilidad	Especificidad	Reproducibilidad	Coste
Hemoccult®	++	++	+++	+
Hematest®	+++	+	+	+
Hemofec®	+++	+	+	+
Hemoquant®	+++	++	+	++
Cr ⁵¹	+++	+++	+++	++
Detección inmunológica	+++	++	++	+++

Una de las desventajas del Hemoccult es su inespecificidad para la detección de hemoglobina humana, además puede verse alterada por catalasas y peroxidasas de determinados alimentos, por lo que es conveniente la imposición de una dieta restrictiva previa a la toma de las muestras en cuanto al consumo de carnes tanto rojas como blancas, pescados, vegetales crudos y frutas. Esta medida podría disminuir la aparición de falsos positivos, aumentando de esta forma la especificidad del test. Por otra parte, se ha demostrado que la rehidratación de las muestras aumenta la sensibilidad del test, no obstante hay que tener en cuenta que este aumento en la sensibilidad va normalmente acompañado de un descenso de la especificidad del mismo. Otro factor que también interfiere en la sensibilidad y especificidad del test es la edad y el sexo, así como determinados fármacos como aspirina, vitamina C, o cimetidina

La existencia de falsos negativos podría deberse tanto a la intermitencia del sangrado como de la cantidad del mismo ya que el test de SOH requiere por lo general de unas pérdidas de sangre diarias de aproximadamente 20 ml. Un individuo normal puede perder aproximadamente de 0 a 2,5 ml de sangre diarios en el tubo gastrointestinal, por lo que parece razonable utilizar una prueba que empiece a ser positiva con una pérdida de sangre mayor de 5 a 10 ml de sangre por día.

Los individuos que dan positivo en el test, requieren un examen colónico completo. La prueba diagnóstica más utilizada es la colonoscopia, pero la sigmoidoscopia flexible y el enema baritado de doble contraste también han logrado buenos resultados siendo la combinación de ambos una opción apropiada en los casos en los que la colonoscopia no está disponible.

2.6.2. Sigmoidoscopia

Es la siguiente técnica en cuanto a coste y complejidad de entre las pruebas de cribado de CCR, suponiendo un coste moderado, una aceptable disconformidad por parte del paciente y un bajo riesgo de complicaciones (aproximadamente una perforación por cada 10.000 exploraciones). La sigmoidoscopia puede ser realizada utilizando tanto endoscopios rígidos como flexibles, aunque ésta última ha ido reemplazando en gran medida a la sigmoidoscopia rígida (SR). La prueba es de fácil disponibilidad y en muchos casos puede ser realizada en el consultorio médico.

El cribado de cáncer colorrectal con sigmoidoscopia flexible (SF) de 60 cm permite visualizar directamente el colon distal, así como la toma de biopsias. Los sigmoidoscopios están equipados en su extremo con una pequeña cámara de video y luz para lograr una alta resolución de la visualización de la pared del intestino. Además es un método adecuado tanto para la detección de pólipos adenomatosos como de cánceres en su estadio temprano. Posibilita la reducción de la incidencia del cáncer colorrectal a través de la detección y la subsiguiente extirpación de los pólipos adenomatosos. Sin embargo las biopsias durante la sigmoidoscopia no son frecuentes debido a dos razones principalmente: primero, la presencia de pólipos en la porción distal de colon indica una elevada probabilidad de existencia de pólipos en la porción proximal (requiriéndose por tanto un examen del colon entero); segundo, la biopsia con cauterización sufre el riesgo de explosión por la presencia de hidrógeno o metano en la preparación incompleta del intestino. La sigmoidoscopia conlleva la preparación del intestino mediante la utilización de enemas pero por lo general no requiere sedación, siendo generalmente bien tolerada.

Una de las limitaciones de la sigmoidoscopia es que solo examina la porción distal del colon y el recto, no detectando por tanto, las lesiones proximales. Actualmente se utilizan dos tipos de sigmoidoscopios que difieren entre sí por su longitud. En el estudio realizado por Dubow y cols., en 1985 (31), se comparó la utilidad del sigmoidoscopio flexible de 35 cm frente al de 60 cm de longitud en el cribado de cáncer colorrectal. Estos autores encontraron que de todas las lesiones polipoides, el 76% fue detectado mediante la sigmoidoscopia de 35 cm mientras que la sigmoidoscopia de 60 cm detectó el 98% de las mismas. El 80% de los pacientes con pólipos presentaron al menos uno visualizado por el sigmoidoscopio más corto, concluyendo estos autores que la sigmoidoscopia de 35 cm es mejor aceptada por los pacientes y podría tener un papel importante en el cribado de neoplasias colorrectales. No obstante en la mayoría de los estudios realizados recientemente utilizan la sigmoidoscopia flexible de 60 cm, lo que indica que esta técnica ha reemplazado por tanto a la sigmoidoscopia rígida o a la flexible de 35 cm.

Sensibilidad, especificidad y predictividad

El test es positivo si se encuentra un cáncer o un pólipo mayor de 1 cm, existiendo controversia en cuanto al hallazgo de adenomas benignos menores de 1 cm de diámetro, especialmente si son tubulares o sin un elevado grado de displasia.

La sensibilidad de la sigmoidoscopia depende de la experiencia del profesional y está influenciada por la profundidad de la inserción y de la precisión de la visualización. Varía de unos estudios a otros encontrándose una sensibilidad para la detección de pacientes con adenomas de aproximadamente el 70,3% (32), recomendándose un seguimiento con colonoscopia en aquellos pacientes con adenomas en el rectosigmoide, sin importar su tamaño, argumentando que son marcadores de cambios neoplásicos a través del colon.

Participación y aceptación

Las tasas de participación varían ampliamente dependiendo del tipo de estudio, si es realizado con voluntarios o a partir de una población general, lo que da lugar a tasas de participación muy diferentes entre sí con rangos entre el 30 y el 80%.

Frecuencia de cribado

No existe una evidencia directa que defina la frecuencia de cribado, pero en general se propone la realización de un cribado cada cinco años.

2.6.3. Enema baritado

El enema baritado puede ser realizado como un estudio de contraste sencillo usando solo bario o como un estudio de doble contraste, en el que se inserta aire después de que la mayoría del bario ha sido sacado. El enema baritado de doble contraste (EBDC) detecta mejor lesiones de la mucosa, incluyendo pequeños pólipos. El EBDC es el tipo de enema baritado que se propone con mayor frecuencia para el cribado de cáncer colorrectal ya que es un estudio radiológico del colon entero.

La preparación incluye una dieta líquida durante las 24 horas previas al procedimiento y laxantes y enemas para limpiar el intestino. El bario en forma líquida es infundido en el recto y monitorizado fluoroscópicamente, insuflando además aire o dióxido de carbono para lograr un mayor contraste radiológico. La exploración dura 20-30 minutos y no se requiere tiempo de recuperación, siendo el único efecto secundario estreñimiento o malestar temporal.

Sensibilidad, especificidad y predictividad

Los datos disponibles sugieren que la sensibilidad del EBDC es del 50-80% para pólipos menores de 1 cm de diámetro, del 70-90% para pólipos mayores de 1 cm y del 55-85% para estadios tempranos (A y B, según Dukes) de cáncer (33-35). Los falsos positivos encontrados son principalmente debidos a deposiciones adheridas e irregularidades no neoplásicas en la mucosa. Se considera que entre un 5 y un 10% de los exámenes no son concluyentes, requiriendo repetir la exploración o realizar una colonoscopia para visualizar el colon entero. El EBDC sólo, se considera

un examen inadecuado para el recto y el colon sigmoide, ya que algunas veces, adenomas y carcinomas en esta zona son pasados por alto.

Frecuencia recomendada

No existen evidencias directas para definir la frecuencia de cribado por EBDC, si bien, basándose en la historia natural de cáncer colorrectal y en la evaluación de la eficacia de otras intervenciones, se recomienda una frecuencia de 5-10 años.

Participación y aceptación

Existen pocos datos en cuanto a la participación de cribado por EBDC y los estudios sobre aceptación de este test no aportaron resultados coherentes. En uno se encontró que el 94% de los pacientes consideraron el EBDC como un procedimiento aceptable, mientras que cerca de la mitad de los pacientes de otro estudio lo encontraron desagradable y angustioso.

Complicaciones

Las complicaciones del enema baritado engloban la exposición a la radiación (que equivale a la radiación de una mamografía) y perforación del intestino o hemorragia en un 1/10.000 exámenes.

Evaluación diagnóstica

Si el EBDC es utilizado como prueba de cribado, se requerirá una colonoscopia como prueba diagnóstica, la cual nos servirá además como procedimiento para la toma de biopsias y resección de pólipos.

En resumen, el EBDC utilizado como técnica de cribado no parece reducir la mortalidad por cáncer colorrectal. El cribado por este test puede visualizar el colon entero y detectar cáncer y pólipos de gran tamaño casi como la colonoscopia, aunque sin embargo, es impreciso detectando pólipos de menor tamaño.

2.6.4. Colonoscopia

La colonoscopia ha sido propuesta como un test de cribado por su potencial para identificar y al mismo tiempo extirpar los cánceres y lesiones premalignas. Mediante la colonoscopia se puede examinar el colon entero y debe realizarse por endoscopistas cualificados. Se requiere una preparación previa del intestino, siendo habitual la sedación del paciente para este procedimiento, por lo que se requieren unas instalaciones adecuadas para la recuperación.

Como la mayoría de los procedimientos, la técnica de colonoscopia ha mejorado desde que se introdujo a principio de los años setenta. Los colonoscopios modernos son lo suficientemente flexibles para maniobrar a través de las curvaturas y pliegues del colon sin curvarse demasiado, lo que no solo perjudicaría el proceso sino que también podría molestar al paciente. Este instrumento al igual que un sigmoidoscopio está equipado con una pequeña cámara de video y luz en su

extremo; generalmente es más complejo que un sigmoidoscopio ya que debe ser capaz de insuflar aire, irrigar, succionar y servir de medio para la realización de biopsias y polipectomías.

Una limitación de muchos de los estudios que evalúan la colonoscopia es que ella misma es tomada como el tratamiento de referencia (patrón oro) para la presencia o ausencia de pólipos y cánceres.

Sensibilidad, especificidad y predictividad

La sensibilidad de la colonoscopia depende de quien la lleva a cabo y de la extensión del colon visualizado. El ciego es alcanzado en el 80-95% de los procedimientos, aunque la visualización completa está limitada en algunas ocasiones por la propia anatomía del intestino.

La sensibilidad para pólipos mayores de 1 cm de diámetro es sobre el 90% o mayor y la especificidad del 99%. Diversos estudios (36) (37) apuntan que la colonoscopia pierde aproximadamente un 25% de los pólipos menores de 5 mm y el 10% de los pólipos mayores de 1 cm. Los falsos negativos son poco frecuentes, aunque cerca de un tercio de los pólipos extirpados no son neoplásicos.

Frecuencia recomendada

No existen ensayos controlados que aborden la cuestión de la frecuencia óptima de cribado de CCR mediante colonoscopia. Basándose en la historia natural del CCR, se ha propuesto una frecuencia de cribado de 10 años.

Participación

Los datos sobre la aceptación del test son escasos. Cuando se invitó a realizar de forma libre el cribado por colonoscopia a médicos, enfermeras y a los cónyuges de éstos, se observó una aceptación menor del 15%. (38). En el National Polyp Study, el 80% de los individuos repitió el test después de una polipectomía previa (39). Las opiniones concernientes a la aceptación del test varían ampliamente. Willams y cols reportaron que el 88% de los pacientes encontró el test como un procedimiento aceptable (40). Sin embargo cerca de un cuarto de los pacientes estudiados por Durdey y cols. encontraron el procedimiento angustioso y molesto (41).

Complicaciones

Entre las complicaciones de la colonoscopia se incluyen perforaciones, hemorragias, depresión respiratoria debido a la sedación, arritmia durante el procedimiento, dolor abdominal pasajero e infecciones nosocomiales. Datos procedentes de diversos estudios en marcha, indican que aproximadamente uno de cada 1.000 pacientes sufre perforación, 3 de cada 1.000 una hemorragia importante y de 1 a 3 por cada 10.000 mueren como consecuencia del procedimiento. La tasa de complicaciones puede ser más elevada si se realiza la polipectomía. También cerca de 5 por cada 1.000 pacientes experimentan depresión respiratoria clínicamente significativa (42).

Evaluación diagnóstica

No se aplica ninguna evaluación diagnóstica, ya que la colonoscopia por sí misma es tomada como el tratamiento de referencia o patrón oro.

En resumen, hasta la fecha, no existen ensayos controlados aleatorios que evalúen la eficacia del cribado por colonoscopia en la reducción de la mortalidad por CCR en personas asintomáticas. La colonoscopia fue una parte integral de los ensayos de cribado por SOH que demostraron una significativa reducción de la mortalidad en los pacientes cribados.

2.7. TÉCNICAS EN DESARROLLO

En la actualidad están en desarrollo distintas técnicas no invasivas para la detección precoz del cáncer CCR, entre éstas el análisis de DNA fecal es una de las más prometedoras por su elevada sensibilidad y especificidad para la detección de adenomas. Por otra parte no es necesario modificar los hábitos alimentarios para la realización del test lo que podría aumentar la participación de los programas de cribado. Sin embargo, hasta la fecha todavía no existen ensayos clínicos ni estudios que avalen estas nuevas tecnologías.

2.7.1. Técnicas de Biología Molecular

A diferencia de los marcadores sanguíneos, los marcadores exfoliados surgen de las neoplasias *per se* y son liberados de una manera continua (no de forma intermitente como en la sangre) lo que incrementa tanto la sensibilidad como la especificidad. Las neoplasias exfolian gran cantidad de *colonocitos* viables. Teóricamente algún colonocito que pudiera reflejar la existencia de una línea displásica, sería un candidato para actuar como marcador. Sin embargo, los factores citolíticos en las heces podría comprometer la estabilidad de los colonocitos liberados (43) y la recuperación de colonocitos fecales de los cánceres proximales podría ser poco fiable.

Las alteraciones del DNA específicas de neoplasias han sido bien caracterizadas y representan un marcador muy interesante (44, 45). El DNA parece ser estable en las heces y las técnicas de amplificación permiten la detección de cantidades mínimas para ser analizadas. Varias investigaciones han recuperado DNA mutado en heces de pacientes con cáncer o grandes adenomas (46, 47).

Detección de mutaciones en gen *K-ras*. Se utiliza este gen debido al bajo número de sitios mutados. Sin embargo las neoplasias colorrectales son genéticamente heterogéneas (44, 45), no habiéndose identificado una única mutación que se exprese en todas ellas, por ejemplo, el *K-ras* mutante es expresado por menos de la mitad (46-48). No todas las alteraciones del DNA son específicas de neoplasias y estos estudios preliminares no evaluaron críticamente la especificidad de los marcadores basados en el DNA fecal. Las mutaciones de *K-ras* pueden surgir de fuentes no neoplásicas, como hiperplasias pancreáticas (49) o incluso de mucosa aparentemente normal (50).

Detección de mutaciones *APC* en DNA fecal. Los marcadores diagnósticos más prometedores se basan en mutaciones en oncogenes y genes tumor-supresores (51). Debido a que estas mutaciones

son directamente responsables del crecimiento neoplásico, presentan claras ventajas sobre marcadores indirectos como la sangre oculta en heces. Algunos estudios intentan desarrollar tests basados en un único gen que facilitara la detección de tumores colorrectales en estadios tempranos de la enfermedad. El gen óptimo para estos estudios es el gen de la poliposis adenomatosa colónica (*APC*) (52), ya que las mutaciones en este gen generalmente inician la neoplasias colorrectales (53). Giovanni Traverso y cols., (2002)(54), realizaron un estudio utilizando una técnica novedosa a la que han denominado *Digital Protein Truncation*, que les permite dividir el DNA extraído en porciones separadas más pequeñas, lo cual hace que resalten las copias mutadas. Los autores concluyen que es posible detectar mutaciones APC en el DNA fecal de pacientes con tumores colorrectales en potencia. No obstante enfatizan en que el estudio no demuestra que este tipo de test sea clínicamente útil como test de cribado. Entre otras técnicas en experimentación, estos autores también han iniciado otros métodos en los que se utiliza la detección de mutaciones microsatélite en el DNA fecal.

Detección de múltiples mutaciones del DNA (DNA multi-target). Recientemente se ha descrito la viabilidad del ensayo basado en el DNA multitarget (55). Los puntos diana fueron mutaciones en algunos de los 15 puntos mutacionales en los genes *K-ras*, *APC* y *p53*, mutaciones en *Bat-26*, un marcador de una inestabilidad microsatélite y el DNA largo o de elevado peso molecular (56-58). Aunque el test de DNA multitarget parece ser una técnica prometedora para el cribado por sus características no invasivas y por ser una alternativa a los actuales tests, se necesitan llevar a cabo grandes estudios clínicos para corroborar estos datos iniciales.

Detección de la proteína 2 minicromosoma de mantenimiento (MCM2). Resultados preliminares han mostrado resultados prometedores de un nuevo test para detectar el cáncer colorrectal. En un pequeño grupo de pacientes el test detectó 37 de 40 casos de cáncer, incluyendo 9 casos de carcinoma en estado muy inicial y curable, no dando lugar a falsos positivos. Este test se basa en la detección de una proteína denominada proteína 2 minicromosoma de mantenimiento (MCM2) que ayuda a las células a replicar su ADN. Las células del colon no contienen nunca esta proteína. Sin embargo, la proteína sí se encuentra en la superficie de las células cancerígenas. Los autores concluyen que esta nueva prueba parece ser muy discriminatoria entre los pacientes sanos y los que tienen cáncer, pero insisten en que es pronto para afirmar que el test MCM2 podría ser utilizado en el cribado de la población general (59).

2.7.2. Detección de calprotectina

La calprotectina es una proteína leucocitaria que predice el grado de inflamación colorrectal. Esta proteína es elevada en pacientes con CCR por lo que se ha propuesto que la concentración de calprotectina en heces podría ser un marcador de neoplasias e inflamación del colon, pero la variabilidad intraindividual que se produce entre los distintos días y el hecho de que no sea un marcador específico para patologías colorrectales, hace que se tomen precauciones a la hora de aceptarlo como marcador fiable, necesitándose que se lleven a cabo más estudios al respecto (60, 61).

2.7.3. Colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual es un nuevo método de visualizar el colon mediante el uso de una tomografía computarizada (TC) combinada con sofisticados programas informáticos. Al igual que en la colonoscopia convencional, se requiere que los pacientes se sometan a una preparación del

intestino antes de llevarla a cabo, así como la insuflación de aire para realizar la exploración. Sin embargo no necesita la sedación del paciente ni presenta el riesgo de perforación como ocurre con la colonoscopia convencional. Los datos aportados por estudios que han utilizado esta técnica parecen coincidir en que puede ser una prometedora prueba para la evaluación de cáncer colorrectal ya que presenta una eficacia similar a la de la colonoscopia convencional para pólipos mayores de 6 mm (62), así como una excelente sensibilidad y especificidad para la detección de neoplasias mayores de 10 mm (63). Sin embargo la validez de esta técnica como test de cribado necesita ser confirmada mediante la realización de estudios bien diseñados antes de que pueda ser recomendada.

2.8. EXPERIENCIAS PREVIAS DE CRIBADOS POBLACIONALES EN ESPAÑA

2.8.1. Estudio de Albacete

El objetivo de este estudio fue determinar la viabilidad y la utilidad del cribado por el test de sangre oculta en heces (Hemoccult II®) como método de diagnóstico temprano en un área de salud bien controlada.

Entre 1994 y 1996 se enviaron cartas personalizadas a todas las personas del área de salud Casas Ibáñez (Albacete) con edades comprendidas entre los 50-75 años de edad (4.986 personas). La tasa de participación fue del 56,25%, realizándose 157 colonoscopias, en las que se encontraron 39 pólipos neoplásicos y nueve cánceres (siete de ellos en estadio A y los otros dos en estadios C-D). La sensibilidad fue del 97%, la especificidad del 96%, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 30,37%, el porcentaje de positivos del 6,08% y el valor predictivo para cáncer y adenoma, del 5,38% y 23,35%, respectivamente.

Los autores llegaron a la conclusión de que el cribado mediante SOH en el contexto de Albacete tuvo una gran capacidad de reclutamiento con un VPP para carcinoma colorrectal ligeramente más elevado que los valores obtenidos en otros países de condiciones socio-económicas similares, encontrando además una mejora en el estadio diagnosticado del carcinoma colorrectal en el momento de la extirpación (64).

2.8.2. Estudio de Canarias

- Mediante el test de SOH

Entre los años 1990 y 1995, Maldonado y cols., (65) desarrollaron una campaña de diagnóstico precoz de CCR en virtud de un acuerdo entre la Universidad de la Laguna y la Consejería de Sanidad. Se utilizó el test de SOH bienalmente entre la población del Área Norte que acudía a los Centros de Salud, que era asintomática en cuanto a patología intestinal y mayor de 50 años.

Obtuvieron una participación del 30% en los 5.000 ciudadanos invitados al cribado, estudiando 1.730 sujetos con 3,7% de positivos y practicándose 57 colonoscopias, encontrando 11 cánceres y 13 pólipos mayores de 1 cm.

En resumen, los autores consideran que la efectividad de esta técnica de cribado es dudosa en el contexto del área de estudio.

- **Mediante sigmoidoscopia**

Además estos autores (66) realizaron un estudio descriptivo transversal en el que la población diana fueron todos los individuos asintomáticos con edades comprendidas entre los 60 y 65 años adscritos al Centro de Salud de Tacoronte-El Sauzal (n=843). Después de tres invitaciones mediante envío postal y de la invitación oportunística realizada en la propia consulta, la participación fue de un 30,6% de toda la población incluida en el estudio. De éstos, finalmente acudieron a la realización de la fibrosigmoidoscopia un 13,5% (114 individuos) de la población total en estudio.

En el transcurso de la fibrosigmoidoscopia encontraron 23 casos de pólipos (20,2%) y tres cánceres (2,6%). No se presentó ninguna complicación como consecuencia de la intervención. En la valoración del grado de satisfacción que realizaron tras la exploración resultó que fue bien tolerada por los pacientes en un 70%, aceptable en el 28% y mal tolerada en el 2%. Los autores concluyen que merece la pena promover esta técnica fomentando la participación a través de los médicos generales.

- **Comparación de sigmoidoscopia con colonoscopia**

Los mismos autores realizaron un estudio prospectivo y aleatorio donde compararon sigmoidoscopia con colonoscopia. A todos los individuos con adenomas detectados por sigmoidoscopia se les realizó colonoscopia total, no encontrándose lesiones proximales en estos individuos. Los adenomas encontrados se correspondieron con un 12,7% de los casos estudiados. Los datos de este estudio indican que la localización distal de los pólipos y del cáncer de colon es mucho más frecuente que la proximal y los tres adenomas localizados próximos al ángulo esplénico no tenían características displásicas significativas.

En cuanto a la aceptación, encontraron que la colonoscopia con sedación era mejor aceptada que la sigmoidoscopia, sin diferencias significativas. Los autores concluyen que teniendo en cuenta los elementos planteados, la literatura revisada y los resultados obtenidos, puede ser posible la realización de la sigmoidoscopia como método inicial de pesquisa, y en caso de aparecer lesiones significativas realizar una colonoscopia total. (Fuente: <http://www.aecirujanos.es>)

2.8.3. Estudios de Cataluña

En la actualidad está en marcha un programa piloto de detección precoz de CCR en el Ayuntamiento de Hospitalet de Llobregat (67) y está dirigido a personas de entre 50-69 años de edad (64.044 personas). El cribado consiste en la realización bienal de un test de detección de sangre oculta en heces. La prueba diagnóstica utilizada es la colonoscopia con sedación. En mayo de 2001 la participación fue del 20%, siendo un 2,3% de las muestras no valorables. Se contabilizaron tres rechazos a la realización de la colonoscopia y dentro de las complicaciones de la misma se detectaron un sangrado durante una polipectomía y una intervención quirúrgica urgente .

En cuanto a la aceptabilidad se observó una baja participación, una buena aceptación de los profesionales de Atención Primaria y un bajo rechazo a la colonoscopia diagnóstica. En cuanto a la

factibilidad se observó una buena coordinación con Atención Primaria y un porcentaje elevado de muestras valorables.

En el hospital del Mar-IMAS, se realizó un programa de detección precoz del CCR basado en la detección de sangre oculta en heces por medio de un test inmunológico. Se seleccionó una población de 2.025 individuos de edades comprendidas entre 50-74 años, asintomáticos y sin antecedentes de CCR. La participación global fue del 46,6%, el número de personas cribadas fue de 945 con un porcentaje de positivos del 11,75% (111 individuos). La participación de la población estudiada utilizando la invitación por correo normal fue del 36,5%, mientras que la aplicación de un sistema de contacto directo a través de un profesional no sanitario aumentó la participación hasta un 57,7%. No se observaron diferencias en la participación en función de la edad o el sexo. Se observó una mayor participación en las personas invitadas que compartían domicilio con otro invitado. Si el test era positivo se realizaba como prueba diagnóstica la fibrocolonoscopia total, la cual se llevó a cabo en el 79,3% de los positivos, encontrándose 7 adenocarcinomas (7,4/1.000), de los que el 6,3/1.000 estaban en estadios precoces, 33 eran adenomas (3,5%) y un 3,3% eran lesiones benignas. Según los resultados de este estudio sería aconsejable utilizar una estrategia o método de invitación efectivo para alcanzar una participación que asegure un mínimo del 50%, cifra difícil de alcanzar por la vía estándar de correo (68).

2.8.4. Estudio de Navarra

Este estudio se realizó en el Centro de Atención Primaria de Chantrea (Pamplona-Navarra), que atiende una zona básica de 22.541 habitantes, iniciándose en septiembre de 1988 y con una duración aproximada de un año. Se ofreció aleatoriamente la prueba del guayaco (sin rehidratar y con restricción de dieta) a 1.605 personas que asistían a la consulta de medicina general, con una edad comprendida entre los 40 y 75 años. De estos individuos aceptaron 1.491 (663 varones y 828 mujeres) de los que concluyeron el estudio 1.166, que constituyen el 72% de las personas a las que se les ofreció el estudio. El 5% de los tests resultaron positivos (60) realizándose, como prueba diagnóstica, la colonoscopia en 52 de ellos.

En este estudio se detectaron cinco pacientes con carcinomas (uno *in situ*, dos en estadio A, uno en estadio B y otro en estadio D, según la clasificación de Dukes). Cinco pacientes tenían uno o más pólipos neoplásicos con displasia y 10 pacientes con uno o más pólipos neoplásicos sin displasia.

Se consiguió una elevada participación (72%) que podría ser debida a la captación de la población que se realizó en dos fases, la primera haciendo un ofrecimiento individual y personalizado de la prueba en la consulta por el propio médico de familia con posterior ampliación de la información en reuniones de grupo, y una segunda fase en la que se empleó el teléfono como recordatorio a aquellos pacientes que se retrasaban en la conclusión del estudio (69).

Otros estudios

Un diseño similar al estudio de Navarra fue el ensayo de García y cols., 1993 (70), sobre una población de 1.750 sujetos en Guadalajara, se obtuvo un 5,1% de tests positivos, todos ellos por adenomas colorrectales, no diagnosticándose ningún CCR. Es de destacar en este ensayo la baja participación, que se situó en el 29%. Esta misma causa, participación de tan solo el 12%, también obligó a Herrerías y cols., (71) a detener en 1996 el estudio comenzado en Constantina (Sevilla) en 7.445 sujetos.

3. OBJETIVOS

Objetivos primarios

Evaluar la eficacia/efectividad del cribado de cáncer colorrectal mediante el análisis de sangre oculta en heces y/o rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia en personas asintomáticas.

Objetivos secundarios

Estudio de la sensibilidad y especificidad de estas técnicas y los porcentajes de reducción de mortalidad por CCR.

Coste-efectividad de los programas de cribado.

Análisis de situación en nuestro contexto sanitario.

4. METODOLOGÍA

4.1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica

Se ha efectuado una revisión de la literatura científica en dos fases:

- 1) Para el test de sangre oculta en heces, se realizó una búsqueda de la literatura científica existente desde **1966** hasta febrero de **2002**, en la base de datos bibliográfica **MEDLINE y PREMEDLINE**; y de **1980** a febrero de **2002**, en la base de datos **EMBASE**.
- 2) Para la prueba de sigmoidoscopia y colonoscopia, se realizó una búsqueda de la literatura científica existente desde **1966** hasta junio de **2002**, en la base de datos bibliográfica **MEDLINE y PREMEDLINE**; y de **1980** a junio de **2002**, en la base de datos **EMBASE**.

Se establecieron restricciones por idioma: inglés, español, francés, portugués, e italiano. Las estrategias de la búsqueda bibliográfica utilizada figuran en el anexo I.

Las palabras clave utilizadas para la revisión de la literatura científica de la prueba diagnóstica de **sangre oculta en heces** (no se realizaron restricciones del tipo de técnica empleada en la detección de sangre oculta en heces) fue la siguiente:

Colonic neoplasm
Rectal neoplasm
Colorectal neoplasm
Screening
Faecal occult blood
Rehydrated hemocult
Unhydrated hemocult
Hemocult II
Hemocult Sensa

Las palabras clave utilizadas para la revisión de la literatura científica de la prueba diagnóstica de **sigmoidoscopia y colonoscopia** fue la siguiente:

Colonic neoplasm
Rectal neoplasm
Colorectal neoplasm
Screening
Colorectal cancer
Colonoscopy and/or sigmoidoscopy
Not faecal occult blood

Además se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de HTA (Health Technology Assessment), HEALTHSTAR, CANCERLIT, CORE BIOMEDICAL, COCHRANE DATA BASE, CINAHL, BEST EVIDENCE y TESEO.

4.2. Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó mediante los siguientes criterios:

En cuanto al diseño

Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios descriptivos y artículos de consenso referentes al cribado de cáncer colorrectal.

Criterios de exclusión: estudios de casos y controles, revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales y comentarios.

En cuanto a la población de estudio

Se excluyeron individuos pertenecientes a cualquier grupo de riesgo de CCR.

VARIABLES DE RESULTADO

Porcentaje de reducción en el cáncer colorrectal, supervivencia, sensibilidad del test, porcentaje de participación, etc.

4.3. Calidad de los estudios

La calidad de los trabajos se valoró según el diseño de los estudios, estableciéndose una jerarquía de evidencia científica de mayor a menor importancia, siguiendo la clasificación de Jovell y Navarro-Rubio. (ANEXO II)

Los resultados más relevantes de cada artículo son seleccionados y recogidos en tablas (ver anexo III) que resumen de forma esquemática toda la información aportada por los mismos, incluyéndose además el nivel de evidencia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

5.1. ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL MÉTODO DE SANGRE OCULTA EN HECES

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se localizaron 547 artículos, de los cuales, únicamente los incluidos en el presente informe cumplieron los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

Debido al gran volumen y heterogeneidad de ensayos y estudios que abordan los distintos métodos para el cribado de CCR, para la realización de este informe se han subdividido en diferentes apartados los diferentes métodos de cribado con sus resultados y a continuación sus respectivas discusiones, a fin de facilitar la lectura del mismo.

5.1.1. RESULTADOS

- Revisiones sistemáticas existentes

De las revisiones sistemáticas encontradas en la búsqueda bibliográfica cabe destacar la realizada por Towler y cols. en 1998 (72) (nivel de evidencia científica: I, según la clasificación de Jovell y Navarro-Rubio). En la que se reflejan los resultados de los principales ensayos realizados que utilizan el test de sangre oculta en heces hasta esa fecha. Estos autores identificaron cuatro ensayos aleatorios: Mandel y cols., (1993)(73); Hardcastle y cols., (1996)(74); Kronborg y cols., (1996)(75) y Kewenter y cols., (1994)(76) y dos ensayos no aleatorios: Winawer y cols., (1993)(77) y Faive y cols., (1991)(78). En estos ensayos se evalúa la efectividad del cribado con el test de sangre oculta en heces, Hemoccult y en total incluyeron aproximadamente 330.000 individuos procedentes de Dinamarca, Inglaterra, Suecia y Estados Unidos.

Según Towler y cols., (72) la calidad del diseño de los ensayos aleatorios fue en general elevada y el resultado del grupo cribado en la distribución de los estadios del cáncer encontrado fue más favorable que en el grupo control. El resultado del meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios de los cuatro ensayos aleatorios mostró una reducción en la mortalidad por CCR del 16% en aquellos individuos que fueron cribados, con un riesgo relativo de 0,84 (IC 95% 0,77-0,93). Con un modelo de efectos fijos el riesgo relativo no varía pero el intervalo de confianza disminuye un 0,01. Cuando ajustaron el riesgo relativo por la asistencia al cribado en estudios individuales la reducción relativa global de la mortalidad fue del 23%, con un riesgo relativo del 0,77 (IC 95% 0,57-0,89), para aquellos individuos cribados. El meta-análisis muestra mayor variabilidad en el riesgo atribuible que en el riesgo relativo y dado que el riesgo relativo fue relativamente constante, la variabilidad en el riesgo atribuible es un reflejo de la variación en el riesgo basal de muerte por cáncer colorrectal en las poblaciones de estudio, con un rango desde 40 muertes por 10.000 en el estudio de Göteborg, a 80 muertes por 10.000 en el estudio de Funen. En general, si a 10.000 personas se les ofreciera realizar el cribado, podrían prevenirse 8,5 muertes en 10 años (IC 95%, 3,6-13,5), es decir, el número necesario de individuos cribados para prevenir una muerte por CCR en 10 años sería de

1.173 (741 a 2.807) con cualquiera de los dos modelos, de efecto fijos o aleatorios. El número de colonoscopias o sigmoidoscopias realizadas en el grupo de cribado para obtener esta reducción en la mortalidad estaría en el rango de 20 a 800 por vida prolongada, de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos. Si se consideran los perjuicios del cribado, los resultados del ensayo de Minnesota indican que el programa de cribado bienal resultaría en 2.800 participantes con al menos una colonoscopia realizada, con 3,4 complicaciones (perforación y hemorragia) asociadas a estas colonoscopias. Sin embargo, los resultados del ensayo de Göteborg indican que alrededor de 600 participantes necesitarían al menos una sigmoidoscopia y enema baritado de doble contraste, resultando en 1,8 perforaciones o hemorragias. La tasa de colonoscopias fue más baja en aquellos ensayos en los que los tests no fueron rehidratados, sin embargo los datos referentes a las complicaciones surgidas durante el curso de las pruebas diagnósticas no fueron facilitados por dichos ensayos. Finalmente, Towler y cols., (72) concluyen que la reducción estimada de la mortalidad asociada al cribado para cáncer colorrectal con Hemocult está hasta la fecha bien cuantificada y los intervalos de confianza son lo suficientemente estrechos para permitir la conclusión de que el cribado probablemente tenga un beneficio neto para algunos grupos de la población. Sin embargo, todavía existen ciertos aspectos que no están del todo claros. Los ensayos no aportan información suficiente que haga referencia a los daños tanto físicos como psíquicos consecuencia del cribado. ¿Cuál es la opinión y aceptación de la población con respecto al cribado?, ¿Cuál es la mejor forma de informar a la población de riesgo elevado acerca de los pros y los contras del cribado y deberían esas personas participar en el cribado?. ¿Puede conseguirse la calidad y seguimiento requerida por el cribado fuera de los ensayos?, y ¿estaría bien utilizado el gasto procedente de las fuentes de los centros sanitarios para la constitución de un programa de cribado, es decir, estaría contemplado dentro de las prioridades locales?. Todas estas cuestiones requieren una mayor evaluación por los investigadores para los diferentes sistemas sanitarios. Por tanto, aunque los beneficios del cribado parecen superar a los perjuicios en las poblaciones con riesgo elevado de CCR, se necesita más información acerca de los efectos dañinos del cribado, de la respuesta de la comunidad al mismo y del coste del cribado para los diferentes sistemas de salud antes de generalizar que el cribado puede ser recomendado (72).

Además de la revisión de Towler y cols., se encontraron otras revisiones sistemáticas que además del test de SOH incluyen la sigmoidoscopia y colonoscopia. Entre estas, la revisión de McLeod y cols., (2001)(79) es la más reciente y en el apartado que aborda el test de SOH hace referencia a los mismos cuatro ensayos aleatorios controlados que Towler y cols., (72) además de incluir los datos del meta-análisis que éste hace en su revisión, no aportando datos nuevos.

- **Ensayos clínicos aleatorios y controlados**

En la búsqueda bibliográfica realizada se identificaron cuatro ensayos aleatorios y controlados, uno llevado a cabo en EE.UU y tres en Europa, concretamente, en Funen (Dinamarca), Nottingham (Reino Unido) y Göteborg (Suecia). Estos estudios son de gran peso, presentando los resultados de largos periodos de seguimiento e investigación en diversas publicaciones en las que fueron aportando los diferentes datos referentes al ensayo. Sin embargo, cabe resaltar que en las publicaciones secuenciales en el tiempo, los objetivos varían de una publicación a otra y de esta manera, la forma de presentar los datos. Es por ello, que, para homogeneizar los resultados aportados, hemos utilizado las publicaciones que hacen referencia al ensayo principal, actualizando los datos en el caso de que existan publicaciones posteriores. Asimismo se han incluido datos de interés o complementarios recogidos de diferentes publicaciones.

Los tres ensayos europeos englobaron individuos procedentes de la población general, que fueron invitados al cribado por diferentes medios. Sin embargo, en el ensayo de Minnesota (EE.UU), los participantes fueron voluntarios, es decir, individuos que accedieron de forma libre a realizar el cribado. La edad de los individuos varió dependiendo del ensayo, empezando como mínimo, a los 45 años de edad. La aleatorización se realizó de forma adecuada en los cuatro ensayos y los participantes realizaron una restricción en la dieta y de ciertos medicamentos durante el periodo de toma de muestras, para de esta manera, reducir la posibilidad de falsos positivos. Sin embargo, las características de esta restricción fue diferente según el ensayo.

En todos los ensayos el test utilizado fue el Hemocult®, y en la mayoría, las muestras del test no fueron rehidratadas, lo que resultó en una baja tasa de positividad (0,8-3,8%) y en un valor predictivo positivo (VPP) más alto para cáncer colorrectal (5,6-17%) comparado con los test rehidratados en los que el porcentaje de positivos fue del 5,6-14,3% y del VPP de 2,2%.

Aquellos individuos que tuvieron un test positivo fueron sometidos a una prueba complementaria adicional, principalmente colonoscopia, aunque en algunos casos se realizó sigmoidoscopia o enema baritado de doble contraste. En el ensayo de Minnesota, el 38% de los pacientes cribados anualmente y el 28% de los cribados bienalmente se sometió al menos a una colonoscopia, mientras que en el de Nottingham y en el de Funen sólo el 2-3% del grupo cribado se sometió a una colonoscopia, y en el ensayo de Göteborg, un 6%.

En las tablas 1 y 2 (anexo III) se resumen las principales características y resultados de los ensayos que se desarrollan a continuación de forma detallada:

- **Ensayo de Minnesota (Mandel y cols., 1993)(73).**

En este ensayo participaron 46.551 individuos que se diferencian de otros ensayos realizados, por su carácter de voluntarios. La edad de los participantes fue de 50-80 años y fueron reclutados en los periodos de 1975 a 1982 y de 1986 a 1992. Los individuos fueron aleatorizados correctamente y los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo. No se admitieron individuos con historia de cáncer colorrectal, poliposis familiar, colitis ulcerosa crónica, que tuvieran que guardar cama o con algún tipo de minusvalía. La valoración del motivo de la muerte se realizó en todos los participantes que fallecieron durante el estudio, a través de un comité de expertos y de manera ciega.

Los participantes en este ensayo fueron aleatorizados, distribuyéndose en tres grupos de estudio: grupo de cribado anual, compuesto por 15.570 sujetos, grupo de cribado bienal, con 15.587 y grupo control (al que no se realizó el cribado), con 15.394 participantes, no observándose diferencias significativas en la edad, sexo o lugar de residencia. Una vez aleatorizados, los pacientes recibieron el test Hemocult®, consistente en un total de seis papeles impregnados con guayaco, para la toma de dos muestras de heces de tres defecaciones consecutivas. Durante los días previos y durante la toma de muestras, se impuso una restricción de dieta. Debido al retraso existente entre la toma de muestras y su análisis, se produce un secado de las mismas que podría resultar en un descenso de la sensibilidad del test. Es por ello que en este ensayo se optó por la rehidratación de los tests, llevándose a cabo en el 82,5% de los mismos. El grupo con cribado anual completó el 75,2% de los tests ofertados, mientras que el grupo cribado bienalmente los completó en un 78,4%. Sólo el 46,2% del grupo cribado anualmente y el 59,7% del grupo cribado bienalmente, completaron el 100% de los tests durante todo el periodo de cribado. Como prueba diagnóstica se utilizó la colonoscopia o el enema baritado de doble contraste combinado con la sigmoidoscopia flexible.

Durante los primeros 13 años de investigación, los autores encontraron, entre los 46.551 participantes, 1.002 casos de cáncer colorrectal y 320 muertes por esta causa. Aunque la incidencia acumulada fue virtualmente idéntica en los tres grupos, la tasa de la mortalidad acumulada para el cáncer colorrectal fue más baja en el grupo cribado anualmente (5,88 por 1.000) que para el grupo cribado bienalmente (8,33 por 1.000) o el grupo control (8,83 por 1.000). La odds ratio o razón de tasa de mortalidad (definida como la tasa de mortalidad de cada grupo de cribado dividido por la tasa de mortalidad en el grupo control) fue de 0,67 en el grupo cribado anualmente (0,50-0,87, con un intervalo de confianza del 95%) y de 0,94 (0,68-1,31, con un intervalo de confianza del 95%) en el grupo cribado bienalmente. Por último, la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal fue del 33% para el cribado anual, mientras que fue sólo del 6% para el cribado realizado bienalmente. Sin embargo, en una posterior publicación de Mandel y cols., en 1999 (80) en la que evaluaban la eficacia del cribado bienal, encontraron una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal del 21%. Es decir, pasaron de obtener una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal del 6% al 21% tras 18 años de seguimiento, sin aportar unas razones realmente convincentes. Tras estos 18 años de seguimiento, los autores observaron también que en los grupos cribados se encontraron menos cánceres en el estadio D (según la clasificación de Dukes), observándose una reducción del 47% y 32% para el grupo de cribado anual y bienal, respectivamente. Este patrón también se observó en los primeros 13 años de investigación, con un 48% y un 37% de reducción en este estadio en los grupos cribados, con respecto al control. La tasa de incidencia de cáncer colorrectal de estadios A y D de Dukes fue diferente en el grupo cribado con respecto al control, coherente con la detección temprana de cáncer colorrectal mediante el cribado. Así, se observó el doble de cánceres en el estadio D de Dukes en el grupo control respecto al grupo cribado anualmente (65 vs 33 respectivamente). El porcentaje de supervivencia a los 5 años fue sólo del 2,4% para aquellos pacientes con cáncer en estadio D, mientras que para los cánceres tempranos, la supervivencia estaba en el rango del 94,3% para el estadio A y del 56,6% para el estadio C según la clasificación de Dukes. Los resultados de la supervivencia acumulada desde el tiempo del diagnóstico de cáncer colorrectal fueron coherentes con la consideración de que la detección temprana mediante el cribado mejora la supervivencia y reduce la mortalidad por cáncer colorrectal. Los pacientes a los que se detectó la enfermedad mediante cribado, tuvieron una tasa de supervivencia a los 13 años más elevada que aquellos a los que no se detectó la enfermedad en ambos grupos de cribado. Por otra parte, la tasa de supervivencia a los 13 años en el grupo control fue similar (59%) a la de los pacientes con cáncer no detectado por el cribado en cada grupo de estudio (58%).

Una notable característica de este estudio fue el efecto de la rehidratación de las muestras sobre los resultados del test. Así, y como consecuencia de la rehidratación, la tasa de resultados positivos se incrementó más de cuatro veces, pasando de 2,4 a 9,8%. Además, se observó un marcado incremento de los positivos con la edad, particularmente para los test rehidratados. De esta manera, la tasa de positividad para estas muestras se incrementó del 8% (50-59 años) al 16% en individuos de 80 años o mayores. Esta tendencia relacionada con la edad estuvo menos marcada en las muestras que no fueron rehidratadas, observándose una tasa de positivos del 1,8% para participantes con edades comprendidas entre 50-59 años y del 2,4% para aquellos con 80 años o más. Con respecto a la sensibilidad del test, la rehidratación hizo incrementar la de un 80,8% a un 92,2%, acompañándose de una reducción de la especificidad que pasó de un 97,7% a un 90,4%. La misma tendencia fue observada para el valor predictivo positivo que pasó de un 5,6 a un 2,2%.

Mandel y cols. publicaron un nuevo trabajo relativo al ensayo clínico original en el año 2000 (81), con una población de estudio acumulada de aproximadamente 235.000 personas para cada grupo de estudio, detectándose 1.359 casos nuevos de cáncer colorrectal, 417 en el grupo cribado anualmente, 435 en el cribado bienalmente y 507 en el grupo control. La razón de tasas de

incidencia acumulada fue 0,80 (IC 95% 0,70-0,90; $P < 0,001$) para el grupo cribado anual y de 0,83 (IC 95% 0,73-0,94; $p = 0,002$) para el grupo cribado bianualmente. Tanto para el grupo cribado anualmente como bianualmente se encontró una estrecha relación entre el número de muestras positivas y el porcentaje de individuos con cáncer colorrectal. Para el grupo cribado anualmente el VPP varió de 0,87% para una muestra positiva a 4,53% para seis muestras positivas. Para el grupo cribado bianualmente el VPP varió de 1,12% para una muestra positiva a 6,13% para seis muestras positivas.

- **Ensayo de Göteborg (Kewenter y cols, 1994)(76)**

En este ensayo clínico participaron 68.308 habitantes de Göteborg (Suecia) nacidos entre los años 1918 y 1931, aleatorizándose la mitad en el grupo de cribado y la otra mitad en el grupo control. Todos los individuos en el tramo de edad comprendido entre los 60-64 años fueron incluidos en tres cohortes diferentes. Los autores realizaron dos cribados con una media de 20 meses entre la primera invitación y la segunda, durando el estudio nueve años.

En este ensayo el test de sangre oculta (Hemoccult®) se realizó mayoritariamente de forma rehidratada, con restricción de dieta para la toma de muestras y realizándose, al igual que en los otros ensayos, dos tests en tres defecaciones consecutivas. El número de tests positivos se incrementó sucesivamente en las distintas cohortes, por lo que en las dos últimas se realizó un segundo test a aquellos individuos que dieron positivo y sólo a aquellos que volvieron a dar positivo en el segundo test se les realizó una prueba diagnóstica que incluyó proctoscopia, rectosigmoidoscopia (60 cm) y enema baritado de doble contraste.

En el cribado inicial participaron 21.347 individuos y en el segundo cribado lo hicieron 19.991 de los cuales 1.802 individuos sólo participaron en éste, por lo que para ellos, éste sería su cribado inicial. En el primer cribado 942 personas tuvieron un test positivo y 1.019 en el segundo. En total fueron diagnosticados 249 carcinomas en el grupo cribado y 235 en el grupo control desde el comienzo del primer cribado hasta el final del periodo de seguimiento.

En cuanto al estadiaje de los tumores según la clasificación de Dukes, los detectados en el grupo cribado fueron de estadio más temprano que los del grupo control. Por consiguiente se diagnosticaron más carcinomas en estadio A en el grupo cribado que en el grupo control durante el periodo de investigación ($p < 0,03$). También se diagnosticaron menos cánceres en el estadio D ($p < 0,04$) en el grupo cribado con respecto al grupo control. Con respecto a la detección de adenomas, se diagnosticaron 563 en 419 individuos del grupo de cribado, mientras que en el grupo control se diagnosticaron sólo 64 adenomas en 51 individuos. Los carcinomas denominados "intervalo" son definidos como aquellos presentes en el intervalo entre un test negativo y el retest (es decir, aquellos cánceres diagnosticados entre dos cribados). Según los autores se perdieron 13 cánceres por el test de Hemoccult, y 59 fueron detectados por el test rehidratado dando una sensibilidad del 82%.

- **Ensayo de Nottingham (Hardcastle y cols., 1996)(74)**

De las 152.850 personas que reclutaron y aleatorizaron inicialmente para este ensayo, después de las exclusiones (por migración o porque no se localizaron por el Censo) quedaron 150.251 que participaron finalmente en el ensayo. Los individuos fueron aleatorizados de forma adecuada y los

grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo, siendo la muestra representativa de la población general. El tiempo medio de investigación llevado a cabo fue de 7,8 años (4,5-14,5) y no se admitieron personas con una enfermedad grave o con diagnóstico de CCR en los cinco años previos al estudio. El test consistió en la toma de seis muestras, dos de cada tres defecaciones consecutivas, sin rehidratación e inicialmente no se impuso una restricción de dieta y solo se tomó esta medida a la hora de repetir los tests que dieron positivo. El cribado se realizó bienalmente.

Durante el estudio, a los individuos del grupo de cribado se les ofreció el test de sangre oculta en heces entre tres y seis veces, de acuerdo con la fecha de entrada en el estudio. El 38,2% (28.720 individuos) de los participantes del grupo cribado completaron todos los tests ofertados, 16.118 individuos (21,4%) completaron al menos un test y 30.415 (40,4%) no completó ni un solo test. Los autores decidieron incluir a las personas que no quisieron responder al test en sus análisis, para asegurar la comparación con el grupo control. En el grupo cribado, la aceptación del test varió de 29 al 74%, lo que está dentro del rango general de cribado. La participación mejoró del 36,9% durante la fase piloto a un 57% durante el estudio principal. El 2,1% (960 individuos) de los pacientes precisaron de la realización de pruebas complementarias confirmatorias después de dar positivo en el test de SOH en el primer cribado. Después del recribado, el porcentaje de positivos fue del 1,2% (1.090 pacientes). El VPP para cáncer fue del 9,9% en el primer cribado y del 11,9% en el retest.

Durante el estudio se detectaron 236 casos de cánceres colorrectales en el grupo cribado (de los que 174 (74%) estaban en el recto o en el colon sigmoide), presentándose además 249 cánceres de intervalo y 400 que fueron diagnosticados entre los pacientes que no respondieron al test, haciendo un total de 893 tumores (de los que 8 fueron adenomas evolucionados). En el grupo control se detectaron 856 cánceres. La proporción de tumores en el estadio A según la clasificación de Dukes fue significativamente más elevada en el grupo cribado que en el control (20 vs 52%, $p < 0,01$), mientras que la incidencia de CCR avanzados (C y D) fue significativamente más baja en los individuos que aceptaron el cribado en la primera invitación (ratio=0,91, [IC 95% 0,8-1,04]) que en aquellos que la rehusaron (ratio=0,76, [0,63-0,93]). En resumen, los autores encontraron que la incidencia de CCR fue más alta en el grupo cribado que en el control (1,49 vs 1,44 por 1.000 personas-año).

La tasa de detección para adenomas y cáncer fue más elevada en individuos con edades comprendidas entre 65 años o mayores en el momento de entrar en el estudio que en los participantes más jóvenes (3,4 vs 1,1 CCR por 1.000 individuos cribados) y fue más elevado en hombres que en mujeres (2,3 vs 1,5 CCR por 1.000 individuos cribados). La tasa de detección para CCR fue también más elevada en los participantes que rehusaron la primera invitación de cribado pero que aceptaron la reinvitación, debido posiblemente al incremento de edad o síntomas menores que los instaron a responder.

En los estudios de cribado de CCR es convencional clasificar los cánceres de intervalo como falsos negativos, ya que se supone que estaban presentes en el momento del cribado pero no fueron detectados por el mismo. Un método para estimar la sensibilidad es expresar el número de cánceres detectados por el cribado, como una proporción de la suma de cánceres detectados y los cánceres intervalo en dos años de investigación después del cribado. De esta manera, se encontró una sensibilidad del 57,2% en el cribado inicial y del 53,6% en el retest.

El número de muertes verificadas y atribuibles a CCR fue más bajo en el grupo cribado que en el control (360 vs 420), encontrándose por tanto una reducción global del 15% en la mortalidad por

cáncer colorrectal para el cribado realizado bienalmente (odds ratio=0,85, [IC 95% 0,74-0,98]). La reducción en la mortalidad por CCR en aquellos individuos que aceptaron la primera invitación comparado con los del grupo control fue del 39% (odds ratio=0,61, [IC 95% 0,50-0,74]). Los autores encontraron un incremento relativo en la mortalidad por CCR en los individuos que rehusaron la primera invitación comparado con los controles (1,13, [IC 95% 0,96-1,33]).

- **Ensayo de Funen (Jorgensen y cols., 2002)(82)**

En este ensayo, de los 140.000 habitantes de Funen (Dinamarca) de edades comprendidas entre 45-75 años, se aleatorizaron 61.933 individuos de los cuales 30.967 fueron asignados al grupo cribado bienalmente y 30.966 al grupo control. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo y no se admitieron personas con diagnóstico de cáncer colorrectal o con adenomas, ni personas con cualquier tipo de metástasis. La aleatorización fue adecuada y la muestra fue representativa de la población general. El estudio comenzó en 1985 y los autores realizaron una investigación de 13 años, la cual continúa hasta la fecha. El test de sangre oculta en heces (Hemoccult II) consistió en la toma de seis muestras, dos de cada tres defecaciones consecutivas, las cuales no fueron rehidratadas, imponiéndose una restricción de dieta. En aquellas personas en las que el test dio positivo realizaron un examen completo que incluyó colonoscopia.

El porcentaje de individuos que completaron el test, después de 7 vueltas de cribado, fue del 36%. La media de edad de los individuos se incrementó de 59,8 años al comienzo del estudio a 70 años después de 13 años de seguimiento y 7 vueltas de cribado. En este mismo periodo la razón hombres/mujeres se redujo de 0,92 a 0,81 observándose estos cambios también en el grupo control.

Los autores encontraron una tendencia al alza en la proporción de individuos con tests positivos, variando de 0,8 a 3,8 en las últimas vueltas de cribado. El riesgo acumulado de tener un test positivo fue del 5,1% y la proporción acumulada del grupo cribado que realizó al menos una colonoscopia fue del 4,8% (1.467 de 30.762). De los individuos del grupo cribado, 22.235 estaban vivos el 1 de agosto de 1998 (fin de la séptima vuelta de cribado) comparado con los 22.242 del grupo control.

La tasa de incidencia de CCR que encontraron fue similar en ambos grupos (1,84 en el grupo cribado vs 1,81 en el grupo control), pero la tasa de mortalidad por CCR fue significativamente menor en el grupo cribado comparado con el grupo control (0,83/1.000 en el grupo cribado vs 0,97/1.000 en el grupo control), incluso cuando incluyeron las muertes por las complicaciones o el tratamiento de CCR. El cribado fue más efectivo ($p=0,04$) con respecto a la mortalidad por CCR en aquellos cánceres localizados más próximalmente al sigmoide que en los de localización más distal.

Los análisis de los subgrupos revelaron que el riesgo de muerte por CCR fue significativamente más elevado en hombres que en mujeres (Riesgo Relativo (RR) de 1,33 (1,14-1,55)), aunque el cribado redujo el riesgo de muerte por CCR en la misma proporción en hombres que en mujeres ($p=0,94$). También observaron que el riesgo de muerte por CCR fue significativamente mayor en aquellos individuos de edades comprendidas entre 65 años o más, que entre los individuos más jóvenes (RR: 1,73 (1,60-1,87)) aunque el efecto del cribado fue independiente de la edad ($p=0,28$).

Después de siete vueltas de cribado, el riesgo relativo de muerte por CCR se redujo a menos de 0,70 en comparación con el riesgo relativo del grupo control. Así mismo, en aquellos pacientes que rehusaron cualquier cribado se observó un incremento significativo del riesgo de muerte por CCR en comparación con aquellos individuos que aceptaron el programa completo de cribado. También los individuos que rehusaron los posteriores cribados después de realizar el inicial, mostraron una tendencia hacia un riesgo incrementado.

- **Estudios clínicos no aleatorios**

Además de los ensayos clínicos anteriores, en la búsqueda bibliográfica se encontraron otros estudios no aleatorios, que sin embargo aportaron datos de interés. Las principales características y los resultados de estos estudios se resumen en las tablas 3 y 4. (anexo III).

- **Estudio del Kaiser Permanente Medical Center (Allison y cols., 1996)(83)**

A diferencia de los anteriores estudios en este estudio se compararon tres tipos diferentes de tests para la detección de sangre oculta en heces: el Hemoccult II, el Hemoccult II Sensa (un test del guayaco más sensible que el primero) y el HemeSelect, un test inmunoquímico para la hemoglobina humana. El periodo de duración fue de un año y en él participaron 10.702 personas asintomáticas de 50 años o más, que fueron elegidas del Kaiser Medical Center en Oakland (California). Los autores no realizaron exclusión por grupo de riesgo ni llevaron a cabo ningún tipo de aleatorización. Los individuos fueron divididos en tres grupos según la edad: 50-59, 60-69 y de 70 años o mayores, siendo estos grupos homogéneos en cuanto a edad, sexo y raza. A los participantes les enviaron el grupo de los tres diferentes tests, los cuales se realizaron sin rehidratación, imponiéndose restricción de dieta. La valoración del resultado de cada test y del test combinado (utilización del HemeSelect para confirmar el resultado positivo de un test de Hemoccult II Sensa) consistió en la identificación de neoplasias colorrectales (carcinoma o pólipos ≥ 1 cm de diámetro) en los dos años después del cribado.

De los 10.702 pacientes elegidos, 8.104 (75,7%) realizaron al menos uno de los test de sangre oculta en heces. De estos individuos, 8.065 (99,5%) fueron cribados por el Hemoccult II, 7.904 (97,5%) por el Hemoccult II Sensa, 7.493 (92,5%) por el HemeSelect y 7.847 (96,8%) por la combinación de Hemoccult II Sensa y HemeSelect. Los autores encontraron que al menos un test de sangre oculta en heces fue positivo en 1.312 participantes (16,2%) siendo los resultados de las tasas de positivos, 2,5% con Hemoccult II, 3% con el test combinado, 5,9% con el HemeSelect y 13,6% con el Hemoccult II Sensa. Los autores observaron además que la tasa de resultados positivos se incrementó con la edad para todos los tests.

En total realizaron 1.093 colonoscopias en 155 pacientes con el test de Hemoccult II positivo (78,3%), 386 pacientes con el test de Hemoccult II Sensa positivo (36%), 355 pacientes con el test de HemeSelect positivo (80,7%) y 197 pacientes con el test combinado positivo (84,5%). En cuanto a los carcinomas colorrectales encontrados detectaron 35, de los cuales 14 estaban en el estadio A de Dukes, 11 en el estadio B, 4 en el estadio C y 6 en el estadio D. La sensibilidad del cribado detectando carcinomas fue del 37,1% (IC 95% 19,7-54,6) para el test de Hemoccult que fue aproximadamente la mitad de la sensibilidad del Hemoccult II Sensa, del HemeSelect y del test

combinado. La sensibilidad de todos los tests fue similar para lesiones proximales y distales al ángulo hepático del colon.

Los autores observaron que el test Hemoccult II Sensa tuvo la sensibilidad más elevada para la detección de cánceres y pólipos > 1 cm (71,2%; IC 95%, 63,3-79,1) pero también la especificidad más baja: 87,5% (IC 95%, 86,7-88,2). El test de Hemoccult II y el test combinado tuvieron una especificidad muy elevada (>97%), mientras que la especificidad del HemeSelect, fue del 95,2% (IC 95%, 94,7-95,7).

El VPP para carcinoma fue más bajo con el test de Hemoccult II Sensa (2,5%) y más alto para el test combinado (9%). Con el Hemoccult II y el HemeSelect se obtuvieron valores intermedios de un 6,6% y 5%, respectivamente.

El test de Hemoccult II detectó 1,6 carcinomas y 4,1 pólipos por 1.000 pacientes cribados. El Hemoccult II Sensa, el HemeSelect y el test combinado detectaron más carcinomas y más pólipos que el test Hemoccult II. En total se detectaron 35 cánceres, siendo la tasa por 10.000 de 43,4.

- **Estudio de Calvados (Launoy y cols., 1996)(84)**

Se realizó un programa de cribado de CCR en Calvados (Francia) entre abril de 1991 y junio de 1994 para 164.364 personas de edades comprendidas entre 45-74 años. Los autores no realizaron aleatorización ni se estableció un grupo control. El test utilizado fue el Hemoccult II sin rehidratación y sin restricción de dieta. Para la realización del test se tomaron dos muestras de tres defecaciones consecutivas, y si el test resultaba positivo se realizaba una prueba diagnóstica mediante colonoscopia.

En este estudio se utilizaron dos métodos de invitación: mediante el médico de cabecera y mediante una carta del médico, denominadas fase 1 y fase 2, respectivamente. La participación global fue de 71.307 individuos (43,4%), 16,4% mediante el médico de cabecera, 19,2% por carta (tras no realizar la 1ª invitación), 5,2% en el centro de salud y 2,6% de forma no especificada.

Se encontraron 2.020 tests positivos, siendo la tasa de positividad del 2,8%. El VPP fue del 8% para cáncer y 13,5% para adenomas > a 1 cm. Realizaron 1.603 colonoscopias (79,4%) en las que encontraron 129 cánceres de los cuales se determinó el estadio en 108: 56 de estadio A, 25 de estadio B y C y 2 de estadio D, según la clasificación de Dukes. En cuanto a su localización, la determinaron en 126 carcinomas, encontrando 49 en el recto, 53 en el colon distal y 24 en el colon proximal. El número de adenomas superiores a 1 cm fue de 217, por lo que la tasa global de cánceres y adenomas > a 1 cm por población de estudio (164.364) fue de 21,05 por 10.000 en el periodo de cribado.

- **Estudio de Israel (Rennert y cols., 2001)(85)**

Durante un periodo de cinco años los autores realizaron 45.166 tests, de los que 22.193 fueron realizados durante un primer cribado y 23.088 durante posteriores cribados. Los pacientes no fueron aleatorizados y los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo. Como grupo control se utilizó un grupo de la misma edad referenciado por el Registro del Cáncer de Israel. El test utilizado

fue el Hemoccult Sensa sin rehidratación y con restricción de dieta, tomándose dos muestras de tres defecaciones consecutivas.

En el primer cribado se detectaron 58 cánceres, otros 10 cánceres fueron cánceres de intervalo y 19 cánceres más fueron detectados en los subsiguientes cribados. Además se diagnosticaron 60 adenomas, y 163 pólipos. El diagnóstico de los cánceres de intervalo fue realizado con una media de 5,2 meses después de un test negativo. Los tumores detectados en la primera vuelta fueron más frecuentes en los hombres de mayor edad y judíos Ashkenazi.

El tiempo medio de seguimiento después de la primera vuelta fue de 34,1 meses ($\pm 18,8$) con una mediana de 35 meses y un rango de 1-71 meses. Solo un 37,2% tuvieron un periodo de seguimiento más corto de 24 meses. En el primer cribado, de 22.193 tests, 1.035 (4,7%) fueron positivos y la tasa de detección para cáncer fue del 26,1 por 10.000. La detección varió con la edad, lugar de origen y sexo. Las tasas más elevadas se encontraron en los judíos Ashkenazi. En ambas vueltas fue más elevada en hombres que en mujeres.

En cuanto a su localización, la mayoría de los casos se encontraron en el colon izquierdo y los tumores no detectados con más frecuencia fueron los que estaban localizados en el recto o en el colon derecho o transverso.

5.1.2. DISCUSIÓN

- **Ensayos aleatorios.**

Hasta la fecha, la evidencia de los ensayos clínicos de cribado colorrectal mediante el test de SOH, sugiere que el cribado reduce la mortalidad por cáncer colorrectal. La reducción de la mortalidad asociada al cribado fue consistente en los cuatro ensayos aleatorios y controlados, con resultados en la mortalidad similares a pesar de las diferencias entre los mismos como la selección y edad de las poblaciones de estudio, el intervalo de cribado, las condiciones y procesamiento del Hemoccult, así como los años de seguimiento.

La significativa reducción del 33% en la mortalidad por cáncer colorrectal en el grupo cribado anualmente del ensayo de Minnesota (73) es la más elevada de los ensayos aleatorios realizados hasta el momento. Este descenso de la mortalidad podría estar en relación con la rehidratación de las muestras, lo que llevó a un incremento de tests positivos y por tanto a un incremento de las colonoscopias realizadas, siendo en este ensayo muy elevado (el 38% y 28% de los individuos cribados anualmente y bienalmente respectivamente), cuando se compara con el resto de los ensayos (Nottingham, 4%(74), Funen, 4,3%(82)). De manera clara, este hecho pudo haber incrementado la probabilidad de detección (y por tanto de exéresis) de cánceres no sangrantes en estadios tempranos, lo que podría explicar parcialmente la elevada reducción de la mortalidad en el grupo cribado. Sin embargo, otros autores argumentan (86) que la reducción de la mortalidad en el ensayo de Minnesota, sería debido en gran medida al elevado número de colonoscopias realizadas más que a la sensibilidad del propio test de sangre oculta en heces. Mandel y cols., (73) discrepan respondiendo que lo cierto es lo contrario, es decir, la reducción en la mortalidad resultó primeramente de la sensibilidad del test, en el cual la detección de cáncer por suerte o azar es

mínima, ya que el test de SOH fue sensible para pólipos de mayor tamaño, como muestra la asociación, estadísticamente significativa, entre el VPP del test y el número de muestras positivas.

Los resultados del ensayo de Minnesota publicados en 1993 (73) parecen paradójicos, con un 33% de reducción en la mortalidad para el cáncer colorrectal con el cribado anual, pero sólo un 6% de reducción con el cribado bienal. Si el beneficio del cribado anual fue más del doble, esto sugeriría que cribando la mitad de la población cada año obtendríamos un impacto mayor que cribando toda la población cada dos años. Considerando esto de otra manera, un cribado bienal detectaría los casos surgidos u originados en el año anterior y por lo tanto detectados en el cribado anual, por lo que el efecto del cribado bienal debería ser al menos la mitad del cribado anual. Por consiguiente, según los autores es posible que la diferencia en la mortalidad entre el cribado bienal y el anual podría deberse a una casualidad a la hora de realizar la aleatorización, puesto que los grupos de cribado no mostraron la elevada tasa inicial de cáncer colorrectal esperada como resultado del cribado.

Sin embargo, esta tendencia se invirtió y a los 18 años de investigación los autores observaron un 21% de reducción en la tasa de mortalidad, aunque éstos no son muy concisos a la hora de interpretar estos resultados (80).

Teniendo en cuenta los ensayos europeos, en el de Nottingham (Hardcastle, 1996)(74), se observó una reducción de 15% en la mortalidad por cáncer colorrectal en el grupo cribado bienalmente. En el ensayo de Funen, que continúa en la actualidad, se observa que dicho programa de cribado ha mostrado que la muerte por cáncer colorrectal se redujo un 15% en relación con el grupo control después de 13 años de seguimiento y siete vueltas de cribado (82). Sin embargo estos resultados aportan una reducción del beneficio de los resultados obtenidos después de 10 años de seguimiento y cinco vueltas de cribado donde el porcentaje de reducción fue del 18% (75). Esta tendencia, según los autores, puede ser atribuida a la reducción del grupo que actualmente se está cribando y que no es debido al incremento de la edad o cambios en la razón hombres/mujeres como se podría esperar (hasta la fecha la edad o el sexo no han influenciado el efecto del cribado).

De esta forma, los diferentes ensayos aleatorios y estudios que utilizan el test de SOH engloban a más de 250.000 participantes (Minnesota, Nottingham y Funen) pudiéndose concluir que, los resultados publicados hasta la fecha, son consecuentes en mostrar una reducción en la mortalidad por cáncer colorrectal mediante el cribado tanto anual como bienal. Las diferencias en la magnitud de la reducción, que oscilan entre 15-21%, podrían ser debidas a las diferencias en las características de los ensayos, tales como, la conformidad o participación, positividad, sensibilidad del test, la duración del estudio o incluso al azar.

Los resultados de los diferentes ensayos aleatorios y controlados incluidos en esta revisión sistemática varían considerablemente en lo que respecta a la sensibilidad y especificidad del test de SOH para el cribado de cáncer colorrectal, y esta amplia variación podría ser debida a diversos factores:

- ✓ utilización de diferentes tests existentes en el mercado
- ✓ rehidratación o no de los mismos
- ✓ número de muestras tomadas en cada paciente
- ✓ existencia o no de restricción de dieta a la hora de realizar el test

- ✓ utilización del test para un cribado de incidencia o de prevalencia
- ✓ frecuencia de cribado (anual o bienal)
- ✓ diferencias entre los pacientes de las poblaciones cribadas

En cuanto a la supervivencia, el ensayo de Minnesota (73) encontró unos mayores porcentajes en el grupo cribado que en el grupo control, lo que apoyaría, a juicio de los autores, la eficacia del cribado. En el ensayo de Nottingham (74) las ventajas en la supervivencia mostradas en el grupo de cribado comparado con el grupo control deberían ser interpretadas con cautela, debido a los inherentes sesgos en el uso de la supervivencia como una primera medida de los resultados en cualquiera de los programas de cribado. La reducción acumulada de la mortalidad es una medida más fiable de la eficacia que la supervivencia. En este estudio la reducción del 15% en la mortalidad por cáncer colorrectal en el grupo cribado es similar a la del ensayo de Funen (82).

Los autores del ensayo de Minnesota apoyan la teoría de la secuencia adenoma-carcinoma y enfatizan en la importancia de la detección y resección de adenomas avanzados en la reducción del cáncer colorrectal, habiendo comunicado recientemente un descenso en la incidencia de CCR de más del 17% después de 18 años de seguimiento (81). En el ensayo de Funen, la extirpación de adenomas precursores en 413 participantes del grupo cribado comparado con los 174 del grupo control, no afectó a la incidencia de cáncer colorrectal en el grupo cribado, apuntando los autores que la secuencia adenoma-carcinoma podría tener una duración de varios años, si bien y a pesar de que sería esperable alguna reducción en la incidencia de cáncer colorrectal debida a la extirpación de pólipos durante la colonoscopia, esto no se observó tras 13 años de seguimiento (82).

De igual modo, Kewenter y cols. (1994)(76), en el ensayo de Göteborg, no demostraron una disminución en la incidencia de cáncer colorrectal debido a este fenómeno, observando que al final del periodo de investigación, el número de carcinomas diagnosticados fue similar en el grupo cribado y en el control.

Por lo que respecta a los estadios del CCR, Mandel y cols., (1993)(73) encuentran una incidencia significativamente mayor del estadio D de Dukes en el grupo control que en los grupos cribados, después de 13 años de seguimiento, siendo la reducción de los cánceres de este estadio del 48% en el grupo de cribado anual. Estos datos difieren de los aportados por los ensayos europeos en los que el rango es del 10-38%. Incluso en el ensayo de Göteborg (Kewenter y cols., 1994)(76), donde las muestras del test fueron rehidratadas, el porcentaje de reducción de cánceres del estadio D fue del 38%. Según los autores del ensayo de Minnesota, la detección del cáncer en estadios tempranos repercute en gran medida sobre la mortalidad, ya que solo el 2,4 % de los pacientes con un cáncer en estadio D sobrevivió cinco años, mientras que pacientes con cánceres en estadios tempranos presentaron una supervivencia a los cinco años del 94% para el estadio A y del 57% para el estadio C (73).

Con respecto a la localización del cáncer colorrectal, los datos del programa de cribado del ensayo de Funen (82) con Hemoccult II, mostraron una reducción del riesgo de muerte del 8% por cáncer colorrectal localizado en recto y colon sigmoide en comparación con la reducción del 28% para los pacientes con cáncer colorrectal en el resto del colon. Sin embargo, en el estudio de Nottingham (74) se observaron razones de mortalidad de 0,87 (0,68-1,11) para cánceres de colon proximal al

sigmoide y de 0,84 (0,7-1,0) para cánceres distales. No hay información disponible al respecto del ensayo de Minnesota (73).

El ensayo de Göteborg (76), a diferencia de los demás ensayos citados, se realizó en individuos de edad comprendida entre 60-64 años, debido a que la mayoría de los carcinomas encontrados fue en personas de entre 65-74 años de edad o mayores. En este ensayo, el número de carcinomas encontrado fue la mitad en el grupo cribado que en el control durante los dos primeros años de investigación, probablemente debido a un sesgo de adelanto en el momento del diagnóstico (*lead time bias*), y desde el tercero al séptimo año de investigación no encontraron diferencias en el número total de carcinomas diagnosticados en el grupo control o en el cribado. Por ello, Kewenter y cols., (1994)(76) opinan que si el cribado de cáncer colorrectal tiene algún beneficio, el intervalo óptimo sería de 2 años, ya que un intervalo de 3 años entre cribados es probablemente excesivamente largo.

Por último, se ha sugerido que los resultados de los ensayos europeos presentan una mayor validez externa que el de Minnesota (73), porque éste reclutó a voluntarios en lugar de miembros de la población general para el grupo de cribado o para los controles, y por tanto la conformidad o aceptación de realización del cribado es más baja para la población no seleccionada que para voluntarios (75). Sin embargo, Mandel y cols. (1999)(80) argumentan que la baja participación existente en los ensayos europeos podría no ser representativa de una participación en el futuro, ya que los participantes no tienen el incentivo del conocimiento de que el cribado podría ser efectivo reduciendo la mortalidad por cáncer colorrectal.

- **Estudios no aleatorios**

Allison y cols., (1996)(83), autores del estudio del Kaiser Permanente Medical Centre en el que se compararon tres diferentes tests para la detección de sangre oculta en heces, encontraron una mayor sensibilidad de los test más novedosos con respecto al Hemocult II. Sin embargo, es preciso considerar que en la evaluación del test no se incluyeron adenomas menores de 1 cm de diámetro debido a que los adenomas pequeños raramente sangran o lo hacen en cantidades que no son detectables por el test. De esta manera observaron que el test de Hemocult II Sensa detectó un número más elevado de neoplasias colorrectales, si bien su especificidad fue pobre y similar al test de Hemocult II rehidratado. De los tests estudiados, el Hemocult II Sensa es el que probablemente esté más influenciado por la dieta debido a su elevada sensibilidad a la actividad de la peroxidasa. Los autores encontraron también que la especificidad del test HemeSelect y del test combinado (utilización del HemeSelect para confirmar el resultado positivo de un test de Hemocult II Sensa) fue más alta que para el Hemocult II Sensa. Sin embargo el test de HemeSelect presenta una serie de inconvenientes ya que requiere una muestra de heces mayor e incluso más extendida que el test del guayaco y es más caro de fabricar y de desarrollar.

De los resultados del estudio de Israel (85), los autores concluyen que es posible lograr una elevada tasa de detección en una comunidad bien organizada. Así, encontraron que la tasa de detección en la vuelta de prevalencia fue de 2,6/1.000, que fue, como se esperaban, del orden de 1,5 veces superior a la tasa de incidencia del Registro del Cáncer de Israel para este grupo de edad. Los autores de este estudio apuntan también que su programa de cribado ha sido llevado a cabo para mantener una baja tasa de positivos, siendo este parámetro de suma importancia a la hora de la implantación de los programas de cribado poblacionales, ya que de esta manera se reduce el

trabajo al sistema médico evitando la realización de pruebas innecesarias y se evitan a los pacientes los inconvenientes de los mismos.

En el estudio de Calvados (Francia)(84), se muestra que el porcentaje de detección de un cáncer o de una lesión preneoplásica varía de forma muy importante en función de la edad y el sexo de los individuos que participan en el cribado. Así, en dicha experiencia, esta tasa (del 5% de promedio) fue tres veces superior en el hombre que en la mujer y aumentó considerablemente en los varones a partir de los 55 años. Estas variaciones estuvieron ligadas a que tanto la tasa de positividad del test y su valor predictivo positivo fueron más elevados en el hombre que en la mujer y aumentaron con la edad. El aumento del porcentaje de positividad del test con la edad fue encontrado también en otros estudios ((87) y refleja el aumento con la edad de la prevalencia de patologías que por sí mismas entrañan una hemorragia digestiva baja. De la misma manera, el aumento del valor predictivo positivo del test con la edad fue también observado en otros estudios, estando ligado al aumento de la prevalencia del cáncer colorrectal y de los pólipos entre las edades de 45 y 74 años ((36).

- **Participación de los individuos.**

Uno de los principales problemas en cualquier programa de cribado es alentar a la gente a participar en el mismo, siendo esencial una aceptación elevada para asegurar el beneficio de dichos programas y su coste-efectividad.

En los distintos ensayos clínicos aleatorios realizados con sangre oculta en heces, la tasa de aceptación varió ampliamente. Así, en el ensayo de Minnesota (U.S.A.) (73) el nivel de aceptación fue bastante elevado (del orden del 75,2% para el cribado anual y del 78,4% para el cribado bienal), pero hay que tener en cuenta que los participantes de este ensayo fueron voluntarios y por lo tanto no se puede extrapolar a la población general. Hardcastle y cols. (1996)(74), en el ensayo de Nottingham (U.K.), encontraron que casi el 60% del grupo cribado participó realizando el test (al menos una vez). Teniendo en cuenta que no se realizó ningún tipo de información previa o educación a la población en cuanto a los beneficios del cribado, el porcentaje es bastante elevado. En un estudio preliminar al de Hardcastle y cols, Thomas y cols. (1990)(88) determinaron el efecto del aumento de tres a seis días en el número de recogida de muestras, no observando un aumento significativo de la detección de neoplasias en aquellos individuos que realizaron el test durante seis días con respecto a los que lo realizaron sólo en tres. Sin embargo, sí observaron un significativo descenso de la aceptación y un aumento de las colonoscopias realizadas.

En el ensayo de Göteborg (Suecia) (76) se logró una elevada aceptación al enviar el test por correo, necesiéndose al menos dos recordatorios para obtener un 63% en el cribado principal y 60% en el segundo cribado.

En el ensayo de Funen (Dinamarca) (89), al inicio del programa de cribado se realizó una campaña informativa en la cual además de la carta enviada y la invitación, se combinaron distintos medios, como radio, televisión y periódicos que, junto con la existencia de una oficina de cribado en el hospital, incrementó la aceptación del test, siendo de entre el 58,8 y el 68,9%, dependiendo del tipo de invitación realizada. Dichos autores observaron también, que la aceptación era inversamente proporcional a la edad de los participantes.

En el estudio de Calvados (Francia), los autores utilizaron distintas estrategias para invitar a los participantes a realizar el test: mediante el médico de cabecera, por carta al no aceptar la primera invitación, a través del centro de salud y por otros medios. La aceptación encontrada fue del 16,4%, 19,2%, 5,2% y 2,5%, respectivamente, para un total de 71.307 individuos del grupo cribado, observándose una aceptación global de la población del 43,4%. Finalmente, los autores argumentan que si la implicación de los médicos es una condición necesaria para obtener una tasa de participación elevada, no es por sí sola suficiente (84).

En el estudio del Kaiser Permanente Medical Center, Oakland (California), en el cuál se determinó la sensibilidad de tres distintos tests de sangre oculta utilizados para el cribado de cáncer colorrectal, se observó una aceptación del 75,7% de los 10.702 individuos seleccionados para dicho estudio (83).

En 1994, Robinson y cols. (90) realizaron un estudio en 153 individuos para determinar el efecto de la restricción de dieta sobre la aceptación. Observaron que en la población general la aceptación del test está inversamente relacionada con la imposición de restricción de dieta, pasando de un nivel de aceptación del orden de 72,8% sin dieta a 51,3% al imponer la restricción de dieta. Cuando la restricción de dieta se limita únicamente al retest, es decir, a la repetición del test cuando éste ha sido positivo en el cribado inicial, la aceptabilidad es del orden del 95% (Robinson y cols., 1995)(91). Este dato es interesante ya que la realización de un retest, reduce el número de colonoscopias requeridas en un cribado inicial lo que repercute positivamente a nivel del coste del cribado.

Nichols y cols., (1986)(92) utilizaron distintas formas para evaluar la aceptación del test de sangre oculta para el cribado de cáncer colorrectal. Dichos métodos fueron los siguientes: mediante una carta y un test que se envió a los pacientes, mediante una carta con una cita para ser atendido en la consulta o mediante una consulta rutinaria en el médico de cabecera en la cual se invitaba a los pacientes a participar. Algunos pacientes recibieron también un folleto informativo sobre enfermedades digestivas y cribado. Los autores encontraron una aceptación global del 42% y observaron que la aceptación se vio influida por el método de invitación para participar en el cribado. Sin embargo el hecho de recibir un folleto informativo no afectó a dicha participación. La aceptación más elevada se consiguió cuando la invitación para la realización del test de sangre oculta se llevó a cabo directamente en una consulta rutinaria (57%). Mediante una carta y un test enviados a los pacientes, la aceptación fue la más baja con un 38%, y mediante una carta con una cita para ser atendido en la consulta se consiguió una aceptación intermedia del 49%.

Hart y cols. (1994)(93), en un estudio realizado en Harborough (U.K.) encontraron que de 4.176 individuos a los que se ofertó el cribado mediante una carta enviada por su médico de cabecera, la aceptación fue del 38%. Estos autores concluyen que para conseguir la máxima aceptación en un cribado de cáncer colorrectal, habría que hacer una combinación donde estén involucrados los familiares y los médicos de los hospitales. Con una estrecha relación entre ambos se podría asegurar la adecuada educación de los pacientes con poca aceptación. No obstante hay que tener en cuenta que una vez que se ha informado a los individuos de los beneficios y riesgos de un cribado, la elección de participar en un programa de cribado debe ser libre.

Por último, añadir que en la mayoría de los estudios, la aceptación de la prueba de sangre oculta en heces tiende a caer a medida que el estudio progresa a lo largo del tiempo. Es aceptado de forma general, que dentro de una campaña de cribado, la aceptación del examen complementario es al menos tan importante como la aceptación del propio test de cribado. No obstante, en el estudio de

Calvados (Launoy y cols., 1996), un 20% de las personas con un test positivo no fueron sometidos a una colonoscopia posterior. Esta proporción fue más elevada que en otras experiencias europeas: 15% en la primera experiencia borgoñesa (87), 18% en la experiencia sueca(94) y 13% en la experiencia danesa (95).

5.2. ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA SIGMOIDOSCOPIA

5.2.1. RESULTADOS

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron los estudios que se resumen en la tablas 5 y 6 (anexo III) y que se desarrollan a continuación de una forma más detallada:

- **The Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study (Selby y cols., 1988)(96)**

Este estudio es frecuentemente citado como un ensayo aleatorio que evidencia la reducción de mortalidad por CCR mediante el cribado por sigmoidoscopia. Pero hay que resaltar que no es un ensayo aleatorio diseñado para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia, sino un programa en el que se realizan diferentes exámenes de salud, en el que además la edad de los participantes está fuera de rango de un programa de cribado de CCR. Los autores reanalizan los datos desde 1965 a 1982 para evaluar la diferencia entre grupos con respecto a la realización de sigmoidoscopia (rígida de 25 cm). De 46.000 miembros se aleatorizaron 10.713 sujetos de edades comprendidas entre los 35 y 54 años. Tras 18 años de seguimiento se encontró una incidencia de CCR de 4,3/1.000 en el grupo de estudio frente a un 6,7/1.000 del grupo control y un porcentaje un poco más bajo de casos fatales (0,32 vs 0,41), lo que podría contribuir a una disminución de la mortalidad por CCR en el grupo de estudio frente al control (1,4 vs 2,7 muertes por 1.000).

Una elevada proporción de los tumores detectados en el grupo de estudio lo fueron mientras estaban en estado asintomático en comparación con el grupo control. En el grupo de estudio, el 24,5 % de los individuos fueron sometidos al menos una vez a un cribado por sigmoidoscopia, relacionado con este estudio, durante el periodo de diez años de seguimiento, comparado con el 18% de los individuos del grupo control. En cuanto a la detección de pólipos, no se observó diferencia en la tasa global entre el grupo de estudio y el grupo control, siendo el número de pólipos encontrados en el grupo de estudio de 151, comparado con los 158 del grupo control.

- **Telemark Polyp Study I (Hoff y cols., 1996)(97)**

En este ensayo aleatorio y controlado realizado en Telemark (Noruega) se aleatorizaron 401 individuos al grupo de estudio (sigmoidoscopia flexible) y 399 al grupo control. La tasa de participación fue elevada al inicio del estudio con valores del 81%, cayendo al 75% a los cuatro años. Con respecto a la prevalencia de adenomas mayores o iguales a 5 mm, los autores encontraron valores del 10% en la fase de cribado (1983) y del 6% tras seis años de investigación (1989). No observaron complicaciones en las 401 sigmoidoscopias realizadas y en más de 300 exploraciones realizadas por colonoscopia que conllevaron más de 200 polipectomías. Después de 10 años, los autores encontraron que la mortalidad global fue del 13% en el grupo de cribado, del 20% en aquellos que no respondieron y del 7% en el grupo control.

En cuanto a cáncer colorrectal, detectaron un carcinoma en estadio A en el grupo cribado, localizado en el colon ascendente mediante colonoscopia. En el grupo control se diagnosticaron cuatro cánceres colorrectales, todos debidos a los síntomas que presentaban los pacientes. Con respecto al efecto del cribado y de la polipectomía sobre el CCR, tras 10 años de seguimiento se observaron dos muertes en aquellos individuos que no realizaron el cribado (grupo control más los que no respondieron, en total, 275) frente a ninguna muerte en aquellos que se sometieron al cribado endoscópico.

Tras 13 años de seguimiento (1983-1996) se publicaron nuevos datos del Telemark Polyp Study I (98), encontrándose un total de 12 individuos con CCR diagnosticado, dos de ellos en el grupo cribado y 10 en el grupo control. No se encontraron complicaciones relacionadas con el examen endoscópico (788 colonoscopias y 432 sigmoidoscopias) ni en las 1.734 polipectomías realizadas durante esos 13 años. La tasa global de mortalidad acumulada desde 1983 a 1994 fue del 14% en el grupo cribado frente a 9% en el grupo control. Esta mortalidad más elevada en el grupo cribado que en el grupo control podría explicarse por la frecuencia más elevada de muertes debidas a enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares, muerte súbita, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y abuso de alcohol en el grupo cribado. Hay que reseñar una nueva publicación de Thiis-evensen y cols. (99) referente al ensayo Telemark Polyp Study I en el que los autores se limitan a estudiar a un grupo de edad comprendido entre 63-72 años. Así en 1996, los supervivientes de los grupos aleatorios del ensayo principal fueron invitados a realizar una exploración del colon en el que podían elegir sigmoidoscopia o colonoscopia. De los 399 individuos del grupo control reclutados en 1983, 241 (68%), asistieron a la invitación. El 8% (19) prefirieron realizar la sigmoidoscopia. De las personas que realizaron la colonoscopia, en el 80% de los casos (193) se logró alcanzar el ciego con éxito y se encontraron pólipos en el 74% (142) y adenomas en el 43% (83) de los individuos explorados. Cerca de la mitad de los adenomas se localizaron en el recto y en el sigmoide, y de ellos se encontró moderada o severa displasia en 46 pacientes (23%). El 40% (19/47) de los pacientes que presentaron adenomas en el colon y recto sigmoide también presentaron adenomas proximales, comparado con los 36 (25%) con adenomas proximales que no presentaban adenomas distales. Por tanto, según estos resultados, el riesgo relativo de hallar adenomas proximales cuando un adenoma distal está presente sería del 1,6 (IC 95%, 1,3-2,6 p=0,06) comparado con el hallazgo de un adenoma proximal cuando no se detectan adenomas distales.

- **Ensayo realizado en 14 centros de salud en el Reino Unido (UKFSSTI, 2002)(100)**

Antes de realizar este ensayo, Atkin y cols. (1998)(101) realizaron un estudio piloto cuyo objetivo fue poner a prueba el protocolo del ensayo, examinando para ello la tasa de participación, rendimiento de neoplasias y los efectos adversos.

A un total de 3.540 individuos de edades comprendidas entre 55-64 años de Welwyn Garden City y 19.706 de Leicester se les envió un cuestionario de "interesados en el cribado". Aquellos que respondieron positivamente fueron aleatoriamente invitados a participar en el grupo cribado o control. Los pólipos de pequeño tamaño fueron extirpados durante la sigmoidoscopia mientras que para pólipos de elevado riesgo se realizó una colonoscopia. El 59% de Welwyn Garden City y el 61% de Leicester mostraron interés por el cribado, de los cuales, el 74 y 75% respectivamente participaron.

El reclutamiento del ensayo principal tuvo lugar entre 1996 y 1999. Los hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-64 años de 14 centros geográficos en el Reino Unido que respondieron positivamente al cuestionario fueron asignados de forma aleatoria al grupo cribado o al grupo control, (en una relación de 1 a 2 respectivamente). De los individuos que respondieron al cuestionario, el 55% (194.726) respondieron que estaban interesados en realizar el cribado. De estos se aleatorizaron 170.432 individuos de donde 113.178 fueron asignados al grupo control y 57.254 al grupo de cribado y de este grupo, el 71% (40.674) participaron en el cribado. La participación fue mayor en los hombres que en las mujeres (73 vs 69%). Se detectaron neoplasias (adenomas o cáncer) en el 12% de 40.674 personas cribadas, con una variación del 9-15%. La tasa de detección de cáncer fue de 0,3% y de adenomas del 12%, lo que favorece la detección de la sigmoidoscopia frente al test de sangre oculta en heces, en la cual se detectan el 0,2% de cánceres y el 0,8% de adenomas, tomando de referencia el ensayo de Nottingham. Aunque el test de SOH detecte el 90% de los adenomas mayores de 1 cm, la el porcentaje de detección de adenomas de gran tamaño mediante sigmoidoscopia es del 2,9% lo que equivale a cuatro veces más que el test de SOH.

En cuanto a la distribución de los estadios de los cánceres detectados por el cribado mediante sigmoidoscopia flexible, fue similar al descrito por los ensayos europeos de SOH (Nottingham y Funen). Sin embargo, en el año 2002 (100) se indica que la proporción de cánceres detectados en estadio A es mayor mediante sigmoidoscopia (62%) que mediante el test de sangre oculta en heces de estos ensayos en las primeras vueltas de cribado (40-46%). Según los autores esta elevada detección sugiere que el cribado endoscópico podría detectar cáncer en estadios más tempranos que el test de SOH, argumentando además que esta teoría se apoya en la observación de que la sensibilidad del test de SOH para la detección de cáncer se incrementa tras repetidas aplicaciones.

En este ensayo se produjo una sola perforación causada por la sigmoidoscopia flexible, que fue realizada en más de 40.000 personas de las que se extirparon 19.000 pólipos (cuatro después de la colonoscopia). Los autores basándose en estos datos sugieren que la extirpación de pólipos durante la sigmoidoscopia es segura y enfatizan en el uso de CO₂ más que de aire para evitar la combustión de gases potencialmente explosivos.

5.2.2. DISCUSIÓN

Como ya se comentó con anterioridad en la introducción, y concretamente en el apartado de técnicas utilizadas en el cribado de CCR, la sigmoidoscopia realizada sin sedación en pacientes que han recibido un enema o un laxante oral puede ser utilizada para explorar la mitad del colon. La calidad y seguridad de la realización de la sigmoidoscopia está asegurada cuando es llevada a cabo por personal cualificado. Esta técnica es altamente sensible y específica para las lesiones que se encuentran a su alcance, pero evidentemente, pierde alrededor del 50% de las neoplasias, aquellas que se localizan en el colon proximal o colon derecho.

A diferencia del cribado por sangre oculta en heces, el cribado por sigmoidoscopia no ha sido evaluado por un elevado número de ensayos aleatorios y controlados, por lo que la evidencia de la eficacia de la sigmoidoscopia procede en su mayor parte de investigaciones caso-control, que como ya especificamos en el apartado de metodología no se incluyeron en esta revisión.

Algunos estudios que han sido erróneamente citados como ensayos aleatorios y controlados, evidencian una reducción de la mortalidad por CCR mediante el cribado por sigmoidoscopia. Este es el caso del The Kaiser Permanent Multiphasic Evaluation Study (96) que no es un ensayo aleatorio diseñado para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia, sino un programa en el que se realizan diferentes exámenes de salud, que incluye la sigmoidoscopia rígida de 25 cm. En este estudio, los autores reanalizan los datos desde 1965 a 1982 para evaluar la diferencia con respecto a la exposición o no a la sigmoidoscopia. Según los autores, la menor incidencia de CCR encontrada en el grupo de estudio es uno de los factores más importantes en el descenso de la mortalidad por esta causa (aproximadamente dos tercios). Si este descenso se extrapola al grupo control, tendríamos que el descenso pasaría de 2,7 a 1,8 muertes por 1.000 personas, es decir, solo un poco mayor que 1,4 muertes por 1.000 observadas en el grupo estudiado. Parece ser por tanto, que la sigmoidoscopia no es la responsable de la reducción de la incidencia en el grupo de estudio, pero puede ser que contribuyera a la detección de estadios tempranos del cáncer y de esta manera disminuir la tasa de mortalidad. Sin embargo, la mayoría de los tumores en cualquiera de los grupos fueron detectados más por los síntomas que por el cribado.

Hay que tener en cuenta que los autores solo pudieron obtener los datos aportados a partir del 83% de las muestras originales (que pudieron restaurar de los archivos), por lo que es posible que se haya subestimado la diferencia real entre los grupos expuestos.

Los autores resumen que sus resultados no son concluyentes con respecto a la eficacia del cribado mediante sigmoidoscopia, haciendo hincapié en que el diseño del programa de salud no se realizó con intención de evaluar la sigmoidoscopia ni con la de reducir la mortalidad por CCR por ningún medio. Por tanto, este estudio no puede ser interpretado como una evidencia ni a favor ni en contra de un cribado periódico mediante sigmoidoscopia para reducir la mortalidad. En el pasado se utilizó inapropiadamente este estudio para apoyar la eficacia del cribado de CCR por sigmoidoscopia.

Entre los escasos ensayos aleatorios controlados se encuentra el Polyp Study I de Telemark (Noruega). Thiss-Evensen, Hoff y cols. aportan datos del mismo ensayo tras 10 y 13 años de seguimiento (97, 98) y realizan además otro trabajo utilizando los mismos grupos de estudio, en el que toman por objetivo los individuos de edad avanzada con edades comprendidas entre los 63-72 años (99).

El diseño del ensayo de Telemark es el mismo para los diferentes estudios que realizan los autores (Hoff y cols., 1996; Thiis-Evensen y cols. 1999a; Thiis-Evensen y cols. 1999b; Thiis-Evensen y cols. 2001) (97-99, 102) y presenta un diseño ético aceptable ajustado para abordar el posible beneficio del cribado endoscópico y polipectomía en la prevención del cáncer colorrectal. No obstante, el pequeño tamaño muestral es un factor que limita o restringe las conclusiones. El presente ensayo detecta un CCR en 400 individuos del grupo cribado y cuatro en 399 individuos del grupo control y tiene una potencia estadística del 19% para detectar una diferencia como la observada. Para mostrar una reducción similar del 75% en la incidencia de cáncer colorrectal con una potencia estadística del 95%, el material requerido sería de 2.870 individuos en cada grupo.

Tras 10 años de seguimiento, los autores analizan el papel de la polipectomía en la prevención del CCR. La viabilidad y seguridad de la sigmoidoscopia flexible como modalidad de cribado fue convincente en esta población, con un 81% de participación y sin ningún tipo de complicación. Según los autores, teniendo en cuenta las características de la población cribada, la tendencia actual sugiere que un examen mediante sigmoidoscopia entre los 50-60 años llevado a cabo por

endoscopistas cualificados podría prevenir el CCR por al menos 10 años en individuos asintomáticos. Este procedimiento podría reducir la carga de vigilancia endoscópica si se aumentan este tipo de exámenes iniciales, preferiblemente en estudios controlados a gran escala. En conclusión y según sus autores, el presente estudio muestra la viabilidad metodológica, la seguridad y la elevada tasa de participación de la población en el cribado de CCR por sigmoidoscopia.

En cuanto al estudio que realizaron sobre los participantes con edades comprendidas entre los 63-72 años, los datos aportados por Thiis-Evensen y cols. (1999)(99) mostraron que casi la mitad de la población estudiada presentaba adenomas y una sustancial proporción los presentaba solo en el colon proximal y colon sigmoide. Para preservar el estatus de muestra aleatoria de la población normal, los autores no realizaron exclusión de los individuos participantes en el grupo de estudio, encontrándose con pacientes que presentan dolor abdominal, diagnóstico precoz de cáncer colorrectal y parientes de primer grado con CCR. Por tanto, estos factores de riesgo podrían incrementar la prevalencia de adenomas en este estudio, comparado con otros estudios endoscópicos. Los autores no fueron capaces de encontrar ningún factor (edad, sexo, fumadores, arteriosclerosis o parientes de primer grado con cáncer colorrectal) que predisponga a una distribución con solo adenomas proximales. Según ellos, podría ser debido al pequeño número en su estudio y por lo tanto, a falta de poder estadístico. La prevalencia de adenomas en este estudio fue del 43% y de los localizados exclusivamente proximales al colon sigmoide, del 19%. Según los autores, si se considera esta edad, quizás se debería realizar la colonoscopia en lugar de la sigmoidoscopia flexible. Esto, sin embargo, requiere un elevado grado de participación como ha ocurrido en esta población. La alternativa a esta estrategia sería realizar una sigmoidoscopia flexible y en aquellos a los que se les encontraron adenomas, realizar posteriormente una colonoscopia. No obstante, esta alternativa perdería el 4% de los pacientes con adenomas de alto riesgo y el 6% con importantes hallazgos. Esto podría ser aceptable en poblaciones con baja participación con la colonoscopia, ya que la mayoría de los adenomas proximales no progresarán a cáncer con la esperanza de vida de este grupo de edad.

Actualmente se está llevando cabo un ensayo aleatorio en el Reino Unido que ya ha aportado los primeros resultados (100). Hay que destacar que en este ensayo se utilizó un procedimiento de reclutamiento en dos fases, en el cual los posibles participantes eran incluidos en el ensayo sólo si expresaban interés en la realización de la prueba. Esta estrategia da una estimación más exacta del beneficio del cribado (como procedimiento, no como programa) para reducir el efecto de dilución que se produce por una baja participación. De esta manera se consiguió una elevada participación, del orden del 71%. Los autores no ven razones biológicas para que la efectividad de la prueba en sí se vea afectada por la estrategia utilizada. La tasa de participación fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres (73% vs 69%, $p < 0,0001$), mientras que en el test de sangre oculta en heces ocurría lo contrario. Esto es importante ya que la tasa de detección tanto de adenomas como de lesiones de elevado riesgo, como de cánceres, es más elevada en hombres que en mujeres, por lo que el beneficio del cribado mediante sigmoidoscopia en hombres es mayor.

Según los autores, los resultados iniciales de este estudio sugieren que el cribado mediante sigmoidoscopia aporta una elevada detección de neoplasias y es un método seguro, pudiendo reducir la incidencia de cáncer colorrectal. Se necesitará una investigación a largo plazo de los participantes del ensayo para comprobar esta teoría.

5.3. ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL MÉTODO DE LA COLONOSCOPIA

5.3.1. RESULTADOS

Hasta el momento, no existen ensayos clínicos aleatorios y controlados que evalúen el efecto del cribado mediante colonoscopia sobre la tasa de muerte por cáncer colorrectal. La evidencia disponible es débil y está basada en estudios caso-control, que como ya mencionamos con anterioridad en el apartado de metodología no se incluyen en esta revisión, en modelos matemáticos y en estudios de tipo observacional (transversales y de cohortes).

Se desarrollan a continuación de forma detallada los estudios incluidos en esta revisión. (ver tablas 6 y 7 en anexo III).

- Estudio de Winawer y cols. (1993)(103)

Es un estudio de cohortes en el que los autores pretenden observar si existe una evidencia acerca de la progresión adenoma-carcinoma y de si la extirpación de estos adenomas se relaciona con una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal. Los datos a los que se refiere proceden del National Polyp Study (39, 77, 104), que se llevó a cabo entre 1980-1990, en individuos que no tenían antecedentes familiares o historial personal de poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, historial de polipectomía o de cáncer colorrectal.

Los autores utilizaron tres grupos de referencia para determinar la tasa de incidencia esperada de cáncer colorrectal en el estudio de cohortes (ver tabla). Dos de ellos fueron cohortes retrospectivas (Clínica Mayo y St Mark's) y el otro fue una muestra aleatoria de la población general procedente de los datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados (SEER) finales del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.

De los 1.418 participantes que entraron en este estudio, 993 (70%) fueron hombres y 425 (30%) fueron mujeres, con una media de edad de 61 años (rango, 22 a 88). De estos pacientes, el 92% (1.310) fueron remitidos para colonoscopia. Después de su realización, se excluyeron los pacientes que no presentaban pólipos, pólipos no adenomatosos, pólipos malignos, adenomas sésiles mayores de 3cm o cáncer colorrectal. Los pacientes elegidos tenían al menos un adenoma histológicamente documentado del colon o recto y habían experimentado una colonoscopia completa durante la cual se extirparon todos los pólipos identificados.

Se detectaron cinco cánceres asintomáticos, ninguno de los cuales había tenido sangrado rectal o cambio en los hábitos digestivos. Ningún paciente tuvo un cáncer sintomático o murió de cáncer colorrectal.

La incidencia de cáncer colorrectal observada en el estudio de cohorte fue significativamente más baja que la incidencia esperada ($p < 0,001$). La tasa de incidencia estándar fue 0,1 (IC: 95%, 0,03-0,24) para el grupo de la clínica Mayo, 0,12 (IC 95% 0,04-0,27) para el grupo de St. Mark's y del 0,24 (IC 95% 0,08-0,56) para el grupo SEER. La incidencia de cáncer colorrectal por 1.000 personas/año, fue de 0,6 en el estudio de cohorte, mientras que la incidencia esperada fue del 5,8 según los datos de la Clínica Mayo, 5,2 de acuerdo con los datos de St. Mark's y 2,5 de acuerdo con los datos de SEER.

○ **The Veterans Affairs Cooperative Study Group (Lieberman y cols., 2000)(105)**

Los autores de este estudio evaluaron el uso de la colonoscopia como un procedimiento de cribado primario en adultos asintomáticos reclutados de 13 centros de la *Veterans Affairs*, entre 1994 y 1997. De un total de 17.732 individuos reclutados para el estudio de cribado se eligieron 3.196 para la realización de la colonoscopia que se completó hasta el ciego en el 97,7% (3.121) de los individuos.

Un total de 1.441 pacientes (46,2%) no tuvieron lesiones polipoides, mientras que en los otros 1.680 pacientes (53,8%) se extirparon un total de 5.218 pólipos. Un total de 1.171 pacientes tuvieron uno o más adenomas de cualquier tipo o cáncer invasivo. La enfermedad avanzada (adenoma con un diámetro ≥ 10 mm, con características vellosas, alto grado de displasia o cáncer invasivo) se presentó en 329 (10,5%) pacientes, de los cuales, 30 individuos (1%) presentaban cáncer invasivo.

Los pacientes con pólipos hiperplásicos distales no presentaron un riesgo más elevado de neoplasias proximales avanzadas que los pacientes sin pólipos distales. Sin embargo los pacientes con adenomas pequeños o largos en el colon distal tuvieron un riesgo significativamente más elevado de neoplasias proximales.

El riesgo de tener una neoplasia avanzada en el colon proximal fue del 2,7% en aquellos pacientes en los que no se detectaron pólipos de ningún tipo en el colon distal (recto, sigmoide y colon descendente) y del 3,7% en aquellos en el que el colon distal se definió sólo como recto y sigmoide.

Cuando definieron el colon distal como: recto, sigmoide y colon descendente, el 48,4% de los pacientes con neoplasias proximales avanzadas tenían adenomas en el colon distal. Si el colon distal se define como recto y sigmoide, solo el 37,9% de los pacientes con neoplasias proximales avanzadas tenían adenomas en el colon distal.

En cuanto a la edad, los autores observaron una tendencia hacia una prevalencia incrementada con la edad: la prevalencia fue del 2 % para pacientes de edades comprendidas entre 50-59 años, del 4,9% para los de 60-69 años y del 5,9% para los de 70-75 años ($p < 0,001$).

Con respecto a las complicaciones, 10 pacientes (0,3%) tuvieron serias complicaciones durante o después de la colonoscopia y tres pacientes murieron en los 30 días posteriores a la misma, argumentado los autores que ninguna de las muertes estuvieron directamente relacionadas con el procedimiento, no produciéndose ninguna perforación.

○ **Estudio de Imperiale y cols. (2000)(106)**

Es un estudio transversal en donde la prevalencia de las neoplasias proximales fue calculada en base a los cánceres colorrectales distales.

Los autores realizaron su estudio entre 1995 y 1998, con un total de 1.994 individuos de un rango de edad de $59,8 \pm 8,3$ años. Los requisitos de inclusión fueron una edad superior a 50 años, sin sangrado rectal visible, sin cambios recientes en los hábitos digestivos, sin dolor abdominal, sin historia personal de cáncer colorrectal, pólipos colorrectales o enfermedad intestinal inflamatoria.

En los tres años de seguimiento se detectaron un total de 12 cánceres, ocho en hombres y cuatro en mujeres. No se encontraron pólipos en el colon proximal en el 84,6% de la cohorte, mientras que en el 78,4% no se encontraron en el colon distal.

En cuanto a las neoplasias avanzadas (definidas como pólipos o lesiones polipoides de carácter vellosos, con alto grado de displasia o propiamente cancerosas) los autores encontraron una prevalencia de neoplasias proximales del 1,5% (IC 95% 0,9-2,1) entre los 1.564 pacientes que no presentaban pólipos distales y 23 de los 50 pacientes con neoplasias avanzadas proximales no presentaban pólipos en el colon distal.

A pesar del pequeño número de pacientes con lesiones grandes, el riesgo de neoplasias de gran tamaño en el colon proximal estuvo asociado de forma significativa con el estado histológico de las lesiones distales. Los intervalos de confianza para las proporciones indican que el riesgo de neoplasias proximales de gran tamaño fue mayor para aquellos pacientes con adenomas tubulares distales o neoplasias avanzadas que para aquellos que sólo tenían pólipos hiperplásicos distales o sin adenomas distales.

o Estudio de Citarda y cols. (2001)(107)

Para la base de datos de este estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron individuos que realizaron un examen total del colon y recto entre los años 1980-1990 y a los que se les realizó extirpación de al menos un adenoma de tamaño igual o mayor de 0,5 cm. Todos los pólipos detectados fueron extirpados y el seguimiento del estudio terminó en 1996.

En el momento del reclutamiento, 721 (43%) pacientes tenían adenomas de 0,5-0,9 cm, 972 (57%), un adenoma de \geq de 1 cm y 233 (14%) pacientes tenían adenomas con alto grado de displasia.

A lo largo del estudio se observaron seis casos de cáncer colorrectal (cuatro en hombres y dos en mujeres) y tres pacientes con cáncer murieron en el tiempo de seguimiento.

Los casos esperados en la población general de referencia fueron 17,7 frente a los seis del estudio. La tasa de incidencia global fue de 0,34 (IC 0,23-0,63; $p < 0,01$), siendo de 0,31 en hombres (IC 0,20-0,69 $p < 0,05$) y de 0,41 en mujeres (IC 0,22-4,0; NS).

5.3.2. DISCUSIÓN

La colonoscopia es la única prueba de cribado que puede ser utilizada para examinar el colon entero, pudiendo ser un procedimiento terapéutico en muchos casos, mediante la exéresis de los pólipos detectados. Debe ser realizada exclusivamente por endoscopistas cualificados y a pesar de la falta de evidencia de ensayos clínicos, está claro que es una técnica más efectiva que la sigmoidoscopia para detectar pólipos a lo largo del colon entero. No obstante hay que tener en cuenta que también es una técnica más invasiva que la sigmoidoscopia, con una tasa de complicaciones mayor (dos perforaciones por cada 1.000 exploraciones, comparado con 1 por 10.000 perforaciones consecuencia de la sigmoidoscopia). Este hecho es de suma importancia teniendo en cuenta que estamos hablando de una técnica para ser utilizada como prueba de

diagnóstico precoz en un cribado, es decir, en personas sanas, las cuales no debe ser expuestas a elevados riesgos.

La hipótesis que argumenta que la polipectomía reduce la incidencia de cáncer colorrectal debería estar basada en un ensayo clínico aleatorio en el que la incidencia durante la investigación fuera determinada en un grupo control de pacientes que tuvieran pólipos adenomatosos histológicamente documentados, pero que se dejaran in situ para compararlo con la incidencia en un grupo de pacientes en los que los pólipos sí fuesen extirpados. Por supuesto, este diseño no es éticamente factible.

De esta forma, Winawer y cols. (1993)(103) seleccionaron un método alternativo, llevando a cabo un estudio de cohortes en el que los grupos de referencia fueron usados para determinar el número de cánceres esperados en los pacientes reclutados en el National Polyp Study. Así, el número de cánceres observado fue entonces comparado con el número esperado. Los resultados de este estudio sugiere que el cáncer colorrectal puede ser prevenido por la extirpación colonoscópica de todos los pólipos adenomatosos identificados. Además, según los autores, los resultados aportan evidencia de la progresión de adenoma a carcinoma y la efectividad de la práctica de la investigación y la extirpación de pólipos adenomatosos en el colon.

El estudio llevado a cabo por Lieberman y cols., (2000)(105) entre 1994 y 1997 presenta una serie de limitaciones importantes, como son el hecho de que se llevó a cabo sólo en hombres, por lo que sólo podría ser aplicable a éstos. Presenta numerosos criterios de exclusión, lo que hace que este estudio no se pueda extrapolar a una población general y la definición de colon distal, que incluye el colon izquierdo hasta el ángulo esplénico del colon, que podría no reflejar el alcance de un sigmoidoscopia. Estos autores, a raíz de su estudio creen que el cribado por colonoscopia es factible para hombres asintomáticos y que puede identificar pacientes con neoplasias avanzadas que pueden beneficiarse de la detección precoz y extirpación de dichas lesiones. Según los autores, a partir de los datos se demuestra que más de la mitad de los casos de neoplasias avanzadas proximales no serían detectados con la sigmoidoscopia que sólo llega hasta el ángulo esplénico del colon. En este estudio, de aquellos individuos que no presentaban adenomas distales, el 2,7% presentaron lesiones proximales avanzadas que no podrían ser detectadas por sigmoidoscopia sola. Si el hecho de encontrar neoplasias o pólipos distales fuera un marcador fiable para determinar la existencia de neoplasias proximales, la sigmoidoscopia podría ayudar a seleccionar a los individuos que deberían llevar a cabo un examen del colon proximal. En el estudio transversal llevado a cabo por Imperiale y cols (2000)(106), un pólipo de cualquier talla o tamaño en el colon distal fue asociado con un riesgo incrementado de una neoplasia proximal histológicamente avanzada. La magnitud del riesgo fue proporcional a las características de las lesiones distales. La realización de una exploración por colonoscopia está normalmente basada en la existencia de pólipos distales encontrados tras la realización de una sigmoidoscopia. Sin embargo, incluso cuando se realiza tras estos hallazgos, casi la mitad de los casos de neoplasia proximal avanzada se pierde. Los datos de este estudio indican que un porcentaje elevado de estas neoplasias no está asociado a ninguna lesión "centinela" distal. En contraste con otros estudios realizados (108), Imperiale y cols. no encontraron una asociación significativa entre el riesgo de una neoplasia proximal avanzada y el tamaño de los adenomas distales. En resumen, encontraron que el incremento de edad, el sexo masculino y la presencia de pólipos en el colon distal fueron factores de riesgo independientes para neoplasias proximales avanzadas en personas de 50 años o mayores. Según los autores, aunque sus datos son coherentes con los de otros estudios con respecto a la importancia de las neoplasias avanzadas distales como marcadores de neoplasias proximales, también encuentran la posibilidad de la importancia de los pólipos hiperplásicos. Encontraron que casi la mitad de los pacientes con

neoplasias proximales avanzadas no tenían lesiones distales, lo que pone en duda la corriente actual de realizar una exploración mediante colonoscopia sólo en base a los hallazgos del colon distal.

Normalmente, la tasa de incidencia de referencia es tomada de una población comparable a partir de los registros de cáncer. En el estudio de cohortes de Citarda y cols (2001)(107), los autores argumentan que dichos datos no serían los adecuados en este caso, puesto que los datos del registro de cáncer durante el tiempo de investigación solo incluye el 8-12% de la población nacional y que además proceden en su mayor parte del norte del país donde tanto la incidencia como la mortalidad por CCR es más elevada que la media nacional, lo que conllevaría a una sobrestimación del 10% de la probabilidad de desarrollar cáncer. Por ello los autores optan por utilizar una aproximación alternativa, obteniendo el índice de incidencia de CCR de referencia, del índice de mortalidad mediante un modelo estadístico (MIAMOD). La mortalidad esperada fue calculada de los datos de incidencia y mortalidad conocida y los datos oficiales de mortalidad de CCR fueron obtenidos por año, edad y sexo del Instituto Nacional de Estadística.

Citarda y cols. (107) toman como referencia el ensayo clínico del Estudio National Polyp Study (103) en el que se aporta evidencia que apoya las creencias de estos autores sobre la teoría de la progresión de adenoma-carcinoma y de que la extirpación de los adenomas es una estrategia de prevención efectiva. A pesar de la existencia de seis cánceres, se observó una significativa reducción de la incidencia de CCR en la cohorte con respecto a la población general. Los autores compararon el riesgo de CCR en su cohorte con el riesgo esperado en la población general similar en edad y sexo a su cohorte, encontrando que los pacientes con adenomas sin polipectomía tenían el doble de riesgo para CCR que la población general. En conclusión, los autores argumentan que sus datos apoyan el concepto de la secuencia adenoma-carcinoma como la principal vía de la carcinogénesis de colon, siendo aconsejable el realizar una intervención sobre esta secuencia en la práctica clínica de cáncer colorrectal.

5.4. ESTUDIOS QUE EVALÚAN MÉTODOS COMBINADOS

5.4.1. RESULTADOS

Además de los estudios que evalúan las diferentes pruebas de cribado en el cáncer colorrectal de forma separada, tal y como se ha descrito en los apartados anteriores, en la literatura existen también diferentes estudios en los que se ha pretendido determinar si la combinación de dichas pruebas podría incrementar la eficacia que presentan por separado. De esta manera se han realizado estudios que combinan la técnica de la sigmoidoscopia flexible con la de sangre oculta en heces, suponiendo que ésta última podría detectar lesiones proximales que no lo son mediante la exploración con sigmoidoscopia flexible. Por último, también se han realizado estudios con la intención de comparar la sigmoidoscopia con la colonoscopia. De todos los estudios que abordan la evaluación de la combinación de pruebas se han incluido los siguientes estudios (ver tablas 9-12 en anexo III).

- **Sigmoidoscopia + test de SOH (Winawer y cols., 1993)(109)**

Este ensayo clínico aleatorio evaluó la efectividad de la sigmoidoscopia rígida de 25 cm junto con el test de sangre oculta en heces frente a la sigmoidoscopia sola, en el cribado de cáncer colorrectal. De esta manera, entre los años 1975-79 se incluyeron un total de 21.756 individuos de 40 años o más que acudían a la Clínica de Medicina Preventiva Instituto-Strang (EE.UU.) para la realización de exámenes rutinarios, dividiéndolos en dos grupos: el de estudio, al que se le practicó sigmoidoscopia rígida de 25 cm y test de sangre oculta (la mayoría sin rehidratar y con restricción de dieta), y el grupo control al cual solo se le realizó la sigmoidoscopia. El cribado se repitió anualmente y la prueba de confirmación utilizada fue el enema baritado de doble contraste y la colonoscopia.

Los autores realizaron dos ensayos diferentes en función de la regularidad de asistencia de los pacientes:

Ensayo I, en el que se incluyeron los pacientes regulares, asignándose 9.277 individuos que fueron separados en el grupo de estudio (en el que participaron el 77%) y grupo control, siendo la distribución, por tanto, no comparable en número. Según los autores este ensayo fue diseñado para testar la viabilidad de añadir el test de sangre oculta a las exploraciones realizadas en la Clínica de Medicina Preventiva Instituto Strang.

Ensayo II, en el que se incluyeron los pacientes no regulares (de primera vez), formado por 12.479 individuos que fueron separados en el grupo de estudio (en el que participaron el 47%) y grupo control. En este ensayo la distribución sí fue comparable en número, edad y sexo y fue iniciado después de que la viabilidad fuera establecida.

En cuanto al seguimiento, en 1.984 se consiguió determinar el estatus de 21.008 (97%) individuos. Se realizó una correcta verificación de la muerte y la tasa de mortalidad fue estimada dividiendo el número de muertes por cáncer colorrectal por el total de años de riesgo en cada grupo.

En el ensayo de los pacientes regulares, el 70% realizó el test de sangre oculta en heces y del ensayo II, el 80%. Esta participación descendió en el segundo test, con porcentajes del 56% para el ensayo I y 20% para el ensayo II. La tasa de positivos fue mayor en el ensayo II (2,6%) que en el ensayo I (1,4%) y con respecto a la sigmoidoscopia no hubo diferencia en la frecuencia entre el grupo estudio y el control.

En los nueve años desde el inicio del proyecto hasta 1984, los autores confirmaron un total de 199 casos de cáncer colorrectal. En el momento del reclutamiento del estudio se detectaron 55 casos de CCR (casos prevalentes) de los que 43 fueron en participantes del ensayo II. Esta diferencia de cánceres encontrados podría deberse a que los pacientes del ensayo I, eran pacientes que realizaban su exploración de forma regular, habiendo sido cribados por sigmoidoscopia con anterioridad.

Los grupos de estudio tuvieron una tasa de prevalencia más elevada que los grupos control debido a que un sustancial número de casos fueron detectados por el test de SOH. 144 casos de cáncer colorrectal fueron diagnosticados después de que los pacientes entraran en el estudio (casos incidentes).

Aunque la prevalencia en ambos grupos del ensayo I fue baja, más de la mitad de los casos de CCR en el grupo de estudio fueron detectados mediante el test de SOH y ninguno de ellos en personas sintomáticas. En el grupo de estudio del ensayo II, 18 de los 26 casos de prevalencia de cáncer fue detectado por el test de SOH, ocho de ellos en pacientes sintomáticos.

Un examen de los datos de incidencia revelan que solo 28 de los 144 casos encontrados durante y después del periodo de cribado activo fueron detectados por SOH o por sigmoidoscopia. De estos, en el ensayo I, 17 se detectaron por SOH y tres por sigmoidoscopia y en el ensayo II cinco por SOH y tres por sigmoidoscopia.

Con respecto al estadio de los cánceres, se encontró que en los casos prevalentes del ensayo II, existía una destacada diferencia entre el grupo de estudio frente al grupo control, con 18 de 26 (69%) de casos en estadio A o B en el grupo de estudio frente a 6 de 17 (35%) de los casos control. En los casos de incidencia no se observaron diferencias aparentes.

En cuanto a la supervivencia y mortalidad, no se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo de estudio del ensayo I, mientras que en el ensayo II, sí se encontró diferencia que fue estadísticamente significativa con respecto a la supervivencia, con un 70% vs 48%. Pero esta diferencia podría ser atribuible a sesgos de adelanto en el tiempo de diagnóstico (*lead time bias*) y de duración de la enfermedad (*length time bias*).

La mortalidad global fue aproximadamente igual en los cuatro grupos. Sin embargo en el ensayo II, en el que los dos grupos son comparables, se observó una tasa de 0,63/1.000/año en el grupo control frente a un 0,36 del grupo estudio, con una significación estadística del 0,053.

- **Sigmoidoscopia o colonoscopia. Realización y aceptación (Elwood y cols., 1995)(110)**

En este ensayo aleatorio se ofreció el cribado por sigmoidoscopia flexible o colonoscopia a dos grupos de sujetos, con y sin familiares de primer grado con carcinoma colorrectal o adenoma. Para el estudio, se identificaron todos aquellos pacientes que fueron sometidos a una primera colonoscopia entre 1985 y 1989 y aquellos que fueron sometidos a cirugía intestinal entre 1988 y 1990. Estos pacientes se dividieron en dos grupos: grupo "índice", con el diagnóstico de CCR o pólipos adenomatosos y grupo de "comparación" en el que se incluyeron a aquellos individuos que dieron normal tras la colonoscopia. De todos estos pacientes se pidieron los datos de sus familiares de primer grado. Un total de 241 familiares fueron seleccionados para el estudio y los 186 que respondieron (80,2%) se aleatorizaron en dos grupos: uno, al que se le ofreció realizar colonoscopia y sangre oculta en heces (90 individuos) y otro al que se le ofreció realizar sigmoidoscopia flexible y el test de sangre oculta en heces (91 individuos). El test utilizado fue el HemeSelect y los grupos fueron similares respecto a la edad, sexo e historia familiar.

La respuesta fue similar en ambos grupos, con un 75 y un 76% para la colonoscopia y la sigmoidoscopia flexible, respectivamente, siendo la participación global del 62%. El rendimiento de cada procedimiento fue similar, con un porcentaje de pólipos encontrados de cualquier tipo del 39% y 40% para colonoscopia y sigmoidoscopia, respectivamente. Los resultados finales de la colonoscopia fueron: 1 cáncer, 11 sujetos con uno o más pólipos adenomatosos (17%) y 10 pacientes con uno o más pólipos hiperplásicos (16%). Con la sigmoidoscopia flexible se encontraron 13 pólipos adenomatosos (19%) y 10 pacientes presentaron pólipos hiperplásicos (15%). De los 90

individuos examinados por colonoscopia (64 inicialmente y 26 después de una sigmoidoscopia flexible), un 21% presentaron carcinoma, adenomas simples de un tamaño mayor de 5 mm o múltiples adenomas.

Si se consideran las dos pruebas, en el 34% de las realizadas se descubrieron pólipos adenomatosos o hiperplásicos o cáncer y en el 19% pólipos adenomatosos o cáncer. El 41% de los sujetos con historia familiar de cáncer tuvieron cáncer o algún tipo de pólipo, en comparación con el 24% de aquellos que no presentaban historia familiar de cáncer ($p=0,04$). Esta diferencia estuvo más marcada en pólipos hiperplásicos que en pólipos adenomatosos o cáncer, aunque las diferencias en el subtipo de pólipo no fueron significativas.

En cuanto a la experiencia de los individuos con respecto a la prueba varió según fueran sometidos a colonoscopia o sigmoidoscopia. Esta última fue considerada desagradable o dolorosa por el 87% de los pacientes, en comparación con el 42% del grupo de la colonoscopia. Cabe destacar que el 47% no recordaban la exploración mediante colonoscopia debido a que fueron sedados, que el 89% repetiría el test y que el 98% lo recomendaría.

- **Sigmoidoscopia flexible y/o test de SOH en una población de 55-56 años de Göteborg (Suecia) (Brevinge y cols, 1997)(111)**

Se ha sugerido que el cribado por sigmoidoscopia podría ser más efectivo si se realiza en personas de edades comprendidas entre 50 y 60 años. La intención de este estudio aleatorio en una población de 55-56 años de edad, fue el comparar el cribado con test de sangre oculta en heces (Hemoccult) y sigmoidoscopia flexible en aquellos tests positivos, frente a un examen de todos los sujetos mediante sigmoidoscopia flexible. Para ello, entre 1993 y 1996, una cohorte de 6.367 personas de entre 55-56 años de Göteborg fue aleatorizada para llevar a cabo la prueba de Hemoccult II o la sigmoidoscopia flexible. El grupo del test de sangre oculta en heces lo realizó con rehidratación ($n=3.183$) y a aquellos que dieron positivo se les repitió de nuevo el test (retest) con una restricción de dieta más rigurosa y a los que volvieron a dar un resultado positivo, se les ofreció realizar la sigmoidoscopia flexible y el enema baritado de doble contraste. El grupo de sigmoidoscopia flexible ($n=3.184$) se dividió en dos grupos, uno que también recibió el test Hemoccult II ($n=2.113$) (se realizó para poder determinar si la persona tenía un test positivo o no antes de que una posible neoplasia fuera extirpada mediante la endoscopia primaria) y al que solo se invitó a realizar la sigmoidoscopia flexible ($n=1.071$).

Para evitar sesgos de participación en la prueba de sigmoidoscopia, se eliminó el grupo que había preguntado el resultado de su test de SOH y dependiendo de éste, realizaba la prueba endoscópica o no.

Con respecto a la participación, en el grupo del Hemoccult II, el 59% (1.893 personas) realizaron el test y los del grupo que realizó la sigmoidoscopia, los que realizaron ésta y el test de SOH fueron el 39%, frente al 49% que realizó solo la sigmoidoscopia. Del grupo que realizó el Hemoccult II, el 4% dio positivo, y de estos, el 13% (IC 95% 6-20%) presentaron neoplasias mayores de 1 cm (78 individuos). En el grupo que realizó solo la sigmoidoscopia flexible, de 1.353 individuos, 31 (2,3%, IC 95%, 1,5-3,1%) presentaron neoplasias mayores de 1cm. El riesgo relativo de encontrar un neoplasia mayor de 1 cm mediante sigmoidoscopia directamente, frente a la realización de un test de Hemoccult II primero (método del retest) fue del 0,33 (IC 95% 0,15-0,67). De las 825 personas que participaron tanto en el Hemoccult II como en la sigmoidoscopia, la sensibilidad y especificidad

del retest fue del 26 y del 95,6% respectivamente, mientras que en el primer test de sangre oculta en heces fue del 39 y 85,3%, respectivamente.

- **Sigmoidoscopia + sangre oculta en heces (Berry y cols., 1997)(112)**

Este estudio aleatorio evaluó la participación y el rendimiento del test de sangre oculta en heces asociado a la sigmoidoscopia flexible en la detección de neoplasias, en comparación con la prueba de sangre oculta en heces sola.

Durante cuatro años, los autores identificaron y aleatorizaron 6.371 individuos (3.124 hombres y 3.247 mujeres) de edades comprendidas entre los 50-74 años, en Newport (Sur de Gales). Se excluyeron los individuos con neoplasias colorrectales, los que estaban siendo examinados por síntomas abdominales, con enfermedad avanzada, etc, y como prueba diagnóstica se realizó la colonoscopia. Con respecto a la participación, para el test de sangre oculta en heces fue del 50% (3.128 personas) y del 48% para el grupo que realizó ambas pruebas (3.243 personas), mientras que para la sigmoidoscopia flexible, la participación fue solo del 20%. El rendimiento de la detección de neoplasias fue determinado por el número de pacientes a los que se detectaron adenomas mayores de 1 cm y/o carcinomas. Según los datos, los autores encontraron que el resultado de la prueba de SOH realizada sola fue similar en ambos grupos, con la detección de siete y seis pacientes con lesiones en el grupo 1 y 2 respectivamente. Sin embargo en 22 pacientes con resultado negativo del test de SOH se detectaron lesiones mediante la técnica de sigmoidoscopia. De esta forma, encontraron que el test de SOH detectó 2,0 pacientes con neoplasias por cada 1.000 cribados (4,2 pacientes por 1.000 si se consiguiera el 100% de participación), mientras que la combinación de las dos pruebas detectó 8,9 pacientes con neoplasia por cada 1.000 cribados (44,2 pacientes por 1.000 si se consiguiera el 100% de la participación).

- **Sigmoidoscopia flexible, SOH y combinación de ambas técnicas (Verne, 1998)(113)**

Este estudio compara la viabilidad del cribado por sigmoidoscopia flexible con el test de sangre oculta en heces (Hemoccult) y ambos tests combinados.

Los individuos proceden de poblaciones de Inglaterra y Gales, excluyéndose los individuos con diagnóstico previo de neoplasia colorrectal, examen del colon y recto en los años anteriores al estudio o con algún tipo de enfermedad física o mental. Finalmente, un total de 3.744 individuos (50% hombres) asintomáticos fueron aleatorizados y divididos en tres grupos según la prueba diagnóstica realizada: sigmoidoscopia flexible (60 cm), test de sangre oculta en heces (con restricción de dieta y sin rehidratación) y el grupo combinado (ambos tests).

La participación fue más elevada en el grupo cribado por sigmoidoscopia con un 46,6%, mientras que el grupo de sangre oculta en heces y el grupo combinado tuvieron una participación del 31,6 y 30,1 respectivamente.

De los 1.116 pacientes que realizaron la sigmoidoscopia, en 138 (24,2%) hombres y 81 (14,9%) mujeres se encontraron pólipos, en una mujer se encontró un adenoma y cáncer en dos hombres. A todos ellos se les recomendó realizar una colonoscopia, llevándola a cabo 123 pacientes de los que el 10% presentó adenomas proximales. Cuando se combinaron los resultados de la sigmoidoscopia y la colonoscopia los autores encontraron cuatro carcinomas, tres en estadio A y uno en estadio B

de Dukes. La tasa de prevalencia para neoplasias detectadas en el cribado fue del 0,4 y 6,8% para cáncer y adenomas respectivamente. En el grupo combinado, de 401 pacientes, 81 dieron un resultado negativo, encontrándose tras la sigmoidoscopia, 30 adenomas y un cáncer en estadio A.

- **SOH + sigmoidoscopia (Rasmussen y cols., 1999)(114)**

Este estudio evaluó el efecto de añadir la sigmoidoscopia flexible al test de sangre oculta en heces (Hemoccult II), sobre el diagnóstico de neoplasias colorrectales.

Para ello, entre 1992 y 1995 se aleatorizaron 10.978 personas de edades comprendidas entre 50-75 años, en dos grupos: uno al que se realizó la sigmoidoscopia flexible de 60 cm y el Hemoccult II y otro grupo al que sólo se le realizó el test de Hemoccult II. Los test de SOH se realizaron con restricción de dieta y la prueba diagnóstica utilizada fue la colonoscopia.

Se excluyeron todos aquellos individuos que conocían la existencia de CCR o adenomas y la posibilidad de tener cualquier tipo de metástasis de cualquier enfermedad. También se excluyeron aquellos individuos que participaban en el ensayo de cribado mediante Hemoccult II (ensayo clínico de SOH de Funen).

De los 5.495 individuos invitados para la realización del test combinado de sigmoidoscopia más Hemoccult II, 2.222 individuos (40,4%), participaron en el estudio, observándose que la participación disminuyó al incrementarse la edad, siendo menor en hombres que en mujeres. Al realizar una reinvitación a 1.987 personas, el 32% (636) aceptaron participar. De los 5.483 individuos invitados para realizar solo el test de Hemoccult II, participaron 3.055 (55,7%) y al igual que en el grupo de sigmoidoscopia más Hemoccult II, la participación disminuyó al incrementarse la edad y fue menor en hombres que en mujeres. Al hacer la reinvitación a 2.009 personas, 640 (31%) aceptaron participar, por lo que la participación en el grupo combinado fue menor que para el test de Hemoccult II solo. En el grupo combinado se detectaron más cánceres que en el grupo de Hemoccult II solo, concretamente 12 vs 4 y además, el estadio de cáncer detectado fue más favorable. No se observaron complicaciones serias después de 2.235 sigmoidoscopias y 502 colonoscopias realizadas y la sigmoidoscopia completa (de 60 cm) se consiguió en el 85% de los casos, y de al menos 40 cm, en el 96%.

Incluyendo los individuos que no participaron y los cánceres de intervalo (cánceres detectados después de un test de cribado negativo), el número total de cánceres fue el mismo en ambos grupos (38). Dentro de los cánceres de intervalo, fue detectado un mayor número entre aquellos individuos cribados con el Hemoccult II solo (18 de 22) en comparación con los cribados del grupo combinado de sigmoidoscopia más Hemoccult II (8 de 20). La distribución del estadio de Dukes fue menos favorable entre los cánceres de intervalo que entre los cánceres detectados mediante el cribado. No se detectaron cánceres en los 24-62 meses de seguimiento en las personas que se incluyeron en el programa de vigilancia después de la detección de pólipos en ambos grupos. Por último, 14 personas murieron de CCR en el grupo de Hemoccult II y 11 en el grupo de sigmoidoscopia más Hemoccult II. En cuanto al VPP, fue del 2,8% después de la sigmoidoscopia más Hemoccult II, y del 5,4% después del Hemoccult II solo.

- **Estrategia de la conversión (Stern y cols., 2000)(115)**

Este ensayo aleatorio evaluó lo que los autores denominaron estrategia de conversión y que consistió en realizar en el mismo día, una colonoscopia a aquellos pacientes que tras someterse a una sigmoidoscopia, se le encontraron pólipos mayores de 5 mm o pólipos múltiples.

En este estudio realizado entre 1997 y 1998, se aleatorizaron 235 pacientes (227 hombres y ocho mujeres), de los que 121 se tomaron como grupo control y 114 se incluyeron en el grupo de conversión. En el grupo control, los pacientes realizaron un cribado tradicional por sigmoidoscopia flexible de 60 cm, y aquellos individuos que presentaban pólipos mayores de 5 mm o diminutos pólipos múltiples fueron remitidos para realizar una colonoscopia en los 30 días siguientes. En el grupo de conversión las condiciones de los pacientes fueron las mismas, aunque realizando la colonoscopia el mismo día.

Del grupo control, el 28% fue remitido para la realización de una colonoscopia, encontrándose en un 27% de los casos pólipos proximales, y rechazando la colonoscopia el 9%. No se identificó cáncer en ningún paciente.

En el grupo de conversión, también el 28% de los pacientes necesitaron realizar una colonoscopia, encontrándose pólipos proximales en el 41% de los pacientes, y al igual que en el grupo control, tampoco se encontraron carcinomas en este grupo.

- **The Veterans Affairs Cooperative Study Group (Lieberman y cols., 2001)(32)**

En este estudio no aleatorio, se evaluó la prevalencia de neoplasias y la sensibilidad del cribado realizado una sola vez con el test de sangre oculta en heces, más sigmoidoscopia, en 13 centros médicos del Veterans Affairs. Se eligieron 3.196 personas de las que 2.885 (92,4%) fueron incluidas en el estudio. Se encontró que de éstas, el 45,7% (1.319) no presentaban lesiones polipoides, en 472 (16,4%) la mayoría de las lesiones eran pólipos hiperplásicos y en 788 (27,3%) el hallazgo más avanzado fue uno o más adenomas tubulares de menos de 10mm de diámetro. En 306 individuos (10,6%) se detectaron neoplasias avanzadas y entre éstos, 73 (23,9%) tuvieron un test positivo de sangre oculta en heces. La sensibilidad de este test para detectar cáncer fue del 35,6%, la tasa de falsos positivos fue del 6,2%, el VPP del 39,7% y el VPN (valor predictivo negativo), del 87,8%. La sensibilidad para cáncer mediante la prueba de sigmoidoscopia fue del 70,3% mientras que cuando se realizaron las dos pruebas combinadas el porcentaje fue del 75,8%, independientemente de cual se realizase en primer lugar.

5.4.2. DISCUSIÓN

Dadas las inherentes limitaciones para la detección de neoplasias de las pruebas menos invasivas, como son el test de sangre oculta en heces o la sigmoidoscopia flexible, se han realizado diversos estudios combinativos o asociativos de dichas pruebas para determinar si con ello se podría aumentar la efectividad en la detección de dichas lesiones.

Una de las desventajas del test de sangre oculta en heces es el amplio rango que presenta en cuanto a la sensibilidad, encontrándose valores desde el 48% al 90%, por ello, la adición de la sigmoidoscopia podría aumentar la sensibilidad pudiéndose reducir la incidencia de cáncer colorrectal distal. Por otra parte, la asociación de ambas pruebas pretende que aquellas lesiones proximales que se pierden al realizar solamente la sigmoidoscopia flexible, puedan de alguna manera ser detectadas mediante el test de SOH. Sería por tanto una proposición atractiva, aunque hasta la fecha los datos existentes varían ampliamente, dependiendo de si son voluntarios o grupos de riesgo, no permitiendo ser evaluada adecuadamente.

El estudio de Winawer y cols. realizado en 1993 (109), evaluó la efectividad del test de sangre oculta en asociación con la sigmoidoscopia frente al uso de la sigmoidoscopia sola, siendo preciso destacar que en este estudio se utilizó la sigmoidoscopia rígida de 25 cm. Los datos de este estudio nos indican que la positividad del test de sangre oculta en heces es dependiente de la edad, de forma que en pacientes menores de 50 años la positividad es más baja. En cuanto a la prueba diagnóstica, los autores dejan claro que la colonoscopia es esencial en la investigación, puesto que el enema baritado no fue capaz de detectar el 25% de las lesiones encontradas por colonoscopia.

En el ensayo II (grupo de pacientes no regulares), observaron una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del estadio del cáncer, entre el grupo de estudio y el control con respecto a los cánceres encontrados en el primer cribado, existiendo, además, una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia, siendo del 70% para los incluidos en el grupo de estudio y del 48% para el grupo control. También se encuentra una diferencia en la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal, que estadísticamente está en el límite de la significación. En resumen, los autores creen que es probable que la reducción en la mortalidad observada sea un resultado de la asociación del cribado por test de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia.

En 1997, Brevinge y cols. (111) realizaron un estudio en el que compararon el test de sangre oculta en heces con la sigmoidoscopia flexible, utilizando como población diana, aquellos individuos de edades comprendidas entre los 55 y 56 años. Los datos procedentes del grupo que realizó las dos técnicas de cribado muestran que se necesitaron realizar 13 reconocimientos mediante sigmoidoscopia para encontrar una neoplasia mayor de 1 cm y siete exploraciones tras un retest de Hemoccult II. Sin embargo, en el grupo que se sometió exclusivamente a sigmoidoscopia, se necesitaron 44 exploraciones para encontrar una neoplasia de un tamaño igual o mayor de 1 cm. Según estos autores, la tasa de prevalencia de neoplasias mayores o iguales a 1 cm encontrada en el grupo de sigmoidoscopia (2,3%; IC 95%, 2,1-2,5), está dentro del rango de otros estudios y nos puede dar una buena idea de la prevalencia de estas lesiones en el recto y en el colon sigmoide de personas de edades comprendidas entre 55-56 años. Finalmente, estos autores señalan que en un cribado poblacional del recto y colon sigmoide, el número de sigmoidoscopias necesarias pueden reducirse al menos en una relación 1/17 mediante la selección de los positivos tras un retest con un test de sangre oculta en heces. Sin embargo, la baja sensibilidad del Hemoccult II para neoplasias mayores o iguales a un 1 cm reduce en un tercio los hallazgos encontrados por endoscopia directamente.

En el estudio de Elwood y cols. (1995)(110) se encontró un elevado rendimiento de la exploración realizada, y así, en sujetos sin historia familiar, la prevalencia de pólipos fue del 24%, y en los que tenían antecedentes, la prevalencia se elevó hasta el 41%. Hay que tener en cuenta que la incidencia en Nueva Zelanda es bastante elevada lo que podría corresponderse con la elevada prevalencia encontrada. Sorprendentemente, el rendimiento tanto de la sigmoidoscopia como de la

colonoscopia fue el mismo, aunque con una diferencia del 16% entre los procedimientos. Según los autores, estos resultados no muestran una clara ventaja de la sigmoidoscopia flexible frente a la colonoscopia como prueba primaria en el contexto de un cribado poblacional, a pesar de presentar ventajas como que conlleva una preparación menor, puede realizarse fuera del hospital, requiere menos práctica y es posiblemente más segura que la colonoscopia. Por tanto, la utilización de la sigmoidoscopia como prueba de cribado parece menos satisfactoria que la de utilizar la colonoscopia como primer método y de hecho, los autores recomiendan la colonoscopia como primera línea de investigación.

Según Verne y cols. (1998)(113), su estudio confirma una sensibilidad mayor de la sigmoidoscopia flexible cuando se compara con el test de sangre oculta en heces para neoplasias distales, pero refuta la hipótesis de que la detección de neoplasias se incrementa cuando se le añade el test de sangre oculta en heces. La baja participación y el elevado número de colonoscopias generadas, se suelen identificar como obstáculos para la realización de un cribado mediante sigmoidoscopia flexible, Verne y cols. (1998)(113) se plantean si estos obstáculos son salvables. Según los datos de su estudio, la realización de la colonoscopia podría ser reducida de un 20 a un 7%, si los pólipos fuesen biopsiados durante el cribado y sólo se llamase a los pacientes con adenoma para su realización. Por otra parte, la tasa de resultados positivos de los tests de sangre oculta en heces (0,8%) fue bastante baja debido, según los autores, al cumplimiento de la restricción de dieta. Concluyen que la introducción de un cribado con sigmoidoscopia flexible debería de ser desaconsejado hasta que exista más evidencia sustancial de su efectividad.

Rasmussen y cols. (1999)(114) observaron que el test de SOH no aumentó el VPP de la sigmoidoscopia flexible y que la mayoría de los cánceres de intervalo avanzados se detectaron en un periodo corto de tiempo, a pesar de ser menos frecuente tras el cribado por sigmoidoscopia más sangre oculta en heces que después de sangre oculta en heces sólo, lo que sugeriría que la realización de una sola sigmoidoscopia no sería un método óptimo de cribado. Por ello se ha sugerido que la colonoscopia realizada de inicio superaría las desventajas de la sigmoidoscopia, siendo óptima la sensibilidad y especificidad para neoplasias, aunque requeriría especialistas cualificados y siendo la tasa de complicaciones más elevada. A pesar de los inconvenientes, la sigmoidoscopia presenta importantes ventajas, siendo la más importante, el elevado rendimiento en las neoplasias colorrectales y la posibilidad de reducir el uso del Hemoccult II, dado que la mayoría de las lesiones detectadas en el grupo combinado lo fueron después de la sigmoidoscopia. Sin embargo, la sigmoidoscopia podría pasar por alto cánceres que no se encuentren en la región examinada.

Para el trabajo de Lieberman y cols. (2001)(32) de este apartado, los autores utilizaron los datos conseguidos de 13 centros médicos de Veterans Affairs y utilizados en el estudio en el que evaluaron el uso de la colonoscopia como un procedimiento de cribado primario en adultos asintomáticos, realizado por este grupo investigador en el año 2000 (105). Hay que destacar que en este estudio no se realiza realmente la sigmoidoscopia flexible, sino que lo que se hace realmente es una colonoscopia, decidiendo los autores definir la sigmoidoscopia como el examen de la porción distal del colon que incluye el recto y el colon sigmoide durante la exploración de la colonoscopia. Este estudio informa de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la realización de un único test de sangre oculta en heces rehidratado sólo o en combinación con la colonoscopia, basándose en la teoría de que la detección de pólipos distales incrementa la tasa de detección de neoplasias proximales. El resultado del test de SOH fue positivo en el 6,4% de los sujetos sin pólipos, comparado con el 7% de los sujetos que presentaban pólipos tubulares pequeños. Por lo tanto la realización del test de SOH una sola vez no es útil en la identificación de este tipo de pólipos. Sin

embargo y en contraste, se identificó el 23,9% de los individuos con neoplasia avanzada y el 35,6% de los sujetos con cáncer o adenomas con un elevado grado de displasia en un solo cribado. La detección por sigmoidoscopia flexible detectó el 70,3% de los pacientes con neoplasia avanzada y la adición del test de SOH una sola vez no incrementó de forma significativa la tasa de detección. El test combinado una sola vez no identificó el 24% de los pacientes con neoplasia avanzada, especulando los autores que la repetición de las pruebas a intervalos adecuados podría incrementar la tasa de detección. En pacientes de mayor edad, las neoplasias avanzadas son más frecuentes en el colon proximal, sin adenomas en el colon distal (105, 106) y para estos pacientes, el test de sangre oculta podría resultar útil. Sin embargo los autores encontraron que la tasa de positivos para el test de SOH realizado una sola vez, en individuos con neoplasias avanzadas y sin adenomas distales disminuye con la edad. Es importante destacar que en este estudio existen una serie de limitaciones importantes, como los propios autores afirman: los resultados solo pueden ser generalizados a hombres y la definición que utilizan de exploración distal mediante sigmoidoscopia comprende hasta el colon ascendente, lo que podría sobreestimar la sensibilidad de la sigmoidoscopia. Concluyen que el cribado mediante la realización de una prueba de sangre oculta en heces más sigmoidoscopia no identifica cerca del 25% de los sujetos con neoplasia avanzada, ni la mitad de los que presentan neoplasias proximales avanzadas. Por consiguiente, los médicos no deberían descartar la existencia de neoplasias avanzadas cuando la realización de una prueba por SOH da un resultado negativo. Finalmente argumentan que la efectividad del test de SOH más sigmoidoscopia puede ser incrementada si se realiza a intervalos apropiados.

- **Participación de los individuos.**

En cuánto a la participación, existen importantes diferencias entre los diferentes estudios. Así, Winawer y cols., (1993)(103) observaron que la participación desciende a medida que el ensayo se desarrolla en el tiempo, pasando de porcentajes del 70-80% la primera vez que se realiza la prueba, al 20-56% en un segundo test. La participación en la realización de pruebas combinadas varía considerablemente según los estudios, encontrando valores del 30,1% (113) hasta valores del 48% (112). En el estudio realizado por Brevinge y cols. (1997)(111) observaron que la tasa de participación era mayor cuando se ofertaba solo la realización de la sigmoidoscopia flexible, con un 49%. Este porcentaje es intermedio con respecto a otros estudios realizados que presentan tasas que oscilan entre el 20% (112) y el 76% (110). La aceptación es mayor en el grupo al que se ofrece solo el test de sangre oculta en heces, alcanzándose una participación de hasta el 80% (109), aunque cuando esta prueba se ofertó a la población general se obtuvieron tasas del 31,6% (113). En el estudio realizado por Rasmussen y cols. (1999)(114), la reinvitación aumentó la participación entre los individuos, por lo que consideran que merece la pena realizarla. En este punto, Verne y cols. (1998)(113) argumentan que después de la reinvitación y teniendo en cuenta que aproximadamente un 16% de las cartas fueron enviadas incorrectamente, el porcentaje estimado de participación de la sigmoidoscopia flexible sería aproximadamente de un 60%. Berry y cols. (1997)(112) señalan que a pesar de la baja participación lograda en su estudio, se ha demostrado el potencial de la sigmoidoscopia flexible para incrementar el rendimiento de la detección de neoplasias, aunque argumentan que este beneficio solo podría lograrse realizando estrategias que consiguieran incrementar la participación. Por último, Elwood y cols. realizaron en 1995 (110) un estudio en el que entre los objetivos incluían la evaluación de la aceptación de la sigmoidoscopia flexible o colonoscopia entre individuos con familiares o sin ellos con cáncer colorrectal. En este estudio la participación de la población asintomática fue del 62%, que es bastante elevada y comparable a la conseguida por el test de SOH en otros estudios (116). Según los autores es poco probable que la selección de los sujetos en el estudio influyera en la participación puesto que no se

observó una participación más elevada en el grupo de los parientes con historia familiar con respecto al otro grupo (75 vs 77,1%).

6. ESTUDIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD

No se ha realizado una revisión sistemática exhaustiva, sino una recopilación de la bibliografía más importante, seleccionando los estudios más recientes. No obstante, los resultados de los mismos varían ampliamente de unos a otros, por lo que se han elegido diferentes estudios para que reflejen esta amplia diversidad de conclusiones.

Cabe destacar la revisión sistemática realizada en el año 2002 por la U.S. Preventive Services Task Force y el estudio realizado en España por Tárraga publicado en el año 2000, el cual refleja la evaluación económica del programa de cribado mediante SOH realizado en Albacete.

- **Revisión sistemática de la U.S. Preventive Services Task Force (Pignone y cols., 2002)(117)**

Los autores revisaron las evaluaciones económicas originales del cribado de cáncer colorrectal en pacientes asintomáticos, buscando aquellos estudios que comparan el coste-efectividad incremental de las diferentes estrategias utilizadas en el cribado de CCR con el hecho de no realizar el cribado, o que comparan una estrategia con otra, así como las diferentes edades de comienzo y finalización del cribado. De los 180 artículos identificados en la búsqueda seleccionaron siete para la realización de su informe: Wagner y cols., 1996(118); Frazier y cols., 2000(119); Khandker y cols., 2000(120); Sonnenberg y cols., 2000(121); Vijan y cols., 2001(122); Loeve y cols., 2000(123); Ness y cols., 2000(124), en los que examinaron tres preguntas:

1. ¿cuál es el coste-efectividad del cribado de CCR mediante cualquier estrategia comparado con la no realización del cribado?
2. ¿podemos utilizar los datos de coste-efectividad incremental para determinar la efectividad relativa y el coste-efectividad de las diferentes opciones de cribado y por consiguiente determinar si existe una estrategia preferida para el cribado?
3. ¿cuál es el coste-efectividad incremental de continuar realizando el cribado
4. hasta los 85 años de edad comparado con finalizar el cribado a los 70, 75, u 80 años de edad? ¿cuál es el coste-efectividad incremental de comenzar el cribado a los 40 años comparado con comenzar a los 50 años?

Para cada estudio utilizaron los datos disponibles para tabular los años de vida ganados y el coste por persona de cada una de las principales estrategias consideradas: SOH anualmente, sigmoidoscopia cada cinco años, EBDC cada cinco años y colonoscopia cada 10 años (a los 55 y 65 años de edad o solo una vez en la vida).

Las estrategias fueron definidas como: si una estrategia era más costosa y menos efectiva que otra, se consideraba como "fuertemente dominada". Si una estrategia era poco efectiva y con un cociente de coste-efectividad más elevado era considerada como "débilmente dominada". Los cocientes de coste-efectividad para todas aquellas estrategias no dominadas fueron calculadas utilizando la

siguiente formula: (coste estrategia 2 – coste estrategia 1)/(años de vida ganados con la estrategia 2 – años de vida ganados con la estrategia 1).

En respuesta a la primera pregunta, los autores argumentan que todos los estudios encontraron que el cribado de CCR por cualquier estrategia redujo la mortalidad en adultos asintomáticos mayores de 50 años. El cociente del coste-efectividad incremental de las diferentes estrategias estuvo entre \$10.000 y \$25.000 por año de vida ganado (referidos al año 2000). Aunque los resultados de los diferentes estudios fueron relativamente coherentes, las consideraciones acerca del coste-efectividad del cribado de CCR podrían haber sido demasiado optimistas. Análisis alternativos de sensibilidad que consideran o asumen el “peor de los casos” en el comportamiento de las neoplasias y la efectividad del tratamiento, producen generalmente cocientes de coste-efectividad de \$100.000 /año.

En respuesta a la segunda pregunta, los autores señalan que dependiendo del estudio, se podría considerar más efectiva una u otra estrategia. De esta manera, el análisis realizado tanto por Wagner (118) como por Fraizer (119) y por Vijan (122), coincidió en que la combinación de SOH anual más sigmoidoscopia cada cinco años era la más efectiva. Por su parte, Khandker y cols., (120) y Sonnenberg y cols., (121) encontraron que la colonoscopia realizada cada 10 años era la más efectiva, aunque estos últimos no consideraron la combinación de SOH con sigmoidoscopia. Cuatro o cinco estrategias múltiples de análisis encontraron que el test de SOH sólo era más efectivo que la sigmoidoscopia sola para reducir las muertes por CCR (118-120, 122).

Hay que considerar que la estrategia más coste-efectiva depende del precio que uno está dispuesto a pagar por años adicionales de vida ganados. Si se asume que no se desea pagar más de \$ 20.000 por año de vida ganado, los cinco estudios llegaron a conclusiones heterogéneas acerca de la mejor estrategia. Al menos un análisis encontró que el test de SOH anual, la sigmoidoscopia cada cinco años y la colonoscopia cada 10 años podría ser el mejor método de cribado. De esta manera si se está dispuesto a pagar más, las estrategias que saldrían favorecidas serían la colonoscopia cada 10 años y la SOH anualmente más la de sigmoidoscopia cada cinco años.

Con respecto a la pregunta número tres, los autores no encontraron estudios que examinaran el coste-efectividad incremental sobre la edad en la que se debe finalizar el cribado. Rich y Black (125), a partir de análisis de tablas de vida sugirieron que iniciando el test de SOH a los 50 años, sobre los 75 años de edad se lograba un 68% de la reducción potencial de la mortalidad. Si el cribado continuase hasta los 80 años se lograría una reducción potencial del 83%.

De los siete análisis de coste-efectividad seleccionados, cinco examinaron múltiples estrategias utilizadas en el cáncer colorrectal y dos examinaron estrategias únicas. A pesar de las limitaciones que habría que tener en cuenta en la interpretación de los resultados, los siete análisis concluyeron que la realización de un cribado de cáncer colorrectal en individuos asintomáticos de 50 años de edad o mayores, reduciría la mortalidad en comparación con el hecho de no realizar el cribado. Este coste por año de vida ganado para el cáncer colorrectal (de \$10.000 a \$25.000 según las diferentes estrategias) es comparable al de otras intervenciones de medicina preventiva como puede ser la realización del cribado de cáncer de mama mediante mamografía en mujeres de 50 años o mayores.

A partir de los análisis de estos estudios no se pudo determinar cuál era el mejor método de cribado. La estrategia más efectiva parece ser la colonoscopia cada 10 años o la combinación del test de SOH con sigmoidoscopia cada cinco años.

Las diferencias en la efectividad y en el incremento del coste-efectividad fueron relacionados con las diferentes suposiciones que cada modelo realiza acerca del comportamiento del cáncer colorrectal, de la efectividad y de los efectos adversos asociados a cada estrategia y de la probabilidad de que los pacientes completen los diferentes tests requeridos para las mismas. Debido a los limitados datos empíricos no se puede decir cual de las suposiciones es la más exacta, no pudiéndose establecer la estrategia más coste-efectiva para el cribado. Sin embargo, los autores concluyen con seguridad que cualquiera de los métodos son efectivos con respecto a la opción de no realizar el cribado en adultos asintomáticos de 50 años o mayores. Con respecto a cuál es la mejor edad tanto para el inicio como para la finalización del cribado, los autores no encontraron evidencia suficiente para determinar una información útil para realizar ninguna recomendación.

- **Evaluación económica del cribado de CCR con detección de SOH (Tárraga y cols., 2000)(126)**

Este estudio retrospectivo de 10 años fue llevado a cabo en España a raíz del cribado de CCR realizado en Casas Ibáñez (Albacete), siendo su objetivo analizar el coste/beneficio (ACB), el coste/efectividad (ACE) y el coste/utilidad (ACU) del cribado de CCR mediante el test de sangre oculta en heces frente a la opción de no realizar el cribado en esta zona en concreto. Se utilizó como fuente de información la tarifa en pesetas de las compañías aseguradoras en el año 1998. Los datos requeridos fueron los costes directos del cribado (tests de Hemoccult), coste de las colonoscopias realizadas, procedimientos quirúrgicos incluyendo las estancias hospitalarias, quimioterapia (si ésta es requerida), costes de personal, de reclutamiento, de análisis de los tests y costes del tratamiento paliativo. Estos costes fueron valorados en relación con las categorías clínicas para calcular un coste medio, posibilitando que la incidencia acumulada sea utilizada para calcular los costes de tratamiento y los beneficios en un periodo de 10 años.

Estudio de coste-beneficio: el beneficio social fue definido como la diferencia entre los costes y el beneficio social del cribado de cáncer colorrectal mediante sangre oculta en heces en una zona de salud determinada. Antes del cribado se investigó la incidencia de CCR en esta zona de estudio, lo que hizo posible comparar las dos opciones: realizar el cribado o no hacer nada. Con respecto a los costes, se asumió que tanto las intervenciones quirúrgicas como los subsecuentes tratamientos en los estadios más avanzados del cáncer implicaban un 100% o más de incremento con respecto a la detección de los cánceres en estadios tempranos. Los autores asumieron que durante este periodo habría 23 casos de CCR como en la década previa de acuerdo con el estudio preliminar. De esta manera, añadiendo los costes de cribado y los costes de cánceres que podrían aparecer entre los no cribados, el coste aproximado de realizar el cribado sería de aproximadamente 14.458.873 pts (86.899,58€) comparado con el gasto de 16.459.940pts (98.926,23 €) de la opción de no hacer nada. Por tanto, considerando el ahorro de 2.001.067pts (120.26,65 €) se puede decir que el cribado conlleva un ahorro del 12,75% en comparación con no hacer nada.

Análisis de coste-efectividad: el estudio consideró la utilidad de la introducción del cribado de CCR con SOH como método de diagnóstico temprano en el CCR. Los resultados de esta opción fueron medidos en términos del número de casos asintomáticos diagnosticados, por lo que el numerador fue el coste total del cribado, incluyendo la cirugía y los subsecuentes tratamientos, y el

denominador fue el número de casos detectados. El coste-efectividad del programa fue deducido del cociente de los costes totales (7.254.299 pts) y los casos de cánceres asintomáticos detectados (127), lo que representaría un gasto aproximado de 806.025 pts (4.844,31 €) por cada cáncer asintomático detectado.

Análisis coste-utilidad. El análisis de coste-utilidad es utilizado para realizar decisiones con respecto a la efectividad de diferentes intervenciones o programas de salud. Los análisis de estos autores compararon los costes de las dos opciones, con los resultados medidos en años vividos ajustados a la calidad de vida (AVAC). Los resultados de las dos opciones fueron expresados en términos de coste por AVAC (la calidad de vida fue calculada para un paciente tipo de 68 años de edad para las dos opciones y para cada sexo por separado). Para los hombres, la opción A presenta un coste de 6.317,75€ (1.051.185 pts) frente al coste de 25.364,6€ (4.220.315pts) de la opción B de no hacer nada. Para las mujeres el coste de la opción A fue de 3.394,49€ (564.795 pts) comparado con 14.507,44€ (2.413.834 pts) de la opción B.

Para concluir, estos autores creen que a partir de la evidencia científica disponible el cribado de CCR mediante SOH, debería de recomendarse en personas a partir de los 50 años de edad, cada dos años, los tests deberían de realizarse sin rehidratación y como prueba diagnóstica debería realizarse la colonoscopia en todos aquellos pacientes cuyo resultado fuera positivo.

- **Coste-efectividad del cribado por colonoscopia (Sonnerberg y cols., 2000)(121)**

Este estudio fue incluido en la revisión de la U.S. Preventive Service Task Force, su objetivo fue comparar el coste-efectividad del test de SOH, la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia. En el diseño se compararon estas tres estrategias utilizando los modelos informáticos del método de Markov en una población hipotética de 100.000 personas con 50 años de edad que fueron sometidas a un test anual de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia cada cinco años y colonoscopia cada 10 años. Los resultados positivos de SOH y sigmoidoscopia fueron examinados mediante colonoscopia y después de la polipectomía, la colonoscopia se repitió cada tres años aunque no se encontrasen pólipos. Las tasas de transición fueron estimadas a partir de las estadísticas demográficas de los EE.UU., de las estadísticas de cáncer y de los datos publicados de sensibilidad, especificidad y efectividad de las técnicas utilizadas en el cribado. Los costes del cribado y los cuidados del cáncer fueron estimados a partir de los datos del Medicare.

La población de estudio fue seguida anualmente hasta la muerte y la medida de resultado utilizado fue el cociente del coste-efectividad incremental. La efectividad del cribado fue medida en términos de años de vida ganados mediante la prevención de cáncer colorrectal y la mejora en la supervivencia de los estadios tempranos del cáncer. Los datos publicados correspondientes al año 1998 estiman que los costes de los cuidados médicos de los pacientes con CCR varían de \$25.000 a \$45.000 siendo estos últimos datos los más recientes (128-130).

Las suposiciones de base indican que el coste total se incrementa desde la opción de no hacer nada, seguida de la realización del test de SOH, colonoscopia y finalmente el gasto mayor sería la realización de la sigmoidoscopia. De la misma manera, la efectividad del cribado, evidenciada como el número de años de vida ganados, se incrementa desde la opción de no realizar el cribado, a realizar el test de SOH, realizar sigmoidoscopia, y realizar colonoscopia. En cuanto a la media de los cocientes de coste-efectividad para las diferentes estrategias, el estudio muestra que el test de SOH y la sigmoidoscopia son relativamente más caras que la colonoscopia. La estrategia de no

realizar nada es la que presenta el cociente coste-efectividad infinitamente mayor por años de vida ganados, ya que presenta un coste positivo, pero los años de vida son cero. Con respecto al cociente coste-efectividad incremental, los resultados de las condiciones de base sugieren la siguiente interpretación: el test de SOH representa una opción coste-efectiva cuando se compara con el hecho de no realizar el cribado; la sigmoidoscopia flexible es una alternativa cara con respecto al test de SOH y finalmente la colonoscopia está asociada a un relativamente modesto cociente coste-efectividad incremental comparado con el test de SOH.

Según los autores, el modelo de cribado de CCR de este estudio sugiere que la colonoscopia cada 10 años es un método coste-efectivo comparado con la mejor alternativa siguiente, el test de SOH. El cribado mediante SOH cuesta menos pero gana menos años de vida que la colonoscopia, por lo que el test de SOH podría ser un método de cribado coste-efectivo si la elevada participación se mantuviera sobre un periodo de tiempo prolongado y si los tests se mantuvieran a bajo coste. Una estrategia de cribado utilizando la sigmoidoscopia flexible cada cinco o 10 años sería menos efectiva que los otros dos métodos mencionados. Por último, aunque tanto el test de SOH como la sigmoidoscopia flexible representan la estrategia más barata, el incremento en el coste de la colonoscopia se ve compensado en parte por los subsecuentes costes de los cuidados médicos necesarios para los cánceres perdidos por aquellas estrategias, pudiéndose producir además costes adicionales del seguimiento de todos aquellos casos que han dado positivo y necesitan una exploración por colonoscopia.

La estimación del coste-efectividad incremental para una población de 100.000 personas alrededor de los 50 años de edad sería de \$39 millones para el test de SOH, de \$180 millones para la sigmoidoscopia flexible y de \$190 millones para la colonoscopia, hasta que la cohorte muriese. Finalmente concluyen que sus estudios revelan una ventaja potencial de la realización de la colonoscopia cada 10 años como estrategia de cribado en el CCR y aunque representa una opción inicial más cara que el test de SOH anualmente o que la sigmoidoscopia flexible cada cinco años, previene más cánceres, ganando más años de vida. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio presenta una serie de limitaciones, siendo la principal el hecho de no estar basado en estudios poblacionales sino en sujetos hipotéticos. Tampoco consideraron los cambios potenciales de la sensibilidad y especificidad en los consecutivos tests de SOH (detección de cánceres de intervalo) y omitieron el impacto del CCR y del cribado en los costes indirectos.

- **Coste-efectividad del cribado de CCR (Fraizer y cols., 2000)(119)**

Este estudio fue incluido en la revisión de la U.S. Preventive Service Task Force, presenta como objetivo evaluar las consecuencias, los costes y el coste-efectividad del cribado de CCR en individuos asintomáticos. En el diseño del estudio se utilizó el modelo de Markov para el análisis de coste-efectividad, y al igual que en el estudio anterior, no está basado en un estudio poblacional sino que se utilizan sujetos hipotéticos que representan una población asintomática de 50 años de edad. Las principales medidas de resultado que se emplearon fueron la esperanza de vida, los costes de vida perdidos y el cociente de coste-efectividad incremental. Analizaron 22 estrategias diferentes de cribado (en función de la estrategia, de la edad y raza del paciente y de la tasa de participación). Estos autores llegaron a la conclusión de que el coste-efectividad del cribado de CCR es similar a otras estrategias de cribado como pueden ser el cáncer de mama o de cérvix, incluso aunque no se logre una participación elevada, considerando que la estrategia más coste-efectiva es el método combinado del test de SOH rehidratado anualmente más la realización de la sigmoidoscopia flexible cada cinco años, presentando una reducción del 80% en la mortalidad por

cáncer colorrectal y un cociente coste-efectividad incremental de \$92.900 por año de vida ganado (costes del año 1998).

- **Otros estudios:**

El artículo de Whynes y cols. de 1998(131), está basado en el ensayo clínico aleatorio llevado a cabo en Nottingham (U.K.). Los costes se corresponden con los años 95-96 y se utilizó un modelo semi-Markov para cuatro posibilidades de progresión de la enfermedad, siendo calculados separadamente para hombres y mujeres y para cinco situaciones simuladas. Como medida de los resultados se eligió la calidad ajustada a años de vida (AVAC) ganados en comparación con la estrategia de no realizar el cribado, para una cohorte de 100.000 participantes. El análisis del coste cubrió los gastos de la detección y del tratamiento del CCR, pero no los costes indirectos. El número de AVACs conseguidos fueron 257 para los participantes del sexo masculino, mientras que para las mujeres fue del 322. Los costes adicionales de la realización del cribado frente a la opción de no realizarlo fue de 1.463.338 libras para los hombres y de 1.594.678 para las mujeres. Con respecto a los cocientes del coste-efectividad incremental, esto es, el coste por AVAC ganado, fue de 5,85 para los hombres y de 4,95 en las mujeres. Whynes y cols. concluyen que el coste estimado por AVAC ganado debido al cribado de CCR muestra que este procedimiento es similar al cribado de cáncer de mama a corto plazo, en cuanto al coste-efectividad. Los revisores comentan que el modelo semi-Markov parece apropiado, sin embargo sería importante aportar otros datos como los procedimientos y métodos para estimar la calidad de vida. El análisis de costes presenta aspectos adecuados como son el año de los precios y que se haya especificado la perspectiva adoptada. Sin embargo también presenta una serie de limitaciones, ya que el perfil de los recursos no fue informado de forma separada de los gastos, los detalles de la estimación de los métodos de coste fueron inadecuados, los análisis de coste directos no parecen coherentes y algunos puntos fueron omitidos del análisis. Por último, los efectos de los procedimientos alternativos sobre los costes indirectos no fueron abordados.

El artículo de McMahon y cols. del 2001(132) analiza en diferentes estudios, los diferentes métodos de cribado para determinar cuál de ellos es el más coste-efectivo. Los costes y beneficios de los diferentes métodos de cribado fueron combinados mediante un análisis de coste-efectividad y los resultados fueron presentados como el cociente del coste-efectividad incremental (ICER) para las estrategias no dominantes para cada estudio.

En el primer estudio, para individuos del sexo masculino, el cociente del coste-efectividad incremental (dólares por año de vida ganado), fue de \$12.897 para el test de SOH anualmente y de \$23.249 para EBDC cada cinco años con SOH anualmente. Para las mujeres fue de \$15.637 y de \$34.974, respectivamente.

En el segundo estudio, el ICER fue de \$10.056 para la sigmoidoscopia flexible cada 10 años, de \$1.469 para el EBDC cada cinco años y de \$25.745 para el EBDC cada tres años.

En el tercer estudio, el ICER fue de \$9.041 para la sigmoidoscopia flexible cada 10 años, de \$12.258 para la colonoscopia cada 10 años, de \$23.581 para la sigmoidoscopia flexible cada diez años con SOH anualmente, de \$28.954 para el EBDC con SOH anualmente y de \$55.263 para el EBDC con SOH anualmente.

Los autores del artículo concluyen que la estrategia más coste-efectiva sería el uso del EBDC cada cinco años, solo o en combinación con el test de SOH realizado anualmente. Sin embargo, hay que

considerar que las características de la población estudiada no están demasiado claras y los autores no expusieron la perspectiva desde la cuál se condujo el estudio.

7. DISCUSIÓN GENERAL

En los anteriores apartados se ha realizado una discusión específica de cada uno de los métodos utilizados en el cribado de CCR.

En este apartado se resume que el método que presenta un mayor número de estudios de calidad en base al nivel de evidencia científica para la realización de un cribado poblacional es el de SOH. Posteriormente estaría la prueba de sigmoidoscopia flexible, después los métodos que combinan ambas técnicas y finalmente tendríamos el método de la colonoscopia. No obstante, en la literatura revisada no se establece de forma concluyente un determinado test o prueba para la realización de un cribado poblacional para el cáncer colorrectal.

Tras la realización de la presente revisión sistemática, y si tenemos en cuenta los principios de cribado realizados por Wilson y Jungner en 1968 (26) (ver apartado 2.1. de la introducción) y los aplicamos al cribado de CCR, observamos que cumple la mayoría de criterios necesarios para ser incluido dentro de un programa de cribado poblacional.

PRINCIPIOS DE CRIBADO (Wilson y Junger, 1968)(26)	APLICABILIDAD AL CRIBADO DE CCR
1. La enfermedad debe ser un problema de salud importante.	El cáncer colorrectal es un problema grave de salud en los países desarrollados cuya tasa de incidencia ha aumentado de forma progresiva en los últimos años produciendo una elevada mortalidad y morbilidad.
2. Debería de existir un tratamiento aceptado para los pacientes con dicha enfermedad.	Existe un tratamiento bien determinado, la cirugía, que es más efectiva cuanto más temprano es el diagnóstico del cáncer, de ahí la importancia de una detección precoz.
3. Disponibilidad de los recursos necesarios tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.	Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado de CCR sería necesario realizar un estudio exhaustivo para determinar la disponibilidad de recursos del Sistema Nacional de Salud.
4. Existencia de un estado latente reconocible o de una sintomatología temprana.	Más del 90% de los tumores malignos colorrectales son adenocarcinomas glandulares, cuyo primer síntoma es la hemorragia oculta en heces.
5. Debería existir un test o examen adecuado de cribado.	Como se ha visto, existen diversas pruebas para la realización del cribado de cáncer colorrectal.
6. El test debería ser fácilmente aceptado por la población.	Posiblemente, hasta la fecha, el test de sangre oculta en heces es el test mejor aceptado por la población.
7. La historia natural de la enfermedad, desde su estado latente hasta su fase de estado, debe ser conocida adecuadamente.	El cáncer colorrectal presenta una lenta evolución de la enfermedad lo que permite la detección de la enfermedad en estado presintomático.

8. Debe existir un consenso acerca de quienes tratar como pacientes.	El tratamiento del CCR y la definición de paciente está protocolizado en diferentes guías de práctica clínica.
9. El coste total del programa de cribado, incluyendo el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados, debería estar equilibrado económicamente con el gasto sanitario global del Sistema de Salud.	Se necesitaría realizar un estudio de costes que permita tener estimaciones adecuadas del coste de un cribado de CCR poblacional y de su repercusión en nuestro sistema sanitario .
10. El programa de cribado debería ser un proceso continuo y no un proyecto que se realice una sola vez.	En caso de implantación del cribado de CCR, debería ser realizado de manera continua y bien establecida, como ya sucede con otros programas, como en el cribado de cáncer de mama.

Aun en el caso de que una enfermedad cumpla con los requisitos que permitan incluirla en un programa de cribado, y aun disponiendo de pruebas diagnósticas apropiadas, no puede asegurarse que dicho programa sea necesariamente recomendable. El programa de detección precoz no sólo ha de identificar la enfermedad en fase preclínica en gran número de personas, sino que el tratamiento precoz debe disminuir la mortalidad y mejorar la supervivencia y la calidad de vida, en mayor medida que el tratamiento en la fase clínica.

De esta forma, además de cumplir con estos criterios de cribado, también es necesario conocer la postura de los diferentes organismos y sociedades de peso a nivel mundial. Es por ello por lo que se ha hecho una búsqueda de las recomendaciones tomadas por estas entidades, las cuales se describen a continuación:

7.1. RECOMENDACIONES DE DIFERENTES ORGANISMOS Y SOCIEDADES

Se ha hecho una recopilación de las recomendaciones sobre el cribado de CCR emitida por diferentes organizaciones. No es una lista exhaustiva por lo que es posible que algunas recomendaciones de organismos no aparezcan reflejadas. No obstante se ofrece una visión de conjunto que puede considerarse significativa, ya que se incluye información sobre las principales organizaciones interesadas en el tema.

Aunque todas las recomendaciones han sido emitidas por organismos o instituciones de prestigio, varían ampliamente en cuanto a la metodología con la que fueron establecidas y son poco concretas en cuanto a la prueba de cribado seleccionada y su periodicidad.

Deberían de tomarse como referencia las recomendaciones realizadas por organismos de países que compartan un modelo sanitario similar al nuestro, es decir, con una organización centralizada y cobertura amplia en términos de acceso gratuito o cuasi gratuito. La razón de ello es que los países con modelos sanitarios más liberales, cuyo ejemplo más conocido es EE.UU, no suelen llevar a cabo programas de ámbito nacional o regional. Además, en el primer caso, predominan los criterios de coste-efectividad mientras que en el segundo los criterios utilizados atienden más a los deseos de los profesionales y/o usuarios. La información se resume a continuación en la siguiente tabla:

Organización	Año	Método de desarrollo de la guía	Recomendaciones
U.S. Preventive Service Task Force (1)	2002	Valoración de la evidencia existente	Recomienda fuertemente el inicio del cribado a los 50 años de edad para individuos asintomáticos.
			Test de SOH anualmente.
			Sigmoidoscopia de forma periódica.
			Combinación del test de SOH y sigmoidoscopia.
			Concluyen que la evidencia fue insuficiente para realizar recomendaciones tanto a favor como en contra de la colonoscopia o del enema baritado.
Organización Mundial de la Salud (2)	2002	Valoración de la evidencia existente	Solo recomienda el cribado en el caso del cáncer de mama y cérvix.
Canadian Task Force on Preventive Health Care (3)	2001	Valoración de la evidencia existente	Inicio del cribado a los 50 años de edad para individuos asintomáticos.
			Test de SOH anual o bienalmente.
			Sigmoidoscopia de forma periódica.
			Combinación del test de SOH y sigmoidoscopia.
			No existe evidencia suficiente para incluir o excluir la colonoscopia como prueba inicial de cribado.
American Cancer Society (4)	2001	Valoración de la evidencia existente	El test de SOH anualmente es una opción aceptable.
			La prueba de sigmoidoscopia flexible cada cinco años es una opción aceptable.
			Combinación del test de SOH anualmente y sigmoidoscopia cada cinco años es una opción aceptable.
			La exploración entera del colon tanto por colonoscopia cada 10 años como por EBDC cada cinco años es una opción aceptable.
Institute for Clinical Systems Improvement (5)	2001	Valoración de la evidencia existente	El test de SOH anualmente es una opción aceptable.
			La prueba de sigmoidoscopia flexible cada cinco años es una opción aceptable.
			Combinación del test de SOH anualmente y sigmoidoscopia cada cinco años es una opción aceptable.
			La exploración entera del colon por colonoscopia cada 5-10 años es una opción aceptable.
American College of Gastroenterology (6)	2000	Desconocido	Inicio del cribado a los 50 años de edad para individuos asintomáticos. Toman como estrategia preferida la colonoscopia cada 10 años y como estrategia alternativa la sigmoidoscopia flexible cada cinco años + el test de SOH anualmente.
The European Group for Colorectal Cancer Screening (7)	1999	Valoración de la evidencia existente + Opinión de expertos	Recomienda fuertemente el inicio del cribado a los 50 años de edad para individuos asintomáticos mediante el test de SOH de forma repetida.
Europe against Cancer Programme (8)	1999	Opinión de expertos	Realización del cribado en individuos asintomáticos de edades comprendidas entre los 50-69 años de edad mediante SOH.
The Ontario Expert Panel on Colorectal Cancer (9)	1999	Valoración de la evidencia existente + Opinión de expertos	Realizar un cribado multifásico empezando con el test de SOH en individuos asintomáticos de edades comprendidas entre los 50-75 años.
			No encuentran evidencia directa de beneficio sobre la mortalidad utilizando como prueba el EBDC como test inicial de cribado.
American Gastroenterological Association (10)	1997	Valoración de la evidencia existente	El test de SOH anualmente es una opción aceptable.
			La prueba de sigmoidoscopia flexible cada cinco años es una opción aceptable
			Combinación del test de SOH y sigmoidoscopia
			La exploración entera del colon tanto por colonoscopia cada 10 años es una opción aceptable.

7.2. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Como ya se ha comentado en la introducción, en los programas de cribado el beneficio se concentra en un pequeño porcentaje de pacientes a cambio de ciertos inconvenientes para una gran mayoría de la población cribada, siendo imposible *a priori* conocer que pacientes se beneficiaran y cuales no. Esto plantea varios problemas éticos importantes, ya que se debe ser estrictamente riguroso en la evaluación de la efectividad del programa de cribado para asegurarse, dentro de lo posible, que los beneficios del programa superan a los inevitables daños ligados a toda intervención médica.

Este deber se extiende al compromiso de mantener elevados niveles de calidad ya que este es un factor crítico para mantener el balance beneficio/perjuicio del programa en un saldo positivo. También hay que recordar que no se está atendiendo a la demanda espontánea de un paciente enfermo o con un problema, sino que se está invitando a una persona sana a someterse a una intervención de la que podrían derivarse perjuicios. Esto plantea exigencias específicas a la hora de solicitar el consentimiento. La información necesaria para obtener el consentimiento puede tener sin embargo como consecuencia una posible disminución en la participación, lo que como ya se ha comentado es un elemento imprescindible en la efectividad de un programa de cribado, creando así un dilema para los organizadores que ha de resolverse adecuadamente.

Con respecto a los aspectos legales, es inherente a cualquier programa de cribado la existencia tanto de falsos positivos como de falsos negativos. Es por tanto importante educar a la población e informar a los individuos que se someten a las pruebas de este hecho. Aún así podrían existir demandas legales, tanto en el caso de la aparición de resultados falsos como en el caso de fallos de funcionamiento del programa.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El CCR se considera un importante problema de salud, con una elevada tasa de incidencia y mortalidad en los países desarrollados. España presenta tasas similares al resto de los países con el mismo nivel socio-económico.

La mayoría de estos cánceres surgen de pólipos adenomatosos benignos, siendo posible la extirpación de estas lesiones precursoras. Además, el largo intervalo de tiempo entre la aparición del pólipo y la transformación en cáncer, hace que exista un periodo preclínico prolongado en el que la enfermedad es detectable en su estadio presintomático, lo que lo convierte en un candidato idóneo para la realización de un cribado poblacional. La elevada información existente sobre el cribado poblacional para cáncer colorrectal y la enorme variabilidad de los estudios realizados, tanto en los objetivos planteados, en la metodología empleada, como en resultados aportados, no son concluyentes en cuanto a la utilización de una determinada prueba de cribado para el CCR.

De dichos estudios, se puede resumir que mediante cualquiera de los métodos utilizados se podría reducir la mortalidad por CCR en adultos asintomáticos. No obstante, en base a la evidencia encontrada se podría argumentar que la estrategia mejor avalada para la realización de un cribado poblacional, en cuanto a la reducción de la mortalidad y menor exposición de riesgo, sería la del test de sangre oculta en heces. Mientras que las estrategias de sigmoidoscopia y colonoscopia quedarían, hasta la fecha, como herramientas de diagnóstico, necesitándose más ensayos que concluyan que estos métodos puedan ser utilizados como pruebas primarias de cribado. Otra cuestión que apunta al test de sangre oculta en heces como primer método de cribado es el hecho de ser prácticamente inocuo, a diferencia de la sigmoidoscopia y colonoscopia que son estrategias invasivas con sus inherentes complicaciones asociadas.

La sigmoidoscopia conlleva la preparación del intestino mediante la utilización de enemas pero por lo general no requiere sedación, siendo generalmente bien tolerada y con un riesgo de complicaciones de aproximadamente una perforación por cada 10.000 exploraciones. En cuanto a la colonoscopia se requiere una preparación previa del intestino, siendo habitual la sedación del paciente, por lo que se requieren unas instalaciones adecuadas para la recuperación. Entre las complicaciones se incluyen perforaciones, hemorragias, depresión respiratoria debido a la sedación, arritmia durante el procedimiento, dolor abdominal pasajero e infecciones nosocomiales. Datos procedentes de diversos estudios en marcha, indican que aproximadamente uno de cada 1.000 pacientes sufre perforación, 3 de cada 1.000 una hemorragia importante y de 1 a 3 por cada 10.000 mueren como consecuencia del procedimiento. La tasa de complicaciones puede ser más elevada si se realiza la polipectomía. También cerca de 5 por cada 1.000 pacientes experimentan depresión respiratoria clínicamente significativa.

Este punto es de suma importancia puesto que una prueba de cribado está dirigida a una población, en principio sana para esa enfermedad, y que por tanto, no debe ser expuestas a elevados riesgos.

Como ya se comentó con anterioridad, la participación de los individuos en un programa de cribado es un factor clave a la hora de conseguir el buen funcionamiento y resultado del mismo. Por tanto

hay que tener en cuenta que a medida que el método de cribado incrementa su riesgo, se va a producir un descenso en la tasa de participación. Este hecho es otro factor que apoya la elección del test de sangre oculta en heces como una estrategia primaria de cribado.

Los estudios de coste-efectividad tampoco se decantan de manera clara por ninguna estrategia en concreto. No obstante la mayoría de los trabajos coinciden en que las razones de coste/beneficio, de coste/efectividad y de coste/utilidad son mejores en la estrategia de realizar el cribado frente a la opción de no realizar nada.

Un programa de cribado poblacional para el cáncer colorrectal es un proyecto complejo que necesita de estudios evaluativos acerca de la adecuación de su puesta en marcha y una vez tomada esta decisión, de una importante labor organizativa para su implantación.

Las mejoras en términos de salud y/o supervivencia de cualquier programa de cribado implican una serie de costes que es preciso tener en cuenta, como los derivados de la puesta en marcha del propio programa, los de tratamiento y seguimiento de los pacientes y los de la yatrogenia asociada y la ansiedad generada en relación con los falsos positivos. Con respecto a este último punto, del presente informe se deducen dos principios de gran importancia: la necesidad de informar al público y a los participantes de que un cierto nivel de falsos negativos es inevitable y de la importancia de establecer desde un principio sistemas muy rigurosos de garantía de calidad en un eventual programa.

ELEMENTOS A CONSIDERAR ANTE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO PARA EL CÁNCER COLORRECTAL

- **Programa organizado:**

El programa de cribado deberá estar perfectamente organizado en todas sus etapas para garantizar la calidad del mismo. De esta manera, las bases del programa deben ser explícitas tanto en la prueba de cribado a utilizar, en la periodicidad, en los criterios a emplear en los individuos con resultados positivos y en las guías de diagnóstico y tratamiento.

La implantación de un programa de CCR deberá estar apoyado por una infraestructura sanitaria adecuada y efectiva. Asimismo la infraestructura central y los elementos de la asistencia sanitaria, necesitarán estar bien organizados y coordinados para abordar efectivamente las demandas del programa, existiendo un suministro adecuado de recursos (económicos, físicos y humanos) para apoyar todos los aspectos del cribado.

- **Reclutamiento de pacientes:**

Toda la población en el rango de edad establecido para la realización de un cribado de cáncer colorrectal deberá tener acceso al mismo. Además el programa deberá asegurar una correcta

coordinación entre los diversos escalones asistenciales para asegurar una adecuada información, realización y seguimiento.

La etapa y el método de reclutamiento de los participantes en un programa de CCR es un factor de gran importancia, de este modo, es necesario conseguir una elevada participación para asegurar tanto el beneficio como la efectividad de dicho programa. Si la participación es baja no es posible alcanzar el objetivo de reducir la mortalidad en la población.

- **Consentimiento y participación voluntaria:**

Los individuos participantes en el cribado deberán ser informados adecuadamente en tiempo y forma acerca de los beneficios reales esperados y de los posibles daños, aunque esta información pueda tener como consecuencia una disminución de la participación. Asimismo, la población debe ser informada sobre la existencia tanto de los falsos positivos como de falsos negativos, y de que pueden revocar su participación en cualquier momento si así lo desean.

- **Privacidad y confidencialidad:**

La privacidad y confidencialidad de los individuos participantes en el programa de cribado deberá estar asegurado a todos los niveles.

- **Papel de la Atención Primaria:**

Como en cualquier programa de cribado, el CCR necesita el apoyo de las actividades de los médicos de familia y del resto del personal sanitario para proporcionar una adecuada educación sanitaria, informar de manera efectiva y para llevar a cabo las directrices del programa (consentimiento, responsabilidad, etc). La asistencia primaria debe estar preparada para ocuparse de las dudas y preguntas de los pacientes. Un programa de cribado deberá abordar la necesidad de la educación continuada de la Atención Primaria para asegurar una interpretación coherente y la puesta en práctica de las recomendaciones de cribado.

- **Monitorización y evaluación del programa:**

Todos los aspectos del cribado de CCR deberán estar sujetos a una continua monitorización y evaluación, con indicadores que permitan comparar los resultados con estándares preestablecidos y evaluar el cumplimiento de objetivos explícitos.

- **Sistemas de información:**

El programa deberá estar apoyado por un sistema de información capaz de de satisfacer las necesidades de confidencialidad, investigación y evaluación.

RECOMENDACIONES EN CASO DE UNA HIPOTÉTICA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD ESPAÑOL

1. Establecer un programa de cribado poblacional es un proyecto muy complejo. Es importante no subestimar los recursos necesarios ni las dificultades de alcanzar y mantener de forma sostenida el nivel de calidad necesario.
2. Antes del inicio del programa de cribado, deberá asegurarse la disponibilidad de los medios humanos y tecnológicos para asegurar la realización de la prueba diagnóstica confirmatoria y el tratamiento a todos los pacientes susceptibles y en un tiempo razonable.
3. Se recomienda hacer un estudio de costes que permita hacer estimaciones reales adecuadas al Sistema Nacional de Salud. Hay que tener en cuenta que debe garantizarse un soporte económico a largo plazo, ya que antes de diez años es difícil conseguir el objetivo del cribado en la población, es decir, una disminución de la mortalidad por CCR.
4. Antes de la implantación de un cribado a nivel nacional, se recomienda realizar primeramente estudios pilotos para poder estimar su posible factibilidad. En este sentido, los resultados obtenidos de estudios realizados en España no alcanzan el objetivo de participación mínima, absolutamente necesario para conseguir una reducción de la mortalidad a nivel de la población.
5. Todos los participantes deben estar perfectamente informados tanto de los beneficios como de los riesgos que pueden producirse como consecuencia del cribado.
6. Teniendo en cuenta las características del CCR, se considera que la enfermedad puede ser detectada mediante un cribado poblacional. No obstante debería de agotarse en primer lugar la prevención primaria de la enfermedad.
7. En base a la evidencia de los estudios revisados, el rango de edad adecuada para un programa de CCR se situaría entre los 50 y 70 años.
8. El programa de cribado debería utilizar como test primario el de sangre oculta en heces, que ha mostrado una reducción de la mortalidad para el cáncer de dicha localización, presentando además, un buen cociente coste/efectividad. En los ensayos clínicos evaluados, se observó una reducción en la mortalidad por CCR a pesar de las diferencias existentes entre los mismos a nivel de la selección y edad de las poblaciones de estudio, el intervalo de cribado, las condiciones y procesado del test y en los años de seguimiento. Las consideraciones técnicas acerca de la mejor preparación del test y la frecuencia de su utilización debería ser determinada según la capacidad del propio programa de cribado que se organice, si bien parece oportuno recomendar la utilización de tests rehidratados con carácter bienal.
9. Los sujetos con un test de sangre oculta en heces positivo deberán ser remitidos a la realización de una exploración completa de colon y recto mediante colonoscopia, pudiendo ser aceptable también la exploración mediante enema baritado de doble contraste, complementada con sigmoidoscopia flexible en aquellos casos que así se considerase. La

elección de la modalidad de examen debería basarse en la posibilidad de realización en el sistema sanitario y teniendo en cuenta la preferencia del paciente.

10. La utilización de la sigmoidoscopia y colonoscopia como prueba primaria de cribado para el cáncer colorrectal deberá ser valorada mediante ensayos clínicos aleatorios controlados.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66(3):589-600.
2. Willet NC, MacMahon B. Diet and cancer: an overview. *N Engl J Med* 1984;310:697.
3. Jain M, Cook GM, Davis FG. A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1980.
4. Bruce WR. Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Res* 1987;47:4237.
5. Gerhardson M, Hagman U, Peters RK, Stelneck G, Overvick E. Meat cooking methods and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991;49:520.
6. Hill MJ, Drasar BJ, Williams RED. Faecal bile-acid and clostridia in patients with cancer of the large bowel. *Lancet* 1975;49:535.
7. Garland CF, Garland F, Koshaw E, Comstock GW, Helsing KJ, Gorham E. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight years prospective study. *Lancet* 1989;1:176.
8. Walker ARP, Walker AJ. Faecal pH, dietary intake, and proneness to colon cancer in South African populations. *Br J Cancer* 1986;53:489.
9. Modan B, Barel G, Lubin F, Modan M, Greenberg RA, Graham S. Low fiber intake as a etiologic factor in cancer of the colon. *J Nat Cancer Inst* 1975;55:15.
10. Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al. Biochemical epidemiology of colon cancer: effects of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989;49:4629-4635.
11. Cohen AM, Minsky BD, Schilsly RL. Cancer of the colon. In: Devita VT jr, Hellman s, Rosenberg SA, editors. *Principles & Practice of Oncology*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott JB; 1997. p. 1144.
12. Giovannucci F, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Alcohol, low methionine, low folate diets, and the risk of colon cancer in men. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:265-273.
13. Martínez MF, Mc Pherson RS. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:274.
14. Muscat JF, Stellman SD. Non esteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1847.
15. Appel MF, Spjut HJ, Estroda RG. The significance of villous component in colonic polyps. *Am J Surg* 1997;134:770.
6. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España. *Gac Sanit* 2001;15(5):380-388.

17. Díaz-Rubio M. Cáncer colo-rectal. In: Plan de actualización en gastroenterología. Madrid: Editorial Médica Internacional, S.A.; 1988.
18. Ayude A, Fernández-Rodríguez J, Rodríguez-Berrocal FJ, Martínez-Zorzano VS, de Carlos A, Gil E, et al. Value of the serum alpha-L-fucosidase activity in the diagnosis of colorectal cancer. *Oncology* 2000;59:310-316.
19. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932;35:323.
20. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846.
21. American Joint Commission on Cancer. Manual for staging of cancer. Philadelphia: Lippincott JB; 1992.
22. Willet CG, Kaufman DS, Efrid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1112.
23. Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, Gagliardi G, Swanson PE, Birnbaum ZH. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998;16:427.
24. Reithmuller GS, Shilimok G. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Duke's C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994;343:1177.
25. Commission on Chronic Illness. Chronic illness in the United States. Cambridge: Commonwealth Fund, Harvard University Press; 1957.
26. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
27. Gili M, Donado J, Hernández I. Cribados (Screening). *Enf Infec Microbiol Clin* 1990;8:108-115.
28. US Preventive Services Task Force. Guide To Clinical Preventive Services; An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
29. Salleras L, Domínguez A, Forés MD. Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III). Cribados. *Med Clin (Barc)* 1994;102 Supl:26-34.
30. Cerdá Mota T. Garantía de Calidad en Programas de Cribado. Criterios para la puesta en marcha de Programas de Cribado. In: Aula abierta "avaliación e calidade". Santiago de Compostela: Secretaría Xeral do SERGAS, Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento; 1999. p. 161-170.
31. Dubow RA, Katon RM, Benner KG, van Dijk CM, Koval G, Smith FW. Short (35-cm) versus long (60-cm) flexible sigmoidoscopy: a comparison of findings and tolerance in asymptomatic patients screened for colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 1985;31(5):305-8.
32. Lieberman DA, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345(8):555-60.

33. Fork FT. Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection. *Gut* 1981;22(11):971-7.
34. Steine S, Stordahl A, Lunde OC, Loken K, E. L. Double-contrast barium enema versus colonoscopy in the diagnosis of neoplastic disorders: aspects of decision-making in general practice. *Fam Pract* 1993;10(3):288-91.
35. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1991;37(2):125-7.
36. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Sauar J, Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(7):853-62.
37. Waye JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988;83(2):120-2.
38. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, Hawes RH, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol* 1993;88(6):825-31.
39. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Stewart ET, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1236-45.
40. Williams CB, Macrae FA, Bartram CI. A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up. *Endoscopy* 1982;14(3):74-8.
41. Durdey P, Weston PM, Williams NS. Colonoscopy or barium enema as initial investigation of colonic disease. *Lancet* 1987;2(8558):549-51.
42. Kalra L, Hamlyn AN. Comparative evaluation of investigations for colorectal carcinoma in symptomatic patients. *Postgrad Med J* 1988;64(755):666-8.
43. Harrington JJ, Limburg PJ, Roche PC, Klee GG, Simko V, Ahlquist DA. Interference of fecal colonocyte recovery by endogenous cytolysis. *Gastroenterology* 1998;114:A607.
44. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-67.
45. Boland CR, Sato J, Saito K, Carethers JM, Marra G, Laghi L, et al. Genetic instability and chromosomal aberrations in colorectal cancer: a review of the current models. *Cancer Detect Prev* 1998;22(5):377-82.
46. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256(5053):102-5.
47. Puig P, Urgell E, Capella G, Sancho FJ, Pujol J, Boadas J, et al. A highly sensitive method for K-ras mutation detection is useful in diagnosis of gastrointestinal cancer. *Int J Cancer* 2000;85(1):73-7.
48. Eguchi S, Kohara N, Komuta K, Kanematsu T. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996;77(8 Suppl):1707-10.

49. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54(13):3568-73.
50. Zhu D, Keohavong P, Finkelstein SD, Swalsky P, Bakker A, Weissfeld J, et al. K-ras gene mutations in normal colorectal tissues from K-ras mutation-positive colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1997;57(12):2485-92.
51. Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 1998.
52. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87(2):159-70.
53. Tsao J, Shibata D. Further evidence that one of the earliest alterations in colorectal carcinogenesis involves APC. *Am J Pathol* 1994;145(3):531-4.
54. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346(5):311-20.
55. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119(5):1219-27.
56. Ahlquist DA, Harrington JJ, Burgart LJ, Roche PC. Morphometric analysis of the "mucocellular layer" overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening. *Hum Pathol* 2000;31(1):51-7.
57. Bedi A, Pasricha PJ, Akhtar AJ, Barber JP, Bedi GC, Giardiello FM, et al. Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55(9):1811-6.
58. Strater J, Wedding U, Barth TF, Koretz K, Elsing C, Moller P. Rapid onset of apoptosis in vitro follows disruption of beta 1-integrin/matrix interactions in human colonic crypt cells. *Gastroenterology* 1996;110(6):1776-84.
59. Davies RJ, Freeman A, Morris LS, Bingham S, Dilworth S, Scott I, et al. Analysis of minichromosome maintenance proteins as a novel method for detection of colorectal cancer in stool. *Lancet* 2002;359(9321):1917-9.
60. Kristinsson J, Armbruster CH, Ugstad M, Kriwanek S, Nygaard K, Ton H, et al. Fecal excretion of calprotectin in colorectal cancer: relationship to tumor characteristics. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(2):202-7.
61. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2683-7.
62. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341(20):1496-503.
63. Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D, et al. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 2002;224(2):383-92.

64. Tarraga P, Garcia-Olmo D, Celada A, Garcia-Moliner M, Divison JA, Casado C. Colorectal cancer screening through detection of fecal occult blood in a controlled health zone. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91(5):335-44.
65. Maldonado Tiestos J, Méndez M, Ginoves Sosa A, Andujar P, González F. Resultados preliminares de una estrategia de búsqueda de casos mediante un test de sangre oculta en heces para detectar pólipos y cáncer colorectal. In: Libro de ponencias Comunicaciones de las VII Jornadas de la Sociedad Canaria de de Medicina de Familia y Comunitaria; 1994; Tenerife; 1994.
66. Maldonado Tiestos J, González F, Bellas Beceiro B, Nuñez Díaz V, Alfonso Rodríguez JJ, Pérez Palma J. Detección precoz del cáncer colorectal mediante sigmoidoscopia en una población voluntaria y asintomática. *Cir Esp* 1999;66:534-538.
67. Espinás JA. Detección precoz del cáncer colorrectal. Experiencia del cribado en cataluña. In: Reunión de programas de detección precoz del cáncer de mama (ámbito ibérico); 2001 24-25 mayo; Bilbao; 2001.
68. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(3):209-13.
69. Cortés Ugalde F, Artal Moneva F, Garcés Tapia A, Izcara Domingo J, Lacasa Serrano E, Zubiri Sáenz F. Cáncer colorectal: detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1992;98:325-328.
70. García A, Carballo F, De la Morena F. Aplicabilidad de programas de screening para cáncer colorrectal basados en el test de hemorragias ocultas en heces. *Rev ACAD* 1993;IX(40-41).
71. Herrerías Gutiérrez JM, Caunedo Álvarez A, Herrerías Estéban JM. Detección de sangre oculta en heces y cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:331-335.
72. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998;317(7158):559-65.
73. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328(19):1365-71.
74. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-7.
75. Kronborg O, Fenger E, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
76. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahrén C. Results of rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-473.
77. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328(13):901-6.

78. Faive J, Arveux P, Milan C, Durand G, Lamour J, Bedenne L. Participation in mass screening for colorectal cancer: results of screening from Burgundy study. *Eur J Cancer Prev* 1991;1:49-55.
79. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol* 2001;15(10):647-660.
80. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(5):434-437.
81. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
82. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger E. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *gut* 2002;50:29-32.
83. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.
84. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubreux N, Reaud JM, Ollivier V BV, et al. Le dépistage de masse du cancer colorectal en France. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:228-236.
85. Rennert G, Rennert HS, Miron E, Peterburg Y. Population colorectal cancer screening with fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1165-1168.
86. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994;271(13):1011-3.
87. Bedenne L, Durand G, Faivre J, Milan C, Boutron MC, Arveux P, et al. Résultats préliminaires d'une campagne de dépistage de masse du cancer colorectal. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:140-5.
88. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Faecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a randomized trial of three days or six days of tests. *Br J Surg* 1990;77:277-79.
89. Klaaborg K, Madsen MS, Sondergaard O, Kronborg O. Participation in mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:1180-1184.
90. Robinson MH, Pye G T, Thomas WM, Hardcastle JD, Mangham CM. Haemoccult screening for colorectal cancer: the effect of dietary restriction on compliance. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:545-548.
91. Robinson MH, Moss SM, Hardcastle JD, Whynes DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of retesting with dietary restriction in Haemoccult screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 1995;2:41-44.
92. Nichols S, Koch E, Lallemand RC, Heald RJ IL, Machin D, Mullee MA. Randomised trial of compliance with screening for colorectal cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6539):107-10.
93. Hart AR, Gay SP, Donnelly A, Griffin L, Inglis A, Mayberry MK, et al. Screening for colorectal cancer in Market Harborough, UK: a community-based programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:519-22.

94. Kewenter J, Bjork S, Haglund E, Smith L, Svanik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1998;62:645-51.
95. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:599-606.
96. Selby JV, Friedman GD, Collen MF. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41(5):427-434.
97. Hoff G, Sauar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE, et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1006-1010.
98. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM V, atn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(4):414-420.
99. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63-72 years. *Gut* 1999;45:834-839.
100. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (UKSSTI). Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-300.
101. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J, et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut* 1998;42:560-565.
102. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1901-7.
103. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977-81.
104. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98(2):371-9.
105. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343(3):162-8.
106. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343(3):169-74.
107. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, The Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48(6):812-5.

108. Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997;336(1):8-12.
109. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(16):1311-8.
110. Elwood JM, Ali G, Schlup MM, McNoe B, Barbezat GO, North F, et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. *Cancer Detect Prev* 1995;19(4):337-47.
111. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(5):291-5.
112. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997;84(9):1274-6.
113. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998;317(7152):182-5.
114. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(1):73-8.
115. Stern MA, Fendrick AM, McDonnell WM, Gunaratnam N, Moseley R, Chey WD. A randomized, controlled trial to assess a novel colorectal cancer screening strategy: the conversion strategy--a comparison of sequential sigmoidoscopy and colonoscopy with immediate conversion from sigmoidoscopy to colonoscopy in patients with an abnormal screening sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):2074-9.
116. Hardcastle JD. The prospects for mass population screening in colorectal cancer. *Cancer Surv* 1989;8(1):123-38.
117. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.
118. Wagner J, Tunis S, Brown M, Ching A, Almeida R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. In: Young G, Rozen P, Levin B, editors. *Prevention and early detection of colorectal cancer*. London: Saunders; 1996. p. 321-56.
119. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284:1954-61.
120. Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Ellis RP, Mitchell JB, Baine WB. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average risk adults. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:799-810.
121. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(8):573-84.

122. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001;111(8):593-601.
123. Loeve F, Brown ML, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):557-63.
124. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1800-11.
125. Rich JS, Black WC. When should we stop screening? *Eff Clin Pract* 2000;3(2):78-84.
126. Tárraga López PJ, Marín Nieto E, Celada Rodríguez A, García Molinero MJ, García Olmo D, Solera Albero J. Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92(5):342-348.
127. García A. Prevención y detección precoz del cáncer colorrectal. *Rev ACAD* 1992;VIII:126-32.
128. Lieberman DA. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109(6):1781-90.
129. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
130. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;93:872-80.
131. Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? *Health Econ* 1998;7(1):21-9.
132. McMahon PM, Bosch JL, Gleason S, Halpern EF, Lester JS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Radiology* 2001;219(1):44-50.

10. GLOSARIO

-**Valor predictivo positivo (VPP)**. El VPP es la probabilidad de estar enfermo entre los que tienen la prueba de cribado positiva.

-**Valor Predictivo Negativo (VPN)**: el VPN de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene una persona que ha resultado negativa en la prueba diagnóstica de no tener la enfermedad.

-**Sensibilidad (S)**: la sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene un enfermo de dar un resultado positivo en dicha prueba.

-**Especificidad (E)**: la especificidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene una persona sin la enfermedad de interés de dar un resultado negativo en dicha prueba.

$S = \text{Verdaderos Positivos (VP)} / \text{Verdaderos Positivos (VP)} + \text{Falsos Negativos (FN)}$.

$E = \text{Verdaderos Negativos (VN)} / \text{Verdaderos Negativos} + \text{Falsos Positivos (FP)}$

$VPP = VP / VP + FP$

$VPN = VN / VN + FN$

11. ANEXOS

ANEXO I. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

a) Sangre oculta en heces:

Embase (WebSpirs-Silver Platter) 1980-Febrero 2002

Ensayos Clínicos

- #1 (explode 'colon-cancer' / all subheadings) or (explode 'colon-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colon-tumor' / all subheadings)
- #2 (explode 'rectum-cancer' / all subheadings) or (explode 'rectum-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'rectum-tumor' / all subheadings)
- #3 (explode 'colorectal-cancer' / all subheadings) or (explode 'colorectal-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colorectal-tumor' / all subheadings)
- #4 colon\$ or carcinom\$ or tumo\$
- #5 colon\$ or rect\$ or colorect
- #6 cancer or tumo\$ or carcinom\$ or neoplas\$
- #7 explode 'mass-screening' / all subheadings
- #8 (explode 'diagnostic-test' / all subheadings) or (explode 'diagnostic-value' / all subheadings) or (explode 'diagnostic-procedure' / all subheadings)
- #9 screen\$ or test\$ or predic\$ or surveillanc\$
- #10 diagnost\$
- #11 (explode 'occult-blood' / all subheadings) or (explode 'occult-blood-test' / all subheadings)
- #12 faecal occult blood
- #13 faecal occult blood screening
- #14 explode 'randomized-controlled-trial' / all subheadings
- #15 randomized controlled trials
- #16 controlled clinical trial\$
- #17 explode 'clinical-trial' / all subheadings
- #18 explode 'double-blind-procedure' / all subheadings
- #19 explode 'phase-3-clinical-trial' / all subheadings
- #20 explode 'phase-1-clinical-trial' / all subheadings
- #21 explode 'phase-2-clinical-trial' / all subheadings
- #22 explode 'phase-4-clinical-trial' / all subheadings
- #23 explode 'single-blind-procedure' / all subheadings
- #24 explode 'randomization-' / all subheadings
- #25 random allocation
- #26 #1 OR #2 OR #3
- #27 (#4 OR #5) AND #6
- #28 #7 OR #8 OR #9 #10

#29 #11 OR #12 OR #13
 #30 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
 OR #25
 #31 #26 OR #27
 #32 #31 AND #28
 #33 #32 AND #29
 #34 #33 AND #30

Meta-análisis

#1 (explode 'colon-cancer' / all subheadings) or (explode 'colon-ca
 #2 (explode 'rectum-cancer' / all subheadings) or (explode 'rectum-carcinoma' / all
 subheadings) or (explode 'rectum-tumor' / all subheadings)
 #3 (explode 'colorectal-cancer' / all subheadings) or (explode 'colorectal-carcinoma' / all
 subheadings) or (explode 'colorectal-tumor' / all subheadings)
 #4 colon\$ or carcinom\$ or tumo\$
 #5 colon\$ or rect\$ or colorect
 #6 cancer or tumo\$ or carcinom\$ or neoplas\$
 #7 explode 'mass-screening' / all subheadings
 #8 (explode 'diagnostic-test' / all subheadings) or (explode 'diagnostic-value' / all subheadings
) or (explode
 'diagnostic-procedure' / all subheadings)
 #9 screen\$ or test\$ or predic\$ or surveillanc\$
 #10 diagnost\$
 #11 (explode 'occult-blood' / all subheadings) or (explode 'occult-blood-test' / all subheadings)
 #12 faecal occult blood
 #13 faecal occult blood screening
 #14 explode 'meta-analysis' / all subheadings
 #15 meta?anal\$
 #16 metaanal\$
 #17 meta anal\$
 #18 metaanalysis
 #19 analytic method
 #20 explode 'analytic-method' / all subheadings
 #21 systematic review
 #22 #5 and #6
 #23 #1 or #2 or #3 or #22
 #24 #7 or #8 or #9 or #10
 #25 #11 or #12 or #13
 #26 #14 or #18 or #19 or #20 or #21
 #27 #24 and #25
 #28 #23 and #27
 #29 #26 and #28

Medline and Premedline (1966-febrero 2002) Ovid

Meta-análisis

- 1 exp Colonic Neoplasms/ or colonic neoplasms.mp.
- 2 exp Rectal Neoplasms/ or rectal neoplasms.mp.
- 3 exp Colorectal Neoplasms/ or colorectal neoplasms.mp.
- 4 colonic cancer.mp.
- 5 rectal cancer.mp.
- 6 colorectal cancer.mp.
- 7 (colon\$ or rect\$ or colorect\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 8 (tumo\$ or carcinom\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 9 ((colon\$ or rect\$ or colorect\$) adj4 (tumo\$ or carcinom\$)).mp.
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9
- 11 exp Mass Screening/ or mass screening.mp.
- 12 (screen\$ or test\$ or predic\$ or surveillanc\$ or diagnost\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]

- 13 diagnostic test.mp.
- 14 (diagnostic techniques and procedures).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 15 (laboratory techniques and procedures).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 16 exp Reagent Kits, Diagnostic/ or reagent kits, diagnostic.mp.
- 17 exp Predictive Value of Tests/ or predictive value of test.mp.
- 18 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
- 19 exp Occult Blood/ or occult blood.mp.
- 20 faecal occult blood testing.mp.
- 21 faecal occult blood.mp.
- 22 exp BLOOD/
- 23 exp Feces/
- 24 22 and 23
- 25 19 or 20 or 21 or 23 or 24
- 26 18 and 25
- 27 10 and 26
- 28 exp Meta-Analysis/
- 29 meta-analysis.mp.
- 30 meta-analysis.pt.
- 31 metaanaly\$.mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 32 meta-analy?.mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
- 33 review academic.pt.
- 34 "Review, Tutorial [Publication Type]"/
- 35 review tutorial.pt.
- 36 review literature.pt.
- 37 systematic\$.mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]

38 systematic\$ review\$.mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number
word, mesh subject heading]
39 (systematic\$ adj4 review\$).ti.
40 (systematic\$ adj4 review\$).ab.
41 (systematic\$ adj4 overview\$).ti.
42 (systematic adj4 overview\$).ab.
43 Case Report/
44 letter.pt.
45 historical article.pt.
46 review of reported cases.pt.
47 review multicase.pt.
48 28 or 29 or 30 or 31 or 33 or 35 or 36 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
49 43 or 44 or 45 or 46 or 47
50 48 not 49
51 27 and 50

Ensayos Clínicos

1 exp Colonic Neoplasms/ or colonic neoplasms.mp.
2 exp Rectal Neoplasms/ or rectal neoplasms.mp.
3 exp Colorectal Neoplasms/ or colorectal neoplasms.mp.
4 colonic cancer.mp.
5 rectal cancer.mp.
6 colorectal cancer.mp.
7 (colon\$ or rect\$ or colorect\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec
number word, mesh subject heading]
8 (tumo\$ or carcinom\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number
word, mesh subject heading]
9 ((colon\$ or rect\$ or colorect\$) adj4 (tumo\$ or carcinom\$)).mp.
10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9
11 exp Mass Screening/ or mass screening.mp.
12 (screen\$ or test\$ or predic\$ or surveillanc\$ or diagnost\$).mp. [mp=title,
abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
13 diagnostic test.mp.
14 (diagnostic techniques and procedures).mp. [mp=title, abstract, cas
registry/ec number word, mesh subject heading]
15 (laboratory techniques and procedures).mp. [mp=title, abstract, cas
registry/ec number word, mesh subject heading]
16 exp Reagent Kits, Diagnostic/ or reagent kits, diagnostic.mp.
17 exp Predictive Value of Tests/ or predictive value of test.mp.
18 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp Occult Blood/ or occult blood.mp.
20 faecal occult blood testing.mp.
21 faecal occult blood.mp.
22 exp BLOOD/
23 exp Feces/
24 22 and 23

- 25 19 or 20 or 21 or 23 or 24
 26 18 and 25
 27 10 and 26
 28 exp Randomized Controlled Trials/ or randomized controlled trial.mp
 29 randomized controlled trial.pt
 30 randon allocation.mp.
 31 exp Random Allocation/ random allocation
 32 controlled clinical trials.pt.
 33 controlled clinical trial.pt.
 34 controlled clinical trial \$.mp.
 35 exp Double-Blind Method / or double blind method.mp.
 36 exp Single-Blind Method/ or single blind method.mp.
 37 double blind procedure.mp.
 38 single blind porcedure.mp.
 39 exp Clinical Trials / or clinical trials
 40 clinical trial.pt.
 41 (clin\$ adj3 trial\$) .ti,ab.
 42 ((singl\$ or (doubl\$ or dubl\$) or treb\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)) .ti,
 ab.
 43 randomization
 44 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR
 45 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43
 27 AND 44

b) Sigmoidoscopia y colonoscopia.

Ensayos Clínicos PUBMED 1966- Junio 2002

5 - #3 AND #4

4 - "randomized controlled trials" [Mesh Terms] OR "randomized controlled trial*" [All Fields] OR "randomized controlled trial" [Publication Type] OR "randon allocation" [All Fields] OR "randon allocation" [MeSH Term] OR "controlled clinical trials" [Publication Type] OR "controlled clinical trial*" [All Fields] OR "clinical trial" [Publication Type] OR "clinical trials" [Mesh Term] OR "clinical trial*" [All Fields] OR "double blind method" [Mesh Term] OR "double blind method" [All Fields] OR "single blind method" [Mesh Term] OR "single blind method" [All Fields] OR "double blind procedure" [All Fields] OR "single blind procedure" [All Fields]

3 - #1 AND #2

2 - "colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR "rectal neoplams" [MeSH Terms] OR "colorectal neoplasms" [MeSH Terms] OR "colonic neoplasms" [All Fields] OR "rectal neoplasms" [All Fields] OR "colorectal neoplasms" [All Fields] OR "colonic cancer" [All Fields] OR "rectal cancer" [All Fields]

OR "colorectal cancer" [All Fields] OR ("colon*" OR "rect*" OR "colorect*" [All Fields]) near4 ("tumo*" OR "carcinom*" [All Fields])

1 - (("mass screening" [Mesh Term] OR "mass screening" [All Fields] OR "diagnostic test" [All Fields] OR "diagnostic techniques and procedures" [All Fields] OR "predictive value of test" [Mesh Term] OR "predictive value of test" [All Fields] OR ("screen*" OR "test" OR "diagnos*" [All Fields])) AND ("colonoscopy" [Mesh Terms] OR "colonoscopy" [All Fields] OR "sigmoidoscopy" [Mesh Terms] OR "sigmoidoscopy" [All Fields])) NOT ("occult blood" [Mesh Terms] OR "occult blood test*" [All Fields] OR "faecal occult blood" [All Fields] OR "faecal occult blood test*" [All Fields] OR ("blood" [All Fields] AND "feces" [All Fields]))

Meta-análisis PUBMED 1966-Junio 2002

5 – # 3 AND #4

4 - "meta analysis" [Mesh Terms] OR "meta analysis" [All Fields] OR "meta?anal*" [All Fields] OR "metaanal*" [All Fields] OR "analytic method" [Mesh Term] OR "analytic method" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "systematic near5 review" [All Fields]

3- #1 AND #2

2- "colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR "rectal neoplams" [MeSH Terms] OR "colorectal neoplasms" [MeSH Terms] OR "colonic neoplasms" [All Fields] OR "rectal neoplasms" [All Fields] OR "colorectal neoplasms" [All Fields] OR "colonic cancer" [All Fields] OR "rectal cancer" [All Fields] OR "colorectal cancer" [All Fields] OR ("colon*" OR "rect*" OR "colorect*" [All Fields]) near4 ("tumo*" OR "carcinom*" [All Fields])

1- (("mass screening" [Mesh Term] OR "mass screening" [All Fields] OR "diagnostic test" [All Fields] OR "diagnostic techniques and procedures" [All Fields] OR "predictive value of test" [Mesh Term] OR "predictive value of test" [All Fields] OR ("screen*" OR "test" OR "diagnos*" [All Fields])) AND ("colonoscopy" [Mesh Terms] OR "colonoscopy" [All Fields] OR "sigmoidoscopy" [Mesh Terms] OR "sigmoidoscopy" [All Fields])) NOT ("occult blood" [Mesh Terms] OR "occult blood test*" [All Fields] OR "faecal occult blood" [All Fields] OR "faecal occult blood test*" [All Fields] OR ("blood" [All Fields] AND "feces" [All Fields]))

Ensayos Clínicos. Embase (1980-Junio 2002) WebSPIRS –SilverPlatter

3 – 1 and 2

2- (((((explode 'colon-cancer' / all subheadings) or (explode 'colon-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colon-tumor' / all subheadings)) or ((explode 'rectum-cancer' / all subheadings) or (explode 'rectum-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'rectum-tumor' / all subheadings)) or ((explode 'colorectal-cancer' / all subheadings) or (explode 'colorectal-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colorectal-tumor' / all subheadings)) or ((colon\$ or rect\$ or colorect\$) and (cancer or tumor\$ or carcino\$ or neoplas\$))) and (((explode 'colonoscopy-' / all subheadings) or (colonoscopy) or (sigmoidoscopy) or (explode 'sigmoidoscopy-' / all subheadings) or (sig)) and ((explode

'diagnostic-test' / all subheadings) or (screen\$ or test\$) or ((explode 'mass-screening' / all subheadings) in SU) or (mass screening) or (explode 'mass-screening' / all subheadings))) not (((explode 'occult-blood' / all subheadings) or (explode 'occult-blood-test' / all subheadings)) or (faecal occult blood) or (faecal occult blood screening) or (fobt))

1- ((explode 'randomized-controlled-trial' / all subheadings) or (randomized controlled trial\$) or (controlled clinical trial\$) or (explode 'clinical-article' / all subheadings) or (clinical trial\$) or (explode 'double-blind-procedure' / all subheadings) or ((explode 'phase-3-clinical-trial' / all subheadings) or (explode 'phase-1-clinical-trial' / all subheadings) or (explode 'phase-2-clinical-trial' / all subheadings) or (explode 'phase-4-clinical-trial' / all subheadings)) or (single blind procedure) or (explode 'randomization-' / all subheadings) or (random allocation))

Meta-análisis. Embase (1980-Junio 2002) WebSPIRS –SilverPlatter

3- 1 and 2

2-(((explode 'colon-cancer' / all subheadings) or (explode 'colon-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colon-tumor' / all subheadings)) or ((explode 'rectum-cancer' / all subheadings) or (explode 'rectum-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'rectum-tumor' / all subheadings)) or ((explode 'colorectal-cancer' / all subheadings) or (explode 'colorectal-carcinoma' / all subheadings) or (explode 'colorectal-tumor' / all subheadings)) or ((colon\$ or rect\$ or colorect\$) and (cancer or tumor\$ or carcino\$ or neoplas\$))) and (((explode 'colonoscopy-' / all subheadings) or (colonoscopy) or (sigmoidoscopy) or (explode 'sigmoidoscopy-' / all subheadings) or (sig)) and ((explode 'diagnostic-test' / all subheadings) or (screen\$ or test\$) or ((explode 'mass-screening' / all subheadings) in SU) or (mass screening) or (explode 'mass-screening' / all subheadings))) not (((explode 'occult-blood' / all subheadings) or (explode 'occult-blood-test' / all subheadings)) or (faecal occult blood) or (faecal occult blood screening) or (fobt))

1-(explode 'meta-analysis' / all subheadings) or (meta analysis) or (meta?anal\$) or (metaanal\$) or (metaanalysis) or (analytic method) or (explode 'analytic-method' / all subheadings) or (systematic review)

ANEXO II. CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SEGÚN JOVELL Y NAVARRO-RUBIO*.

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados.	No heterogeneidad. Diferentes técnicas de análisis. Metarregresión. Megaanálisis. Calidad de los estudios.
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande.	Evaluación del poder estadístico. Multicéntrico. Calidad del estudio.
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña.	Evaluación del poder estadístico. Calidad del estudio.
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado.	Controles coincidentes en el tiempo. Multicéntrico. Calidad del estudio.
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado.	Controles históricos . Calidad del estudio.
VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico. Apareamiento. Calidad del estudio.
VII	Estudios de casos y controles.	Multicéntrico. Calidad del estudio.
VIII	Series clínicas no controladas. Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos. Comités de expertos.	Multicéntrico.
IX	Anécdotas o casos únicos.	

*Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995;105:740-743.

ANEXO III. TABLAS. CARACTERÍSTICAS Y EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Tabla 1. Características de los ensayos mediante sangre oculta en heces.

	Estudio de Minnesota, (USA) Mandel, y cols. (1993) ⁷³	Estudio de Göteborg, (Suecia) Kewenter y cols., (1994) ⁷⁶	Estudio de Nottingham, (UK) Hardcastle y cols., (1996) ⁷⁴	Estudio de Funen, (Dinamarca) Kronborg y cols., (2002) ⁸²
Número de individuos Edad Periodo de cribado Años de seguimiento	46.551 50-80 años. 1975-82 1986-92 13 años.	68.308 60-64 años. Periodo de intervalo entre cribado: 16-24 meses. (20 meses de media). 9 años.	152.850 45-74 años 1981-1983 (estudio piloto, 45-74 años). 1985-1995 (estudio principal, 50-74 años). 7,8 de media (4,5-14,5).	Inicial: 140.000 (reales: 61.933). 45-75 años. 1985-1998 13 años.
Tipo y características del test	Hemoccult. Cribado anual y bienal. Rehidratados (82,5%) y no rehidratados. Se realizaron tres muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Con restricción de dieta.	Hemoccult. La mayoría rehidratados, parte del 1 ^{er} cribado y todo el 2 ^o cribado. Se realizaron tres muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Con restricción de dieta.	Hemoccult II. Cribado bienal. No rehidratados (100%). Se realizaron tres muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Sin restricción de dieta inicial. Si el test da positivo, restricción dietética dos días y repetición del test.	Hemoccult II Cribado bienal. No rehidratados (100%). Se realizaron tres muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Con restricción de dieta.
Criterios de inclusión/exclusión	No se admitieron personas que pudieran estar en grupos de riesgo (antecedentes familiares de CCR, poliposis familiar colónica y enfermedad inflamatoria intestinal).	No especificado.	No se admitieron personas con una enfermedad grave o con diagnóstico de CCR en los cinco años previos al estudio. No especifica los grupos de riesgo.	No se admitieron personas con diagnóstico de CCR o con adenomas, ni personas con metástasis de cualquier neoplasia.
Aleatorización	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Individual de voluntarios asignados. Aleatorización adecuada.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Aleatorización adecuada.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Aleatorización adecuada. Muestra representativa de la población general.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Aleatorización adecuada. Muestra representativa de la población general.
Grupos del estudio	Cribado anual (15.570) -mujeres: 8.081 -hombres: 7.489 Cribado bienal (15.587) -mujeres: 8.143 -hombres: 7.444 Control (15.394) -mujeres: 7.960 -hombres: 7.434	Cribado (34.144) Control (34.164)	Cribado bienal (75.253) -mujeres: 39.123 -hombres: 36.130 Control (ciego) (74.998) -mujeres: 38.956 -hombres: 36.042	Cribado bienal (30.967) -mujeres: 16.013 -hombres: 14.864 Control (ciego) (30.966) -mujeres: 16.116 -hombres: 14.850
Características entre grupos	Sin diferencias significativas en edad, sexo y lugar de residencia.	No hay datos del sexo de los grupos.	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo.	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo.
Control de sesgos	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.
Aceptación	Cribado anual: 75,2% Cribado bienal: 78,4%	Cribado inicial: 63% Segundo cribado: 60%	Fase piloto: 36,9% Estudio principal: 57%	Estudio del inicio del ensayo, 1986 (8.000 individuos) • Correo franqueo pagado: 58,8% • Con dos recordatorios: 65,6% • Con atención personal: 68,9%
Cribado completado o cumplimiento (100%)	Cribado anual: 46,2% Cribado bienal: 59,7%	Cribado inicial: 63% Segundo cribado: 60%	38,2%	36% (después de 7 vueltas de cribado).
Prueba diagnóstica en tests positivos	Colonoscopia. Enema baritado de doble contraste combinado con sigmoidoscopia flexible.	Proctoscopia. Rectosigmoidoscopia (60 cm). Enema baritado de doble contraste. Colonoscopia.	Colonoscopia. Enema baritado de doble contraste combinado con sigmoidoscopia flexible.	Colonoscopia. Enema baritado de doble contraste.
Valoración de la causa de la muerte	Evaluación ciega. Criterios utilizados no referenciados. Se utilizó un comité experto.	Se realizó un seguimiento continuado a través del registro del departamento de patología, del registro de cáncer sueco, y del registro de muertes (defunción).	Evaluación ciega. Verificación de la causa de la muerte por criterios clínicos radiológicos e histológicos. En caso de duda se revisó por un segundo o tercer investigador.	Evaluación ciega. Verificación de la causa de muerte por criterios clínicos e histológicos. En caso de duda se revisó por un comité independiente.
Nivel de evidencia científica (NEC)	II	II	II	II

Tabla 2. Resultados de los ensayos mediante sangre oculta en heces.

	Estudio de Minnesota, (USA). Mandel y cols., (1993) ⁷³	Estudio de Göteborg, (Suecia) Kewenter y cols., (1994) ⁷⁶	Estudio de Nottingham, (UK) Hardcastle y cols., (1996) ⁷⁴	Estudio de Funen, (Dinamarca) Jorgensen y cols., (2002) ⁸² Kronbog y cols., (1996) ⁷⁵																																																																																	
% de test positivos	Rehidratados: 9,8% No rehidratados: 2,4%	No rehidratados: 1,9% en el 1 ^{er} cribado. Rehidratados: 5,8-8,0% en el 1 ^{er} cribado, 5,6-14,3% en el 2 ^o cribado.	No rehidratados: 2,1 % en primer cribado; 1,2 % en 2 ^o cribado.	No rehidratados: 1,0% en el 1 ^{er} cribado, 0,8% en el 2 ^o cribado, 0,9% en el 3 ^{er} cribado, 1,3% en el 4 ^o cribado, 1,8% en el 5 ^o cribado, 3,8% en el 6 ^o y 1,7% en el 7 ^o .																																																																																	
Nº de cánceres (tasa/10.000)	Cribado anual: 323 (207,45) Cribado bienal: 323 (207,22) Control: 356 (231,71)	Cribado: 249 (73) Control: 235 (69)	Cribado bienal: 893 (118,67) Control: 856 (114,14)	Cribado bienal: 649 (210) Control: 637 (206)																																																																																	
Estadios Dukes, Nº (%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cribado anual</th> <th>Cribado bienal</th> <th>Control</th> <th>% supervivencia 5 años</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>107 (30)</td> <td>98 (27)</td> <td>88 (22)</td> <td>94,3</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>101 (29)</td> <td>95 (26)</td> <td>120 (30)</td> <td>84,4</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>80 (23)</td> <td>100 (27)</td> <td>82 (21)</td> <td>56,6</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>33 (9)</td> <td>41 (11)</td> <td>65 (16)</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>*No clasificados</td> <td>*NC 33 (9)</td> <td>34 (9)</td> <td>39 (10)</td> <td>87,0</td> </tr> </tbody> </table>		Cribado anual	Cribado bienal	Control	% supervivencia 5 años	A	107 (30)	98 (27)	88 (22)	94,3	B	101 (29)	95 (26)	120 (30)	84,4	C	80 (23)	100 (27)	82 (21)	56,6	D	33 (9)	41 (11)	65 (16)	2,4	*No clasificados	*NC 33 (9)	34 (9)	39 (10)	87,0	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cribado</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>41 (14)</td> <td>27 (11)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>99(34)</td> <td>88 (37)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>95(33)</td> <td>71 (30)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>57(20)</td> <td>49 (21)</td> </tr> </tbody> </table>		Cribado	Control	A	41 (14)	27 (11)	B	99(34)	88 (37)	C	95(33)	71 (30)	D	57(20)	49 (21)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cribado Bienal</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>181 (20)</td> <td>95 (11)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>286 (32)</td> <td>285 (33)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>215 (24)</td> <td>264 (31)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>192(22)</td> <td>179 (21)</td> </tr> <tr> <td>*NC</td> <td>19 (2)</td> <td>33 (4)</td> </tr> </tbody> </table>		Cribado Bienal	Control	A	181 (20)	95 (11)	B	286 (32)	285 (33)	C	215 (24)	264 (31)	D	192(22)	179 (21)	*NC	19 (2)	33 (4)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Datos de (1996)</th> <th>Cribado Bienal</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>105 (22)</td> <td>54 (11)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>164 (34)</td> <td>177 (37)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>90 (19)</td> <td>111 (23)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>98 (20)</td> <td>114 (24)</td> </tr> <tr> <td>*NC</td> <td>24 (5)</td> <td>27 (5)</td> </tr> </tbody> </table>	Datos de (1996)	Cribado Bienal	Control	A	105 (22)	54 (11)	B	164 (34)	177 (37)	C	90 (19)	111 (23)	D	98 (20)	114 (24)	*NC	24 (5)	27 (5)
	Cribado anual	Cribado bienal	Control	% supervivencia 5 años																																																																																	
A	107 (30)	98 (27)	88 (22)	94,3																																																																																	
B	101 (29)	95 (26)	120 (30)	84,4																																																																																	
C	80 (23)	100 (27)	82 (21)	56,6																																																																																	
D	33 (9)	41 (11)	65 (16)	2,4																																																																																	
*No clasificados	*NC 33 (9)	34 (9)	39 (10)	87,0																																																																																	
	Cribado	Control																																																																																			
A	41 (14)	27 (11)																																																																																			
B	99(34)	88 (37)																																																																																			
C	95(33)	71 (30)																																																																																			
D	57(20)	49 (21)																																																																																			
	Cribado Bienal	Control																																																																																			
A	181 (20)	95 (11)																																																																																			
B	286 (32)	285 (33)																																																																																			
C	215 (24)	264 (31)																																																																																			
D	192(22)	179 (21)																																																																																			
*NC	19 (2)	33 (4)																																																																																			
Datos de (1996)	Cribado Bienal	Control																																																																																			
A	105 (22)	54 (11)																																																																																			
B	164 (34)	177 (37)																																																																																			
C	90 (19)	111 (23)																																																																																			
D	98 (20)	114 (24)																																																																																			
*NC	24 (5)	27 (5)																																																																																			
Sensibilidad	Rehidratados anual: 92,2% No rehidratados anual: 80,8%	Rehidratados: 82%	57,2% (inicial) 53,6% (retest).	No rehidratados: 48%																																																																																	
Especificidad	Rehidratados: 90,4% No rehidratados: 97,7%	No especificada.	No especificado.	No rehidratados: 99%, tomadode Ferrante (1996)																																																																																	
Valor predictivo positivo (VPP)	Rehidratados: 2,2% No rehidratados: 5,6%	5,97%	9,9 %: primer cribado; 11,9 % 2 ^o cribado.	17% en 1 ^{er} cribado, 8% en 2 ^o cribado, 16% en 3 ^{er} cribado, 11% en 4 ^o cribado, 10% en 5 ^o cribado. (1996)																																																																																	
Odds ratio mortalidad (95% IC)	Anual: 0,67 (0,5-0,87) Bienal: 0,94 (0,68-1,31)	No facilitada.	Bienal: 0,85 (0,74-0,98)	Bienal: 0,82 (0,68-0,99) (1996) Bienal: 0,85 (0,73-1,0) (2002)																																																																																	
Nº de muertes por cáncer colorrectal al final del seguimiento (tasa/10.000)	Cribado anual: 82 (52,66) Cribado bienal: 117 (75,06) Control: 121 (78,60)	No facilitadas.	Cribado bienal: 360 (47,84) Control: 420 (56,0)	Cribado bienal: 292 (94) Control: 341 (110)																																																																																	
Reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal	Cribado anual: 33% Cribado bienal: 6%, (21% tras 18 años de seguimiento).	No facilitadas.	Cribado bienal: 15%	Cribado bienal: 18% (1996) Cribado bienal: 15% (2002)																																																																																	
Pruebas diagnósticas realizadas (%)	Colonoscopia cribado anual: 80,9% de los positivos. Coloscopia cribado bienal: 81,7% de los positivos.	Proctoscopia, rectosigmoidoscopia y Enema baritado de doble contraste: 85% de los positivos del 1 ^{er} cribado y 88% de los positivos del 2 ^o cribado. Sólo sigmoidoscopia: 5% de los positivos del 1 ^{er} cribado y 4% de los positivos del 2 ^o cribado.	Colonoscopia: 4% del total de individuos cribados.	Colonoscopia: 81,6-89,3% de los positivos. Durante los 7 cribados.																																																																																	
Complicaciones	15/12.246 (0,12%) 4 perforaciones de colon. 11 sangrados importantes.	No facilitadas.	No facilitadas.	No facilitadas.																																																																																	
Conclusiones	Este estudio demostró que el cribado anual mediante sangre oculta en heces con rehidratación de las muestras redujo la mortalidad un 33% en 13 años de seguimiento. Sin embargo en el cribado bienal sólo se observó una reducción de la mortalidad del 6%. El % de falsos positivos se incrementó por la rehidratación de los test. No obstante hay que tener que el cribado fue realizado en individuos voluntarios (La reducción podría verse afectada porque el elevado nº de positivos, del test conllevó a la realización de colonoscopias (12.246), sigmoidoscopias y edema baritado). Los falsos positivos afectaron a la evaluación de coste y beneficio.	Se observó un incremento de la sensibilidad del test con el paso de los años (aumento de la edad en los individuos del grupo cribado). Los autores optaron por los tests rehidratados, porque estimaron que la sensibilidad del test debe de ser alta para lograr su máximo efecto sobre la mortalidad. Concluyen que el cribado de cáncer colorectal mediante sangre oculta en heces es factible, aunque el efecto del programa de cribado y su efecto sobre la mortalidad todavía es desconocida.	La ventaja observada en la supervivencia del grupo cribado comparada con el grupo control debe ser interpretada con cautela, debido al sesgo inherente en el uso de la supervivencia como principal medida de resultado en cualquier programa de cribado. El cribado bienal mediante sangre oculta en heces redujo la mortalidad un 15% en 7,8 años de seguimiento. Se recomienda restricción de dieta para reducir los falsos positivos. La colonoscopia es un procedimiento caro que no está libre de riesgos. Los autores creen que los resultados del ensayo, apoyan el uso del test de SOH, en los programas de CCR.	El cribado bienal mediante sangre oculta en heces redujo la mortalidad un 15% en 13 años de seguimiento (18% en 10 años). El porcentaje de falsos negativos es menor que en los test rehidratados. Los resultados sugieren que un estudio aleatorizado para evaluar la posible influencia en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal añadiendo sigmoidoscopia flexible al test de sangre oculta en heces estaría justificado. Este estudio continua en la actualidad.																																																																																	

Tabla 3. Características de otros estudios mediante sangre oculta en heces.

	Estudio del Kaiser Permanente Medical Center, (Oakland, California) Allison y cols., (1996) ⁸³	Estudio de Calvados, (Francia) Launoy y cols., (1996) ⁸⁴	Estudio de Israel, Rennert y cols., (2001) ⁸⁵
Número de individuos	10.702	164.364 (población total)	22.193
Edad	>50 años.	45-74 años.	50-74 años.
Periodo de Cribado	1990-1991	1991-1994	1992-1997
Años de seguimiento	2 años.	3 años.	5 años.
Tipo y características del test	Hemoccult II. Hemoccult II Sensa. Hemeselect. Tres muestras por test. Los objetivos del estudio también incluyen la combinación de los dos últimos tests. No rehidratados. Con restricción de dieta y fármacos.	Hemoccult II. Cribado único. No rehidratados. Se realizaron seis muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Sin restricción de dieta.	Hemoccult Sensa. Cribado anual. No rehidratados. Se realizaron 6 muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. Con restricción de dieta.
Criterios de inclusión/exclusión	Se incluyeron personas asintomáticas. No hubo exclusiones por grupo de riesgo.	No facilitados.	Se incluyeron personas asintomáticas. No hubo exclusiones por grupo de riesgo.
Aleatorización	Sin aleatorización. Muestra representativa de la población general.	Sin aleatorización. Muestra no representativa.	Sin aleatorización. Muestra representativa de la población general.
Grupos del estudio	Grupo de cribado: 8.104 Hemoccult II: 8.065 Hemoccult II Sensa: 7.904 Hemeselect: 7.493 Hemoccult II Sensa + Hemeselect: 7.847 Sin grupo control.	Grupo de cribado: 71.307 -mujeres: 41.092 -hombres: 30.215 Sin grupo control.	Cribado anual, 1er cribado (21.978) -mujeres: 11.855 -hombres: 10.123 Sin grupo control
Características entre grupos	Se realizaron 3 grupos según edad: -50-59 -60-69 -70 o mayores. Los grupos son homogéneos en cuanto edad, sexo y raza.	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo.	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo.
Control de sesgos	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.
Aceptación	75,7%	<ul style="list-style-type: none"> • 16,4% mediante el médico de cabecera. • 19,2% por carta tras no realizar la 1ª invitación. • 5,2% en el centro de salud. • 2,6% no especificado. 	No facilitado.
Cribado completado (100%)	96%	43,4% de la población.	No facilitado.
Prueba diagnóstica en tests positivos	Colonoscopia. Sigmoidoscopia flexible. Repetir el test a los 6 y 12 meses.	Colonoscopia.	Se sugiere seguir las recomendaciones del servicio nacional de salud de Israel que incluye: coloscopia, o enema baritado de doble contraste y sigmoidoscopia.
Valoración de la causa de la muerte	No es objeto de estudio.	Variable no estudiada.	Variable no estudiada.
Nivel de evidencia científica (NEC)	VIII	VIII	VIII

Tabla 4. Resultados de otros estudios mediante sangre oculta en heces.

	Estudio del Kaiser Permanente Medical Center, (Oakland, California) Allison y cols., (1996) ⁸³	Estudio de Calvados, (Francia) Launoy y cols., (1996) ⁸⁴	Estudio de Israel, Rennert y cols., (2001) ⁸⁵
% de test positivos	Hemoccult II: 2,5% Hemoccult II Sensa: 13,6% HemeSelect: 5,9% Hemoccult II Sensa + HemeSelect: 3,0%	(2.020/7.1307) 2,8% 1018 en hombres, 3,4% 1002 en mujeres, 2,4%	(1.035/22.193) 4,7% 1 ^{er} cribado.
Nº de cánceres (tasa/10.000)	35 (43,4)	129 (18,09)	1 ^{er} : 58 (26,1)
Nº de adenomas (tasa/10.000)	Adenomas > de 1 cm: 107 (132,7)	Adenomas > de 1 cm: 217 (30,43) Adenomas < de 1 cm: 160 (22,44)	No facilitados.
Estadios Dukes, Nº (%)	A 14 (40) B 11 (31) C 4 (11) D 6 (17)	A 56 (52) B 25 (23) C 25(23) D 2 (2)	Cribado anual A 25 (33) B 14 (19) C 17 (23) D 6 (8)
No clasificados			NC 4 (5)
Sensibilidad	Hemoccult II: 32,4% Hemoccult II Sensa: 71,2% Hemeselect: 67,2% Hemoccult II Sensa + HemeSelect: 53,7%	No facilitada.	85,3% 1 ^{er} cribado. 69,2% 2 ^o cribado. 100% 3 ^{er} cribado.
Especificidad	Hemoccult II: 98,1% Hemoccult II Sensa: 87,5% HemeSelect: 95,2% Hemoccult II Sensa + HemeSelect: 97,9%	No facilitada.	95,5% 1 ^{er} cribado. 96,6% 2 ^o cribado. 97% 3 ^{er} cribado.
PPV para cáncer	Hemoccult II: 6,6% Hemoccult II Sensa: 2,5% HemeSelect: 5,0% Hemoccult II Sensa + HemeSelect: 9,0%	8,0% 10,3% en hombres 5,7% en mujeres (De los 1.603 que realizaron colonoscopia)	5,5% 1 ^{er} cribado. 2,4% 2 ^o cribado. 4,1% 3 ^{er} cribado.
Pruebas diagnósticas realizadas (%)	Colonoscopias realizadas: 1093 Hemoccult II: 155 (78,3%) Hemoccult II Sensa: 386 (36%) Hemeselect: 355 (80,7%) Hemoccult II Sensa + HemeSelect: 197 (84,5%)	Colonoscopias realizadas: (1.603/2.020) 79,4%	No facilitadas.
Conclusiones	El test ideal de cribado debe de tener una elevada sensibilidad y especificidad, además de ser efectivo en reducir la mortalidad. Hemoccult II presenta varias de estas características, pero su sensibilidad es baja. Encuentran que la sensibilidad de los test más novedosos fue mejor que el Hemoccult II. Los autores estiman que el test combinado (Hemoccult Sensa + HemeSelect) incorpora las mejores características de los nuevos tests para el cribado de cáncer colorrectal.	Los resultados muestran que la tasa de detección de un cáncer preneoplásico varía en función de la edad y el sexo de los participantes en el cribado. Se realizó el cribado directamente a través de la organización de los médicos informando a los participantes en las consultas habituales. Los autores concluyen que para lograr una participación satisfactoria en un programa de cribado de CCR, es necesario la implicación y la coordinación de los médicos de Atención Primaria.	En este estudio en lugar de rehidratar los test se utilizó el hemoccult Sensa, que es más sensible. La tasa de detección de cáncer colorrectal fue del orden de 1,5 veces más alta (como cabría de esperar) en el grupo cribado, que en el grupo de la misma edad referenciado por el Registro del Cáncer de Israel. El programa de cribado fue llevado a cabo para mantener baja la tasa de positivos y así disminuir la carga médica que representan los falsos negativos. Concluyen que el test de SOH por sus características parece ser un test óptimo para el cribado colorrectal, pero debe seguir un control de la calidad en la totalidad del programa.

Tabla 5. Características de los ensayos mediante sigmoidoscopia.

	The Kaiser Permanente multiphasic study. Selby y cols., (1988) ⁹⁶	Estudio de Telemark (Noruega) Hoff, y cols., (1996) ⁹⁷	Estudio de Telemark (Noruega) This-Evensen y cols., (1999) ⁹⁸	Estudio de Telemark (Noruega) This-Evensen y cols., (1999) ⁹⁹	Estudio de Multicentros (U.K.) UKSSTI, (2002) ¹⁰⁰
Número de individuos Edad Período de cribado	Iniciales: 46.000 (reales: 10.713) 35-54 años. 1965-1982	799 50-59 años. 1983-1993	799 50-59 años. 1983-1996	799 63-72 años. 1983-1996	Iniciales: 375.744 (reales: 170.432) 55-64 años. 1996-1999 (continúa en la actualidad)
Años de seguimiento	18 años.	10 años.	13 años.	13 años.	En continuación.
Características de la prueba	Sigmoidoscopia rígida de 25 cm.	Sigmoidoscopia flexible.	Sigmoidoscopia flexible.	Sigmoidoscopia flexible.	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm. Se insufló CO ₂ Sedantes raramente utilizados. Tiempo de exploración sobre cinco minutos.
Criterios de inclusión/exclusión	No facilitada.	No se incluyeron individuos con retraso mental severo, residencia en el extranjero, con tratamiento neoplásico, o que no presenten las condiciones anatómicas necesarias para la anestesia, y procedimientos dilatadores para la endoscopia. Se incluyeron individuos con CCR previo.	No se incluyeron individuos con retraso mental severo, residencia en el extranjero, con tratamiento neoplásico, o que no presenten las condiciones anatómicas necesarias para la anestesia, y procedimientos dilatadores para la endoscopia. Se incluyeron individuos con CCR previo.	No se incluyeron individuos con retraso mental severo, residencia en el extranjero, con tratamiento neoplásico, o que no presenten las condiciones anatómicas necesarias para la anestesia, y procedimientos dilatadores para la endoscopia. Se incluyeron individuos con CCR previo.	No se incluyeron individuos con: incapacidad para proveer un consentimiento informado; historia de cáncer colorrectal, adenomas, o enfermedades inflamatorias intestinales; expectativa de vida inferior a cinco años; o sigmoidoscopia o colonoscopia en los tres años anteriores.
Tipo de estudio y aleatorización	Análisis de datos a partir de un estudio en que se aleatorizan los sujetos sometidos a un chequeo multifásico de salud.	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Aleatorización adecuada. (mediante el registro) Muestra representativa de la población general.	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Aleatorización adecuada. (mediante el registro) Muestra representativa de la población general.	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Aleatorización adecuada. (mediante el registro) Muestra representativa de la población general	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Aleatorización adecuada. Muestra representativa de la población general.
Grupos del estudio	Grupo de estudio: 5.156 Grupo control: 5.557	Grupo cribado: 400 Grupo control: 399	Grupo cribado: 400 Grupo control: 399	Grupo cribado: 400 Grupo control: 399	Grupo cribado: 57.254 Grupo control: relación: 113.178 (razón: dos por cada uno cribado).
Características entre grupos					
Control de sesgos	No facilitada.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.	Análisis para intención de cribado.
Aceptación		81% en el primer año.	81% en el primer año.		55% (194.726 de 375.744)
Cribado completado o cumplimiento (100%)	Grupo de estudio: 30% Grupo control: 25% (tras 10 años de investigación)	75% a los 4 años.		68%	71% (40.674 de 57.254)
Prueba diagnóstica en resultados positivos	No facilitada.	Colonoscopia.	Colonoscopia.	Colonoscopia (92%) Sigmoidoscopia (8%)	Colonoscopia.
Nivel de evidencia científica (NEC) * No cumple las condiciones de rigurosidad	II*	III	III	III	II

Tabla 6. Resultados de los ensayos mediante sigmoidoscopia.

	The Kaiser Permanente multiphase study. Selby y cols., (1988) ⁹⁵	Estudio de Telemark (Noruega) Hoff y cols., (1996) ⁹⁶	Estudio de Telemark (Noruega) Thiis-Evensen y cols., (1999) ⁹⁷	Estudio de Telemark (Noruega) Thiis-Evensen y cols., (1999) ⁹⁸	Estudio de Multicentros (U.K.) UKFSSTI, (2002) ⁹⁹
Nº de cánceres (tasa/10.000)	Totales:110 Con el alcance de 20 cm del sigmoidoscopia: Grupo estudio: 22 Grupo control: 37 Más allá de 20 cm del sigmoidoscopia: Grupo estudio: 22 Grupo control: 27 Localización desconocida: Grupo estudio: 2 Grupo control: 1	Grupo cribado:1 (25) Grupo control: 4 (100) No respondieron: 1	Grupo cribado: 1 Grupo control: 10 No respondieron: 1	Grupo cribado: 2	140 (34,42) 131 distales (sigmoidoscopia) 9 proximales (colonoscopia)
Estadios Dukes, Nº (%)		A 1	A 1 (tras 10 años)		A 55 (39) B 16 (11) C1 28 (20) C2 8 (6) *NC 33
* No clasificados					
Nº de muertes por cáncer colorrectal al final del seguimiento (tasa/10.000)		Grupo cribado: 0 Grupo control: 2 (42)			No facilitada.
Pruebas diagnósticas realizadas (%)		Colonoscopia 28% en el primer año.	Colonoscopia 28% en el primer año.		Colonoscopia: 5%
Complicaciones	No facilitada.	No se registro ninguna.	No se registro ninguna.	No facilitada.	5 perforaciones (1/40.332 sigmoidoscopias, 4/2.377 colonoscopias)
Conclusiones	Los autores resumen que sus resultados no son concluyentes con respecto a la eficacia del cribado mediante sigmoidoscopia. Pero hacen hincapié en que el diseño del estudio multifásico no se realizó con intención de realizar un test por sigmoidoscopia, ni con la de reducir la mortalidad por CCR. Por tanto, este estudio no puede ser interpretado como una evidencia ni a favor ni en contra de un cribado periódico mediante sigmoidoscopia para reducir la mortalidad. Se ha utilizado inapropiadamente este estudio para apoyar la eficacia del cribado de CCR por sigmoidoscopia	El tamaño de la muestra es pequeña, lo que limita las conclusiones. La viabilidad y la seguridad es de la sigmoidoscopia flexible como modalidad de cribado fue convincente en esta población con un 81% de participación, y sin ninguna complicación. Según los autores, este estudio apoya la consideración sobre la reducción de carga de la vigilancia por endoscopia al aumentar el número de exámenes iniciales mediante sigmoidoscopia especialmente en estudios controlados a gran escala. Además muestra la viabilidad metodológica la seguridad y la elevada participación del cribado por sigmoidoscopia flexible.	De acuerdo con la estadística del Registro Nacional de Cáncer de Noruega, se esperan 7,2 casos de CCR sean diagnosticados entre 1983-1996, para una muestra con la distribución de talla, edad, y sexo similar al del grupo control. Según los autores esos datos se comparan bien con los suyos en los que se encontraron dos de los 10 casos en del grupo control en estado asintomático en el cribado por colonoscopia en 1996. La estimación de un caso de CCR prevenido por cada 15 adenomas extirpados fue coherente con esta suposición. Los autores concluyen que este trabajo es el primer estudio controlado en mostrar un efecto de la polipectomía en la prevención de CCR. Además se ha demostrado la viabilidad de la sigmoidoscopia para el cribado poblacional, con una participación del 81% a la edad de 50-59 años y de 71% en edades de 63-72 años.	La prevalencia de adenomas fue del 43% y de los localizado exclusivamente proximales al colon sigmoide fue del 19%. Si consideramos esta edad, según los autores, quizás se debería realizar la colonoscopia en lugar de la sigmoidoscopia flexible. Esto, sin embargo, requiere un elevado grado de participación como ha ocurrido en esta población. La alternativa a esta estrategia, sería realizar una sigmoidoscopia flexible y en aquellos a los que se les encontraron adenomas realizar posteriormente una colonoscopia. No obstante, esta alternativa perdería el 4% de los pacientes con adenomas de alto riesgo y el 6% de los pacientes con importantes hallazgos. Esto podría ser aceptable en poblaciones con baja participación con respecto a la prueba de colonoscopia, ya que la mayoría de los adenomas proximales no progresarán a cáncer con la esperanza de vida de este grupo de edad.	La tasa de detección de cáncer (0,3%), y de adenomas (12%), con sigmoidoscopia flexible es mayor que la obtenida por el test de Hemocult. Tasa de detección de adenomas de gran tamaño fue cuatro veces mayor para la sigmoidoscopia que para el test de sangre oculta en heces. Se detectó una elevada tasa de los cánceres en estadio A, lo que sugiere que el cribado por endoscopia podría detectar estadios más tempranos que el test SOH. Se produjo una sola perforación de más de 40.000 sigmoidoscopias y se extirparon más de 19.000 pólipos. Así, estos autores sugieren que la extirpación se puede considerara segura.

Tabla 7. Características de los estudios mediante colonoscopia.

	Winawer y cols., (1993) ¹⁰³	Imperiale y cols., (2000) ¹⁰⁶	Lieberman y cols., (2000) ¹⁰⁵	Citarda y cols., (2001) ¹⁰⁷
Número de individuos	1.418	1994	Iniciales: 17.732 Finales: 3.196	1693
Edad	61±10 años.	59,8±8,3 años.	50-75 años.	40-69 años.
Periodo de Cribado	1980-1990	1995-1998	1994-1997	1980-1987
Años de seguimiento	5,9 años.	3 años.	3 años.	10,5 años.
Tipo de estudio	Estudio de cohorte.	Estudio transversal.	Estudio descriptivo.	Estudio de cohorte.
Tipo de prueba	Colonoscopia completa.	Colonoscopia completa.	Colonoscopia completa	Colonoscopia completa.
Criterios de inclusión/exclusión	Después de la colonoscopia se excluyeron los pacientes que no tenían pólipos, pólipos no adenomatosos, pólipos malignos, adenomas sésiles mayores de tres cm de diámetro o con cáncer colorrectal.	Se incluyeron personas menores de 50 años. Sin sangrado rectal visible, sin cambios recientes en los hábitos digestivos, sin dolor abdominal, sin historia personal de cáncer colorrectal, sin pólipos colorrectales y sin enfermedad intestinal inflamatoria.	Presenta numerosos criterios de exclusión.	Se excluyeron individuos con síndromes genéticos, cáncer colorrectal o adenomas previos, colectomía previa, enfermedad intestinal inflamatoria o adenomas sésiles con un tamaño mayor de tres cm de diámetro.
Aleatorización	Muestra representativa de la población general.		Sin aleatorización completa. Muestra no representativa de la población general. Grupo cribado: 3.196	Grupo de referencia
Grupos del estudio	Cohorte Estudio Nacional del Pólipo		Sin grupo control.	Tipo de estudio
Características entre grupos	Grupo de referencia	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Nº de pacientes
			Nº de casos esperados	Nº de casos esperado
			Indice de incidencia estandarizada*	
			% de reducción en el índice de cáncer colorrectal	
	Clinica Mayo	Cohorte retrospectiva	226	6
	St Mark's	Cohorte retrospectiva	1.618	17,7
	SEER	Estudio transversal	10% de la población (EE.UU)	
	*nº de cánceres observados (n=5) dividido por el nº esperado. SEER: vigilancia, epidemiología, y resultados finales del instituto nacional de cáncer (EEUU).			
	70% hombres, 30% mujeres		58,9% varones.	1.074 hombres y 619 mujeres.
Aceptación				
Cribado completado (100%)	92% de los individuos elegidos		97.7% de los individuos elegidos.	
Valoración de la causa de la muerte	Los certificados de las muertes fueron obtenidos de todos los pacientes que murieron y sus historiales fueron revisados por un comité de revisión.	No facilitada.	No facilitada	Los datos clínicos patológicos fueron obtenidos de los registros hospitalarios o de los certificados de muerte.
Nivel de evidencia científica (NEC)	VI	VIII	VIII	VI

Tabla 8. Resultados de los estudios mediante colonoscopia.

	Winawer y cols., (1993) ¹⁰³	Imperiale y cols., (2000) ¹⁰⁶	Lieberman y cols., 2000 ¹⁰⁵	Citarda y cols., (2001) ¹⁰⁷
Cánceres	5	12	30 (1%)	6
Adenomas			329 (10,5%)	
Estadios Dukes, Nº (%)		<i>In situ</i> 5 A 1 B 4 C 2 D	Individuos/3.121 examinados A 9 (0,3) B 13 (0,4) C 6 (0,2) D 2 (0,1)	
Nº de muertes por cáncer colorrectal al final del seguimiento (tasa/10.000)		No se produjeron muertes relacionadas con la colonoscopia.		3
Complicaciones	No facilitada.	Se produjo una perforación y tres sangrados tras la colonoscopia.	Diez pacientes (0,3%) presentaron complicaciones serias. No se registro ninguna perforación.	No facilitada.
Conclusiones	Los resultados de este estudio de cohorte sugieren que el cáncer colorrectal puede ser prevenido por la extirpación colonoscópica de todos los pólipos adenomatosos identificados. Además los resultados aportan evidencia de la progresión de adenoma a carcinoma y la efectividad de la práctica de la investigación y la extirpación de pólipos adenomatosos en el colon.	Los autores encuentran que el incremento de edad, sexo masculino, y la presencia de pólipos en el colon distal fueron factores de riesgo independiente para neoplasmas avanzados proximales en personas de 50 años o mayores. Encontraron que casi la mitad de los pacientes con neoplasmas avanzados proximales no tenían lesiones distales. Así habría que reconsiderar el hecho de que se realice una colonoscopia en función de los hallazgos del colon distal.	Según los autores, el cribado mediante colonoscopia en varones asintomáticos puede detectar de manera temprana y potencialmente curar neoplasias avanzadas. No obstante hay que tener en cuenta que este estudio poblacional presenta un elevado número de pacientes con familiares con cáncer colorrectal. Presenta además varias limitaciones importantes, como la definición utilizada de colon distal, y que solo se realizó en hombres. Los datos demuestran que un examen más extensivo del colon conlleva a una tasa de detección más elevada de neoplasias avanzadas. Los autores creen que el uso de la colonoscopia para el cribado de cáncer colorrectal en hombres es factible. Según estos datos más de la mitad de los casos de neoplasias avanzadas proximales no podrían ser detectados por sigmoidoscopia hasta el ángulo esplénico del colon.	Según los datos obtenidos, los autores apoyan el concepto de la secuencia de adenoma-carcinoma como la principal vía de carcinogénesis en el colon. Además demuestran que la intervención clínica en esta secuencia tiene el potencial para reducir la incidencia de cáncer colorrectal.

Tabla 9. Características de los estudios mediante pruebas combinadas.

	Sigmoidoscopia rígida (SR) o SR +SOH Winawer y cols., (1993) ¹⁰⁹	Sigmoidoscopia flexible (SF) o colonoscopia Elwood y cols., (1995) ¹¹⁰	SOH o SOH + FS Berry y cols., (1997) ¹¹²	SOH o FS. Göteborg (Suecia) Brevinge y cols., (1997) ¹¹¹
Número de individuos	21.756	232 (137 con historia de cáncer colorrectal y 95 sin historia de cáncer colorrectal).	6.371	6.367
Edad	Mayores de 40 años.	45-70 años.	50-74 años.	55-56 años.
Periodo de cribado	1975-1979 (1984)			1993 y 1996
Años de seguimiento	9 años.		4 años	
Características de la pruebas	Sangre oculta en heces: Hemocult, no rehidratado y con restricción de dieta. Sigmoidoscopia rígida de 25 cm.	Sigmoidoscopia flexible. Colonoscopia.	Sangre oculta en heces: Hemocult, no rehidratado. Sin restricción de dieta. Sigmoidoscopia flexible de 60cm.	Sangre oculta en heces: Hemocult II, rehidratado y con restricción de dieta. Sigmoidoscopia flexible de 60 cm.
Criterios de inclusión/exclusión	Sólo se excluyeron los individuos con historia de cáncer colorrectal y a los socios de un seguro de salud o de un plan colectivo de salud.	Se incluyeron parientes de pacientes con y sin CCR o adenomas.	Se excluyeron individuos con neoplasias colorrectales, en investigación por síntomas abdominales, con enfermedad avanzada.	Sólo se incluyeron personas entre 50-56 años.
Tipo de estudio	Ensayo aleatorizado. Aleatorización por fecha de reclutamiento.	Ensayo aleatorizado Aleatorización adecuada.	Ensayo aleatorizado. Aleatorización adecuada.	Ensayo aleatorizado. Aleatorización adecuada.
Grupos del estudio	Grupo de estudio: SR + SOH. Grupo control: solo SR. Ensayo I: 9.277 pacientes regulares que se dividen en los dos grupos de investigación. Ensayo II 12.479 pacientes que solo van una vez que se dividen en los dos grupos de investigación.	Grupo colonoscopia: 90 Grupo SF: 91 (se ofreció SOH: Heme-select a los dos grupos)	Grupo 1: SOH + FS: 3.243 Grupo 2: SOH: 3.128	Grupo SOH + SF: 3.183 Grupo SF directamente: 3.184 Ciudadanos de Göteborg nacidos en 1938 o 1941.
Características entre grupos	Solo el ensayo II es homogéneo.	No homogéneos.	Grupos homogéneos.	Grupos homogéneos.
Aceptación		186 (80,2%)	Grupo SOH: 50% Grupo FS: 20% Grupo combinado: 48%	
Cribado completado o cumplimiento (100%)	Ensayo I, grupo de estudio: 77% para SR y 70% para el test de SOH. Ensayo II, grupo de estudio: 47% para SR y 80% para el test de SOH.	Grupo colonoscopia: 75% Grupo SF: 76% SOH: 83%		Grupo SOH: 59% (1.843) Grupo SF: 49% (1.353)
Prueba diagnóstica en tests positivos	Colonoscopia. Enema baritado de doble contraste.	Colonoscopia.	Colonoscopia.	Colonoscopia. Enema baritado de doble contraste.
Nivel de evidencia científica (NEC)	II	III	III	III

Tabla 10. Resultados de los ensayos del estudio de cáncer colorrectal mediante pruebas combinadas.

	Sigmoidoscopia rígida o SR + SOH Winawer y cols., (1993) ¹⁰⁹	SF o colonoscopia Elwood y cols., (1995) ¹¹⁰	SOH o SOH + FS Berry y cols., (1997) ¹¹²	SOH o FS Benvinge y cols., (1997) ¹¹¹
% de test positivos	Ensayo I: 1,4% (SOH) Ensayo II: 2,6% (SOH)	SOH: 5 individuos		Hemoccult II: 4%
Nº de cánceres (tasa/10.000)	199 casos (21,47) (199/21756)	Colonoscopia: 1 SF: 0	Grupo 1: 3 (2 por FS y 1 por SOH) Grupo 2: 2 (SOH)	6 individuos (1 por SOH y 5 por SF)
Adenomas > de 1 cm		Colonoscopia: 1 SF: 1	Grupo 1: 32 (22 por FS y 10 por SOH) Grupo 2: 7 (SOH)	Grupo SOH: 9 individuos Grupo SF: 26 individuos Prevalencia por SF: 2,3% (IC 95%; 2,1-2,5). Neoplasia > de 1cm (10 y 31 individuos por HII y SF respectivamente).
Estadios Dukes, Nº (%)				Mediante ambas pruebas: A 5 B 1
Sensibilidad				Primer SOH: 39% Retest: 26%
Especificidad				Primer SOH: 85,3% Retest: 95,6%
Pruebas diagnósticas realizadas			Colonoscopia	
Conclusiones	En las pruebas con resultados positivos se realizó una exploración mediante colonoscopia, realizándose, en los casos necesarios, la cirugía apropiada. Esto resultó en la detección y tratamiento de los cánceres en estadio temprano, con el concomitante incremento en la supervivencia después del tratamiento. Los autores creen que es probable que la reducción en la mortalidad observada fue un resultado del cribado por SOH en conjunción con la sigmoidoscopia.	Los autores concluyen que la sigmoidoscopia flexible no es mejor que la colonoscopia con respecto a la participación, y su ventaja con respecto a que conlleva una preparación menor, necesita ser contrarrestada con la consideración de ser una prueba desagradable, embarazosa y de efectos inmediatos posteriores. La ventaja del coste se contrarresta con los costes de la colonoscopia realizada en aquellos individuos que presentan pólipos. Por tanto, una política de utilización de la sigmoidoscopia con una investigación extensa, parece menos satisfactoria que una política de utilizar la colonoscopia como primer método. De hecho, los autores recomiendan la prueba de colonoscopia como la primera línea de investigación. Sin embargo, hasta que no esté apoyada por más evidencias, podrían existir dificultades administrativas con respecto a la aceptación clínica y el consentimiento informado.	A pesar de la baja participación de este estudio, según los autores se ha demostrado el potencial de la sigmoidoscopia flexible para incrementar el rendimiento en la detección de neoplasias. Pero este beneficio solo podría lograrse realizando estrategias que consiguieran incrementar la participación.	En un cribado poblacional de recto y colon sigmoide, el número de sigmoidoscopias necesarias pueden ser reducidas al menos en una relación 1/17 mediante la selección de los positivos tras un retest con hemoccult. Sin embargo la baja sensibilidad del Hemoccult II, para neoplasias ≥ 1 cm reduce en un tercio los hallazgos encontrados por endoscopia directamente.

Tabla 11. Características de los estudios mediante pruebas combinadas.

	SOH, FS o SOH y FS Verne y cols., (1998) ¹¹³	SOH + FS Rasmussen y cols., (1999) ¹¹⁴	Estrategia de la conversión Stern y cols., (2000) ¹¹⁵	The Veterans Affairs Cooperative Study Group Lieberman y cols., (2001) ³²
Número de individuos Edad Periodo de cribado	3.744 50-75 años.	10.978 50-75 años. 1992-1995	235 Mayores de 50 años. 1997-1998	Inicial: 1.7732 Real: 3.196 50-75 años 1994-1997
Años de seguimiento	No facilitada.	3 años.	1 año.	3 años.
Características de la pruebas	Sangre oculta en heces: Hemocult, no rehidratado. Sigmoidoscopia flexible de 60 cm.	Sangre oculta en heces: Hemocult II, no rehidratado y con restricción de dieta. Sigmoidoscopia flexible de 60 cm.	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm Colonoscopia. Grupo control: sigmoidoscopia , y a los 30 días colonoscopia. Grupo conversión: Sigmoidoscopia y en el mismo día colonoscopia.	Sangre oculta en heces: Hemocult II, rehidratados. Se realizaron seis muestras en total, dos muestras de tres defecaciones consecutivas. No específica restricción de dieta. Sigmoidoscopia: definida como la exploración del recto y colon sigmoide mediante la prueba de colonoscopia.
Criterios de inclusión/exclusión	Se excluyeron individuos con diagnóstico previo de neoplasia colorrectal, exploración del colon en los dos años previos, o algún tipo de enfermedad física o mental contraindicando el cribado.	Se excluyeron personas con cáncer colorrectal, con adenomas o con algún tipo de cáncer.	Se excluyeron pacientes indicados para colonoscopia, sangrado intestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, pérdida de peso, historia familiar o poliposis adenomatosa familiar o cáncer colorrectal.	Presenta numerosos criterios de exclusión.
Tipo de estudio Aleatorización Grupos del estudio	Ensayo aleatorizado Aleatorización adecuada. Aleatorización por households (familias). El test de SOH se desarrollo de una manera ciega con respecto a la sigmoidoscopia y viceversa.	Ensayo aleatorizado. Aleatorización adecuada. Grupo FS + HII: 5.495 personas Grupo HII: 5.483 personas.	Ensayo aleatorizado controlado. Aleatorización adecuada. Aleatorizan por día del calendario. Grupo control: 121 Grupo de conversión: 114 Pacientes reclutados del Department of Veterans's Affairs Medical Center, para realizar sigmoidoscopia.	Estudio descriptivo. Aleatorización no adecuada. Presenta el mismo diseño metodológico que el estudio de colonoscopia (Lieberman y cols., 2000) Test de sangre oculta en heces: 2.885 Colonoscopia: 3.121
Características entre grupos	Grupo homogéneo.	Grupo homogéneo	Grupo no homogéneo.	Grupo no homogéneo.
Aceptación	Grupo de sigmoidoscopia flexible: 46,6% Grupo de SOH: 31,6% Grupo combinado (ambos tests): 30,1% Grupo combinado (algún test): 39,5%	Grupo FS + HII: 40,4% Grupo HII: 56%	Grupo control: 117 (96,7%) Grupo de conversión: 105 (92,1%).	
Cribado completado o cumplimiento (100%)				92,4%
Prueba diagnóstica en tests positivos	Colonoscopia.	Colonoscopia.	Colonoscopia.	Colonoscopia.
Valoración de la causa de la muerte		Registro de datos del paciente de Funen.		
Nivel de evidencia científica (NEC)	III	II	III	VIII

Tabla 12. Resultados de los estudios mediante pruebas combinadas.

	SOH, FS o SOH y FS Verne y cols., (1998) ¹¹³	SOH + FS Rasmussen y cols., (1999) ¹¹⁴	Estrategia de la conversión Stern y cols., (2000) ¹¹⁵	The Veterans Affairs Cooperative Study Group Lieberman y cols., (2001) ³²
% de test positivos	SOH: 0,8%			
Nº de cánceres (tasa/10.000)	Cuatro (tras la realización de sigmoidoscopia y colonoscopia)	Grupo FS + HII: 38/2.222 (171) Grupo HII: 38/3.055 (124)		24/2.885 (83,2)
Adenomas > de 1cm				
Estadios Dukes, Nº (%)	A 3 B 1			
Sensibilidad				SOH: 23,9% Sigmoidoscopia: 70,3% Test combinado: 75,8% (independientemente del que se realice en primer lugar).
Valor predictivo positivo (VPP) Valor predictivo negativo (VPN)		Grupo FS + HII: 2,8% Grupo HII: 5,4%		39,7% 87,8%
Nº de muertes por cáncer colorrectal al final del seguimiento (tasa/10.000)		Grupo FS + HII: 11 (49,5) Grupo HII: 14 (45,8)	No se detectaron carcinomas	
Pruebas diagnósticas realizadas (%)	Colonoscopia		Colonoscopia	Colonoscopia
Complicaciones	No facilitadas.	No se observaron.	No facilitadas.	No se observaron.
Conclusiones	<p>Los autores informan que este estudio confirma una mayor sensibilidad de la prueba de sigmoidoscopia flexible cuando se compara con el test de sangre oculta en heces para neoplasias distales, pero refutan la hipótesis de que la detección de neoplasias se incrementa cuando se le añade el test de sangre oculta en heces. Se ha demostrado que el test de SOH detecta solo un cuarto de los pólipos mayores de 1cm.</p> <p>Concluyen que la introducción de un cribado improvisado por sigmoidoscopia flexible, debería de ser desaconsejado hasta que exista más evidencia sustancial de su efectividad.</p>	Según los autores, los presentes resultados sugieren que la FS podría aumentar los resultados, incluso aunque la participación sea más baja, pero no sin otras desventajas. Se necesitaría realizar un seguimiento más prolongado, y analizar también la posible reducción en la mortalidad antes de llevar a cabo un análisis de coste-beneficio	Este estudio muestra que la estrategia de conversión es técnicamente posible, con resultados similares a la estrategia convencional pero en una única visita. Por algunas razones de tipo práctico la estrategia de la conversión no sería apropiada para todos los pacientes cribados por cáncer colorrectal.	<p>Es el mismo diseño del estudio de colonoscopia realizado por estos autores.</p> <p>Este estudio presenta una serie de limitaciones, entre ellos, los criterios de exclusión son muy numerosos. Este estudio solo se realizó en hombres, por tanto sólo puede ser aplicable a éstos. Además no realizan realmente una sigmoidoscopia sino que realizan una colonoscopia y la definición de sigmoidoscopia es muy amplia comprendiendo el colon ascendente, por lo que la sensibilidad de la sigmoidoscopia podría estar sobreestimada.</p> <p>Concluyen que el cribado mediante la prueba de SOH más sigmoidoscopia, no identifica cerca del 25% de los sujetos con neoplasia avanzada. Y que la adición del SOH una sola vez, no incrementa la tasa de detección.</p> <p>La efectividad del SOH más sigmoidoscopia podría ser incrementada si se realiza a intervalos apropiados.</p>



SERGAS

Secretaría Xeral
Subdirección Xeral de Planificación
Sanitaria e Aseguramento



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

avaliq-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia