

Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general

PRIMERA PARTE

Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias:
UETS N° 2006/06

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



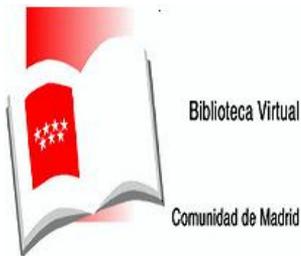
Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general

PRIMERA PARTE

Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:
UETS N° 2006/06

*Cost-effectiveness analysis of population screening
tests for colorectal cancer: systematic review of the
efficacy and safety. Summary*



Esta versión digital de la obra impresa forma parte de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

Autores: Nieves Calcerrada Díaz-Santos, Beatriz Valentín López, Juan Antonio Blasco Amaro
Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agencia Laín Entralgo.

Edita:

Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Gran Vía, 27
28013 Madrid
España-Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid

ISBN: 978-84-451-3116-9

NIPO: 354-07-037-3

Depósito Legal: M-14529-2008

Produce: www.cege.es Eloy Gonzalo, 25, 1º izda. 28010 Madrid

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Calcerrada Díaz-Santos N., Valentín López B, Blasco Amaro J.A. Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general. Primera parte: Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/06

Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general

PRIMERA PARTE

Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:
UETS N° 2006/06

*Cost-effectiveness analysis of population screening
tests for colorectal cancer: systematic review of the
efficacy and safety. Summary*

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Indice

I. Conflicto de Interés	4
II. Resumen	7
III. Summary	9
IV. Introducción	11
IV.1. Epidemiología del cáncer colorrectal	11
IV.2. Sistemas de estadiaje del cáncer colorrectal	13
IV.3. Factores de riesgo del cáncer colorrectal	14
IV.4. Cribado en el cáncer colorrectal	15
IV.5. Técnicas de cribado	17
IV.6. Participación en los programas de cribado	21
V. Objetivos	23
V.1. Objetivos generales	23
V.2. Objetivos específicos	23
VI. Metodología	25
VI.1. Búsqueda bibliográfica	25
VI.2. Criterios de selección de los artículos	25
VI.3. Síntesis de la evidencia	27
VI.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	27
VII. Resultados de la búsqueda	29
VIII. Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de CCR	31
VIII.1. Estudios que evalúan los test de sangre oculta en heces (TSOH)	31
VIII.2. Estudios que evalúan la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado	41
VIII.3. Estudios que evalúan la colonoscopia convencional como estrategia primaria de cribado	51
VIII.4. Estudios que evalúan la colonoscopia virtual con tomografía, colonografía por tomografía computarizada (CTC)	54
VIII.5. Estudios que evalúan varias técnicas de cribado y/o combinan diferentes estrategias	60

IX. Conclusiones	69
IX.1. Eficacia/Efectividad	69
IX.2. Seguridad	70
IX.3. Aceptabilidad y conformidad	71
X. Abreviaturas	73
XI. Anexos	75
XI.1. Anexo 1. Estrategias de búsquedas bibliográficas	75
XI.2. Anexo 2. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN	78
XI.3. Anexo 3. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas	79
XI.4. Anexo 4. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales	80
XI.5. Anexo 5. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas	81
XI.6. Anexo 6. Informes en proyecto/Informes excluidos/ Estudios primarios excluidos	82
XI.7. Anexo 7. Estudios primarios que evalúan los TSO	86
XI.8. Anexo 8. Características de los estudios* sobre los TSOH incluidos en fuentes secundarias	92
XI.9. Anexo 9. Estudios primarios sobre la sigmoidoscopia flexible	110
XI.10. Anexo 10. Características de los estudios sobre la sigmoidoscopia flexible incluidos en fuentes secundarias	116
XI.11. Anexo 11. Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado	118
XII. Bibliografía	121

Resumen

Título: Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en población general: Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad

Autores: Nieves Calcerrada Díaz-Santos

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco Amaro

Fecha: Julio 2007

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 126

Referencias: 51

Tipo de tecnología: Programa de cribado

Palabras clave: cáncer colorrectal, cribado, tests sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, colonoscopia, colonoscopia virtual, colonografía tomográfica computarizada.

Objetivos: Evaluar la eficacia, efectividad, seguridad de diferentes técnicas de cribado para el cáncer colorrectal en población de riesgo medio. Comparar las diferentes técnicas utilizadas en el cribado: test de sangre oculta en heces (TSOH), sigmoidoscopia flexible y colonoscopia. Analizar la evidencia sobre tecnologías emergentes como la colonografía tomográfica computarizada (CTC).

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se buscaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas y estudios primarios en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (Cochrane Database, Medline, Embase, Cancerlit y Cinahl), en registros de ensayos clínicos y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías nacionales e internacionales. La búsqueda se realizó en septiembre de 2006. Se evaluó la calidad de los estudios y la evidencia presentada fue valorada y clasificada de acuerdo a la clasificación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Resultados: Se identificaron 718 estudios con la estrategia de búsqueda empleada. Tras lectura de los abstracts y siguiendo los criterios de inclusión de la revisión, se seleccionaron 12 estudios, 4 ensayos clínicos aleatorios, un ensayo no aleatorio, 6 estudios prospectivos y un estudio retrospectivo. Cuatro estudios evaluaban los TSOH, seis la sigmoidoscopia flexible y dos evaluaban varias técnicas de cribado.

Se seleccionaron 8 informes de evaluación y un informe breve que evaluaban las diferentes técnicas de cribado.

Conclusiones: Actualmente hay evidencia que demuestra la efectividad del TSOH con guayaco en reducir la mortalidad del CCR en población de riesgo medio; no hay evidencia para concluir que tipo de TSOH, químico o inmunológico, tiene mayor sensibilidad o especificidad.

Actualmente están en marcha tres ensayos clínicos sobre la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado en el CCR, para analizar la reducción de la mortalidad del CCR.

La colonoscopia ha sido empleada generalmente como segunda técnica de cribado y como procedimiento diagnóstico y terapéutico, en población de riesgo medio para el CCR.

No existe evidencia suficiente sobre la eficacia de la colonografía tomográfica computarizada como alternativa en un programa de cribado en población de riesgo medio.

La combinación de varias técnicas de cribado, TSOH y sigmoidoscopia flexible, como estrategia de cribado de primera línea en poblaciones de riesgo medio, no ha demostrado conseguir una mayor reducción en incidencia y mortalidad del CCR, comparado con cualquier modalidad aislada.

Revisión externa: NO

Summary

Title: Cost-effectiveness analysis of population screening tests for colorectal cancer: systematic review of the efficacy and safety. Summary

Authors: Nieves Calcerrada Díaz-Santos

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UETS. Agencia Laín Entralgo)

Contact person: Juan Antonio Blasco Amaro

Date: July 2007

Language: Spanish

Publication type: Systematic review

Pages: 126

References: 51

Technology type: Screening program

Key words: colorectal cancer, mass screening, fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, virtual colonoscopy, computed tomographic colonography.

Objectives: To assess the efficacy/effectiveness/safety of different screening colorectal cancer tests in average risk people. Comparative evaluation of screening tests: fecal occult blood test (FBOT), flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. To analysis emergent technologies as computed tomographic colonography (CTC).

Methods: A systematic review was performed including a literature search in Medline, Embase, CINAHL and Cancerlit and HTA reports on different screening colorectal cancer tests. Search was conducted in September 2006. Publications included primary research and secondary research. The quality of the included studies was assessed. Levels of evidence to studies were assigned according to the scale based of Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Results: The inicial search retrieved 718 articles. When the selection criteria were applied and unrelated studies were excluded, 12 articles were included in the assesment; four randomized clinical trials, one non-randomized clinical trial, six prospective study and one retrospective study. Four studies assessed FBOT, six studies assessed flexible sigmoidoscopy and two studies assessed several screening test. Eight reports on the efficacy of screening colorectal cancer and one brief report were also included.

Conclusions: High-quality evidence was found that screening with the guaiac FOBT, haemocult, reduce mortality in CRC. The available data are not enough to determine which FOBT (guaiac-based tests or immunochemical) has the highest sensitivity and specificity at this time.

No RCT has been completed providing mortality data relating to flexible sigmoidoscopy screening.

The colonoscopy has been used principally as secondary screening tool.

There is not enough evidence demonstrating that combined FOBT and flexible sigmoidoscopy obtain a greater reduction in CRC mortality compared to either modality alone.

Based on the current evidence, CTC cannot be proposed for colorectal cancer screening in average risk population.

External review: NO

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) engloba de forma conjunta al cáncer desarrollado en el tracto digestivo del colon, sigma, recto y ano, según la clasificación anatómico-epidemiológica del cáncer colorrectal realizada por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS 9ª Revisión (CIE 9ª)¹.

La etiología del CCR es multifactorial², habiéndose identificado, hasta el momento, factores genéticos y ambientales: fecapentanos, productos pirrólicos (carne a elevadas temperaturas), ácidos biliares cólico y desoxicólico, pH fecal alto, dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibra, alcohol y tabaco.

Se postula que el origen del cáncer colorrectal está en relación con el desarrollo de alteraciones genéticas, partiendo de una fase previa de adenoma que, tras sucesivas mutaciones, da lugar al cáncer². La acumulación de mutaciones genéticas es un proceso de larga evolución que requiere entre 10 y 20 años para que la lesión precursora se transforme en carcinoma³. El pólipo adenomatoso está considerado como la lesión premaligna del cáncer colorrectal.

En relación con su localización, la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y el sigma (31%), siendo menos frecuentes en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%)⁴.

Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. En Australia, en el Reino Unido y en los Estados Unidos, es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres, después del cáncer de mama (incidencia ajustada por edad 22-33 por 100.000), y en hombres después del cáncer de próstata o pulmón (incidencia ajustada por edad 31-47 por 100.000)⁵.

En cuanto a los datos disponibles de incidencia en los países europeos, la incidencia en España, se ha situado entre los países de tasas medias. Dentro de España, existen también diferencias en las tasas por áreas geográficas. Las tasas más elevadas se encuentran en Mallorca, Navarra, Asturias y Tarragona y las más bajas en Albacete y Granada⁶. La estimación de la incidencia de nuevos casos por año para España es de 17.140 casos de cáncer colorrectal, 9.970 en varones y 8.270 en mujeres⁷.

Según los datos del 2000 del informe del Centro Nacional de Epidemiología⁸, el cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres y unas tasas brutas de mortalidad por cán-

cer de colon y recto de 24,50 y 8,93 por 100.000 respectivamente, en varones y 19,97 y 5,72 por 100.000 respectivamente, en mujeres.

En la tabla 1 se muestra las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por población mundial y desagregadas por género, en los países europeos.

Tabla 1. Tasas de incidencia y mortalidad del CCR, ajustadas por población mundial y desagregadas por género, en los países europeos

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a
Alemania	30.359	44,99	14.929	21,68	30.454	31,95	17.342	16,98
Australia	2.568	43,24	1.407	23,04	2.197	26,14	1.353	14,91
Bélgica	3.121	37,35	1.589	18,24	3.073	27,96	1.719	14,37
Dinamarca	1.674	38,79	1.056	23,81	1.647	30,51	1.067	18,49
España	10.502	32,00	5.951	17,29	8.664	20,99	5.001	11,09
Finlandia	969	25,15	491	12,47	1.091	21,19	549	9,45
Francia	18.313	39,81	8.915	18,33	16.202	26,78	8.221	12,15
Grecia	1.728	17,35	880	8,41	1.570	13,57	839	6,75
Holanda	4.836	41,64	2.254	19,00	4.463	30,36	2.210	14,00
Irlanda	1.049	44,22	546	22,59	807	28,70	459	15,45
Italia	17.841	35,27	8.739	16,44	15.474	23,96	8.034	11,28
Luxemburgo	122	37,29	64	19,53	129	30,94	70	14,79
Portugal	3.072	40,59	1.467	18,52	2.423	24,30	1.211	11,26
Reino Unido	17.249	35,37	9.341	18,73	15.924	25,28	9.047	13,76
Suecia	2.731	33,00	1.234	14,35	2.464	24,64	1.219	11,47

^a Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes
Fuente: Globocan Ltd. (<http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>).

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España a los 5 años, se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto)⁹.

La supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico¹⁰. Así, en los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años es, respectivamente, del 95% al 100%, del 70% al 85%, del 50% al 70% y del 5% al 15%.

La tasa de prevalencia estima en una población el número de personas por 100.000 que en un momento dado padecen la enfermedad (acumulación de enfermos), y está condicionada por la incidencia, pero también por la calidad de la asistencia sanitaria, tanto la detección precoz como la eficacia terapéutica. A partir de los datos del estudio EUROPREVAL¹¹ 2002, realizado con datos de 38 registros de 17 regiones en el año 1992, pone en evidencia las variaciones de la prevalencia en las diferentes áreas, con variaciones entre 123,2 por 100.000 en Alemania y 12,0 en Finlandia. La prevalencia en España es de 67,8 por 100.000.

Sistemas de estadiaje del cáncer colorrectal

Las clasificaciones más extensamente utilizadas en el estadiaje del CCR son la clasificación de Dukes y la clasificación TNM. Son clasificaciones histopatológicas y hacen referencia al grado de penetración del tumor en la pared intestinal y a la afectación de ganglios linfáticos (véanse tablas 2 y 3).

Tabla 2. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Collier¹²

A:	Tumor limitado a la mucosa.
B1:	Tumor dentro de la muscularis propia, pero no la rebasa.
B2:	Tumor que rebasa la muscularis propia y pasa a la grasa pericólica.
B3:	Adherencia o invasión a órganos o estructuras adyacentes, sin afección de ganglios linfáticos.
C1:	B1, con afectación de los ganglios linfáticos.
C2:	B2, con afectación de los ganglios linfáticos.
C3:	B3, con afectación de los ganglios linfáticos.
D:	Metástasis a distancia.

Tabla 3. Clasificación TNM del CCR¹³

Tumor primario

TX:	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0:	No hay evidencia de tumor primario.
Tis:	Carcinoma in situ.
T1:	Tumor que invade la submucosa.
T2:	Tumor que invade la muscularis propia.
T3:	Tumor que sobrepasa la muscularis propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales.
T4:	Tumor que perfora el peritoneo visceral o que directamente invade otros órganos o tejidos.

Tabla 3. Clasificación TNM del CCR¹³

Ganglios regionales			
NX:	Nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados.		
N0:	Nódulos linfáticos regionales sin metástasis.		
N1:	Metástasis de 1 a 3 nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales.		
N2:	Metástasis a 4 o más nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales.		
N3:	Metástasis en algún nódulo linfático a lo largo del curso de un tronco vascular.		
Metástasis a distancia			
MX:	Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas.		
M0:	No hay metástasis a distancia.		
M1:	Metástasis a distancia.		
Estadio			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	N2 N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Factores de riesgo del cáncer colorrectal

Existen factores de riesgo del cáncer colorrectal modificables, como el ejercicio físico y la dieta, susceptibles de estrategias de prevención primaria y factores de riesgo no modificables.

El principal factor de riesgo no modificable en el cáncer colorrectal es la edad; más del 90% de los casos son diagnosticados en adultos mayores de 50 años¹⁴.

La presencia de pólipos adenomatosos aumenta considerablemente el riesgo de CCR, dependiendo del tamaño, la histología y del grado de displasia. Casi la mitad de los pólipos adenomatosos de más de 2 cm presentan degeneración maligna. El 5% de los adenomas tubulares malignizan, frente al 40% de los vellosos y el 20% de las formas mixtas¹⁵.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn aumentan también el riesgo de CCR, con un riesgo entre 5 y 11 veces superior al de la población general en el primer caso, y 20 veces mayor en el segundo¹⁵.

Aproximadamente el 20% y el 30% de los CCR acontecen en familiares de primer grado de un enfermo y son múltiples los estudios que han

demostrado el elevado riesgo que presentan los familiares de primer grado de casos diagnosticados de CCR y de adenomas¹⁵.

Entre el 5% y el 10% de los CCR ocurren en personas con síndromes genéticos, como la poliposis familiar colónica y los síndromes de Gardner, Turcot y Lynch¹⁵.

Otros factores que pueden aumentar la frecuencia de CCR son: radioterapia pélvica previa, cirugía abdominal previa, antecedentes personales de CCR¹⁶.

Cribado en el cáncer colorrectal

El objetivo del cribado en el CCR es la detección y extirpación de pólipos precancerosos para prevenir el desarrollo del cáncer y/o la detección en estadios precoces del CCR.

El primer paso, para determinar una estrategia apropiada de cribado, es definir el riesgo individual de CCR. El 70% y el 75% de los casos son esporádicos y se dan en personas sin ningún factor de riesgo conocido. Se considera población de riesgo medio de CCR, a las personas asintomáticas con edad mayor o igual a 50 años, sin antecedentes familiares de CCR ni enfermedades predisponentes. Se define población de alto riesgo a las personas con historia familiar de CCR (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico) y las personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

Para recomendar una prueba de cribado en una población asintomática se deben cumplir algunas condiciones¹⁷: *a)* que se disponga de un conocimiento suficiente de la historia natural de la enfermedad; *b)* que el tratamiento de un cáncer detectado precozmente mejore su pronóstico; *c)* que la enfermedad sea un problema de salud pública relevante; *d)* que dispongamos de una prueba de cribado aceptable para la población de riesgo, válida y razonablemente segura, y *e)* que la eficacia del cribado se haya demostrado en un ensayo clínico aleatorizado, mejorando el pronóstico en el grupo cribado.

El cáncer colorrectal cumple con las tres condiciones iniciales. Se dispone de un conocimiento sobre la historia natural del cáncer colorrectal bastante importante que permite proponer una secuencia adenoma-displasia-carcinoma con un período entre la formación del adenoma y su progresión neoplásica de varios años; también se acepta que son muy pocos los tumores que aparecen sin haber estado precedidos de un pólipo adenomatoso. Por otro lado, el pronóstico de este cáncer tiene una estrecha relación con el estadio en el momento del diagnóstico, y el tratamiento es notablemente distinto. Se han diseñado ensayos clínicos para algunas de las técnicas de

cribado del CCR, y se han obtenido datos sobre su eficacia, seguridad, aceptabilidad y conformidad con el cribado.

En Estados Unidos el Preventive Services Task Force¹⁶ (2002 y Pignone et al., 2002¹⁸), la American Cancer Society (Smith et al., 2003¹⁹), y la American Gastroenterological Association (Winawer et al., 2003^{20,21}) han publicado Guías de Práctica Clínica (GPC) recomendando el cribado del cancer colorrectal en hombres y mujeres mayores de 50 años con una o varias de las siguientes técnicas:

1. Test de sangre oculta en heces (TSOH) anual.
2. Sigmoidoscopia flexible cada 5 años.
3. TSOH anual más sigmoidoscopia flexible cada 5 años.
4. Enema baritado con doble contraste cada 5 años.
5. Colonoscopia diagnóstica cada 10 años.

Sin embargo, ningunas de las GPC encontraron suficiente evidencia para determinar qué estrategia es la mejor en términos del balance de beneficio, riesgos potenciales y coste/efectividad.

Otros organismos y sociedades nacionales también recomiendan el cribado en la población de riesgo medio²². En la tabla 4 se describen las recomendaciones de estos organismos.

Tabla 4. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano²²

Prueba	Recomendación
TSOH-Q	La detección de TSOH-Q con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado del CCR.
	La realización de la prueba de detección de TSOH con periodicidad anual aumenta la sensibilidad.
	No se recomienda la rehidratación de las muestras, puesto que disminuye la especificidad de la prueba y aumenta la necesidad de realizar colonoscopias.
Sigmoidoscopia	La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
	El intervalo recomendado entre sigmoidoscopias es de 5 años.
	Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma es recomendable efectuar una exploración completa del colon mediante colonoscopia.
TSOH-Q + Sigmoidoscopia	No existe evidencia de que la combinación de detección de TSOH y sigmoidoscopia sea más eficaz que cada una de ellas por separado.
Enema opaco	No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el cribado del CCR.
	El enema opaco puede ayudar a completar la exploración del colon cuando la colonoscopia es incompleta.

Tabla 4. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano²²

Prueba	Recomendación
Colonoscopia	La colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
	El intervalo recomendado entre colonoscopias es de 10 años.
	La colonoscopia es una exploración no exenta de riesgo, aunque el índice de complicaciones graves es bajo.

Técnicas de cribado

Los costes humanos y económicos del CCR han promovido considerables esfuerzos en investigación con el objetivo de evaluar la capacidad de las pruebas de cribado para la detección del cáncer en un estadio precoz. Las pruebas de cribado para el CCR deberían ser factibles, precisas, aceptables y coste-efectivas.

A continuación se describen las diferentes pruebas de cribado utilizadas en la práctica habitual:

El test de sangre oculta en heces (TSOH)^{2,15,23}

Los test de sangre oculta en heces se han desarrollado para detectar sangre no evidente u oculta en las heces. Aunque patologías no graves como hemorroides o fisuras anales pueden cursar con hemorragia, no se puede descartar la posible existencia de un CCR.

Actualmente se dispone de dos grandes grupos de TSOH: los químicos (guayaco o bencidina), (TSOH-Q) y los inmunológicos (TSOH-I). La diferencia entre ellos estriba en el tipo de reacción empleada para detectar la hemoglobina humana en las heces. Los TSOH-Q se basan en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona, el proceso de oxidación es catalizado por peroxidadas y catalasas entre las que se encuentra la hemoglobina humana y en donde el peróxido de hidrógeno facilita dicho proceso de oxidación. Los indicadores actualmente utilizados en los test químicos incluyen el guayaco y la bencidina.

Los TSOH-I se fundamentan en una reacción inmunológica específica entre la hemoglobina humana y un anticuerpo específico. En función de la

metodología inmunológica empleada se diferencian cinco grandes grupos de test inmunológicos (véase tabla 5).

Tabla 5. Test inmunológicos comercializados

Test	Metodología	Lectura
Insure®	Inmunocromatográfico	Visual
Instant view®	Inmunocromatográfico	Visual
Inmunocard®	Inmunocromatográfico	Visual
FlexSure®	Hemaglutinación	Visual
Hemeselect®	Hemaglutinación	Laboratorio
Magstream®	Aglutinación de partículas magnéticas	Laboratorio
Inmudia®	Hemaglutinación	Laboratorio
OC-Hemodia®	Aglutinación en latex	Laboratorio
OC-Light®	Aglutinación en latex	Visual
Monohaem®	Inmunoquímico	Visual

Fuente: Gimeno-García, A.Z. (2006)²³. *Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de detección de sangre oculta en heces.*

Los TSOH-Q han sido evaluados en múltiples estudios como técnica de cribado para el CCR en población de riesgo medio. Los TSOH-I fueron desarrollados en Japón para el cribado CCR y han sido poco evaluados en población de riesgo medio. Los TSOH-Q requieren una dieta restrictiva previa a la toma de muestras y su sensibilidad y especificidad se puede ver afectada por factores como la edad y el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C. Los test inmunológicos tienen como ventaja que no presentan reacciones cruzadas con alimentos ni medicamentos por lo que no es necesaria la restricción de dieta y medicamentos; pero presentan varios inconvenientes importantes, requieren 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 los test químicos.

La intermitencia en el sangrado o la cantidad del mismo pueden inducir falsos negativos en los test de sangre oculta en heces.

A los individuos con resultado positivo tras TSOH, se les recomienda realizarse un examen colorrectal completo.

La sigmoidoscopia flexible (SF)^{2,15}

La sigmoidoscopia flexible también es utilizada frecuentemente como técnica primaria de cribado en población de riesgo medio.

Es llevada a cabo mediante sigmoidoscopio flexible, generalmente de 60 cm. Los sigmoidoscopios permiten visualizar el recto y el colon sigmoide mediante una pequeña cámara de video y luz presentes en su extremo. Una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de examinar el colon proximal así como la dudosa capacidad de detectar pólipos inferiores a 1 cm de diámetro.

Se necesita una preparación previa del intestino mediante enemas, pero por lo general, se tolera sin necesidad de sedación. Permite visualizar el colon distal y tomar biopsias, si bien no suelen realizarse biopsias por dos causas; existe riesgo de explosión por la cauterización y además, la presencia de pólipos en el colon distal suele asociarse a pólipos en el colon proximal por lo que se requiere un examen completo colorrectal. El riesgo de complicaciones es bajo.

El enema baritado de doble contraste (EBDC)^{2,15}

El EBDC es el tipo de enema más utilizado como técnica de cribado de CCR. El bario en forma líquida es infundido en el recto y monitorizado fluoroscópicamente, insuflando además aire o dióxido de carbono para logra mayor contraste radiológico.

Requiere preparación del intestino 24 horas antes del procedimiento con dieta líquida, laxantes y enemas para limpiar el intestino.

La exploración dura 20-30 minutos y no requiere tiempo de recuperación. Como efectos secundarios pueden aparecer estreñimiento o malestar general.

El EBDC detecta mejor lesiones de la mucosa. Entre un 5% y 10% de exploraciones no son concluyentes y es necesario repetir las o bien realizar una colonoscopia posterior. Puede pasar por alto lesiones en sigma y recto.

La colonoscopia^{2,24}

Utiliza colonoscopios suficientemente flexibles para maniobrar a través de las curvaturas y pliegues del colon. Al igual que el sigmoidoscopio permite la visualización directa del colon, al estar equipado con una pequeña cámara de video y luz en su extremo. 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.

La colonoscopia permite la biopsia y extirpación de cánceres y lesiones pre-malignas en el momento del cribado. No ha sido extensamente utilizada como técnica primaria de cribado en población de riesgo medio. Se ha recomendado como estrategia de cribado del CCR cada 10 años, aunque no se ha estudiado empíricamente este intervalo. Algunos expertos han abogado por un examen con colonoscopia “una vez en la vida” entre los 55 y 65 años de edad.

Requiere preparación previa del intestino y sedación. La preparación del intestino puede ser difícil, puede requerir que los pacientes beban varios litros de laxante no absorbible la noche anterior a la prueba o usen un laxante potente. La prueba dura entre 20 y 40 minutos. El riesgo de complicaciones es mayor que en cualquiera de las anteriores técnicas de cribado (perforación, hemorragia intensa, depresión respiratoria). Alcanza el ciego en el 80% y el 95% de los casos. Los falsos negativos son poco frecuentes.

La colonoscopia virtual³ (CV)

La colonoscopia virtual es un método no invasivo que visualiza el colon mediante el uso de una tomografía computarizada o resonancia magnética (RM). La CV se ha propuesto como una potencial herramienta para el cribado de pólipos y del CCR, debido a que la evaluación del ciego (segmento proximal del colon) por la colonoscopia estándar, que suele ser utilizada como gold estándar, presenta dificultades.

El término colonoscopia virtual engloba a la colonografía por tomografía computarizada (CTC) y a la colonografía por RM.

La CTC consiste en la obtención de imágenes tomográficas para su posterior reconstrucción por ordenador en 2 o 3 dimensiones. La posición del paciente puede ser en prono o supino. Las imágenes en posición prono mejora la sensibilidad del CTC al mejorar la distensión en recto-sigma.

La CTC se realiza con el intestino vacío, previa preparación del intestino. La sedación normalmente no es necesaria. El colon es distendido mediante la insuflación de aire o dióxido de carbono. Agentes antiespasmódicos y/o agentes de contrastes pueden ser administrados intravenosamente antes del *scáner*.

Otras técnicas de cribado²⁵

Algunos métodos de imagen utilizados para el cribado del cáncer colorrectal además de la colonoscopia virtual, es la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones. La evidencia actual disponible de estas técnicas es insuficiente para determinar su eficacia, seguridad y aceptación

por los pacientes. Las guías de práctica clínica no las recomiendan como métodos rutinarios de cribado.

Los marcadores proteicos detectados por reacción inmunoquímica en las heces se están proponiendo como una nueva vía para el cribado del cáncer colorrectal²⁵.

Participación en los programas de cribado^{2,26}

Un programa de cribado necesita de la aceptación social, clínica y ética, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de la población, de todos los elementos del programa, es decir, la prueba de cribado, los procedimientos diagnósticos que se suceden tras su resultado y los tratamientos e intervenciones posteriores.

La participación de la población diana es uno de los factores que más afectan a la efectividad y la eficacia de un programa de cribado, es decir, se necesita un nivel de participación elevado para que el impacto del cribado en la incidencia y mortalidad de la enfermedad sea significativo.

Entre las razones que motivan el rechazo a la prueba de cribado se encuentran la anticipación del dolor, las molestias o la vergüenza, el carácter más o menos invasivo de la prueba, las posibles complicaciones y el tratamiento a seguir ante un resultado positivo, entre otros. Si la prueba no goza de aceptación entre la población o los profesionales, la participación será baja.

Se han realizado investigaciones sobre los determinantes de la participación en un programa de cribado de CCR, con los TSOH y sigmoidoscopia flexible (Jepson 2000²⁶). En la participación influyen diversos factores: sociodemográficos; conocimientos, actitudes y creencias; de salud; barreras y condiciones facilitadoras. La probabilidad de participar es significativamente mayor en los sujetos mayores de 65 años, nivel educativo alto (en la sigmoidoscopia), percibir susceptibilidad al CCR, historia familiar de CCR y la presencia de síntomas gastrointestinales durante los 6 meses previos.

Se han definido diferentes intervenciones para fomentar la participación, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a los participantes. Las que han demostrado ser eficaces son en cuanto a los participantes, las invitaciones individualizadas (citas prefijadas, invitación por carta o por teléfono) y la reducción de las barreras económicas (pruebas y/o transporte gratuitos y con respecto a los profesionales, los recordatorios dirigidos a los médicos).

Objetivos

Objetivos generales

- Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de las técnicas de cribado de cáncer colorrectal utilizadas en el marco de programas de diagnóstico precoz del cáncer, en personas de riesgo medio.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de las siguientes pruebas, solas o combinadas: test de sangre oculta en heces bioquímico e inmunológico, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia.
- Analizar la evidencia sobre nuevas tecnologías en el cribado del cáncer de colorrectal como la colonografía por tomografía computarizada (CTC).
- Evaluar la eficiencia de las diferentes técnicas de cribado de CCR (incluida en la segunda parte del informe).

Metodología

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en dos fases, en primer lugar se realizó una búsqueda de estudios secundarios en:

- Las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en agencias de evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías), para localizar informes de evaluación.
- Las bases de datos Cochrane Database y DARE, para localizar revisiones sistemáticas.

Posteriormente se buscaron estudios primarios dentro de la literatura biomédica presentes en diferentes bases de datos: Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL y Cancerlit.

Se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados, para localizar artículos relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda inicial.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó en septiembre de 2006, se limitó a humanos y no se limitó por idiomas. Se limitó por fechas 2002-2006. La estrategia de búsqueda se especifica en el anexo 1.

Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios con las siguientes características definidas:

Población

Se incluyen los estudios cuya población de cribado de CCR es de riesgo medio para el desarrollo del cáncer colorrectal, personas asintomáticas con edades comprendidas entre 50 y 75 años ambos inclusive.

Intervención

Se incluyen los estudios que analizan los principales tests de Cribado de CCR empleados a nivel internacional y nacional: los TSOH químico e inmunológico, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, así como nuevas tecnologías para el cribado: la colonografía por tomografía computarizada (CTC).

Se incluyen los estudios de Cribado de CCR en los que la intervención se realiza con una sola técnica o en combinación.

Se incluyen los estudios comparativos cribado versus no cribado, los estudios que comparen diferentes técnicas entre sí y los estudios de pruebas diagnósticas en las que el grupo de comparación sea el mismo sujeto.

Diseño de estudios

En cuanto al diseño de estudios se incluyen: Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales.

Variables de resultado

Los resultados que se miden son:

- Validez de las pruebas diagnósticas realizadas:
 - Sensibilidad.
 - Especificidad.
 - Valor predictivo positivo (VPP).

- Resultados clínicos:
 - Casos de CCR detectados.
 - Estadios del CCR detectados.
 - Mortalidad y supervivencia del CCR.
 - Incidencia del CCR.

- Resultados relacionados con el programa de cribado:
 - Complicaciones de las técnicas de cribado.
 - Aceptabilidad/conformidad.

Criterios de exclusión

- Se excluyen los estudios cuya población es de alto riesgo para el cáncer colorrectal: personas asintomáticas que tienen antecedentes de CCR o adenomas en al menos, un familiar de primer grado y/o si la población

es de riesgo elevado: CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico) y personas que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

- Se excluyen los estudios cuya población es sintomática para el CCR: sangrado en las deposiciones, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal y pérdida de peso no explicable.
- Se excluyen estudios que analicen únicamente la participación o conformidad con el cribado y no evalúen resultados clínicos o de validación de las técnicas empleadas.
- Se excluyen estudios no comparativos.
- Se excluyen estudios descriptivos, revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, conferencias.
- Se excluyen los estudios sobre pruebas diagnósticas en los que el estándar de oro no sea independiente de la prueba a evaluar.
- Se excluyen los estudios en los que no haya un gold estándar.
- Se excluyen estudios que evalúen el cribado del cáncer colorrectal con otras tecnologías.
- Se excluyen los estudios primarios incluidos en revisiones sistemáticas e informes de evaluación con calidad metodológica.

Síntesis de la evidencia

Los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión se recogen para cada una de las técnicas de cribado en tablas de evidencia científica.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La evidencia presentada en los estudios seleccionados será valorada y clasificada de acuerdo a la clasificación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²⁷ (véase anexo 2).

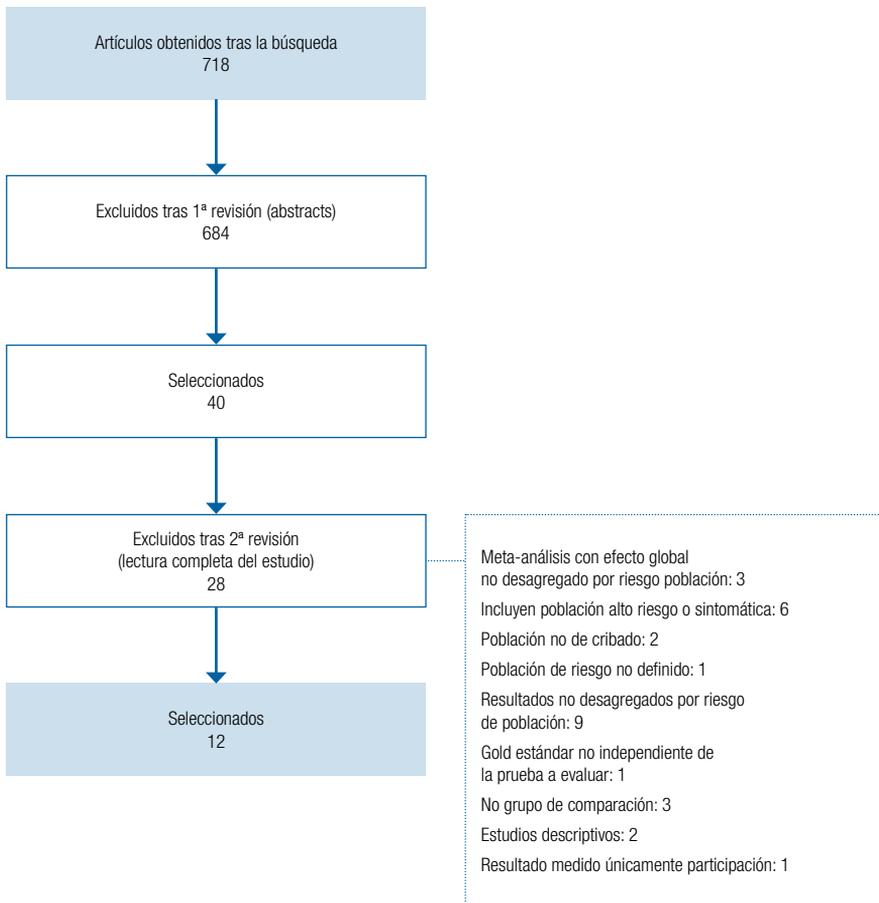
Las revisiones sistemáticas serán evaluadas con la escala cualitativa de Oxman para revisiones sistemáticas²⁸ (véase anexo 3).

La lectura crítica de los estudios evaluará la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales utilizando el checklist de Downs y Black²⁹ para estudios randomizados y no randomizados (véase anexo 4) y para pruebas diagnósticas el de Richardson³⁰ (véase anexo 5).

Resultados de la búsqueda

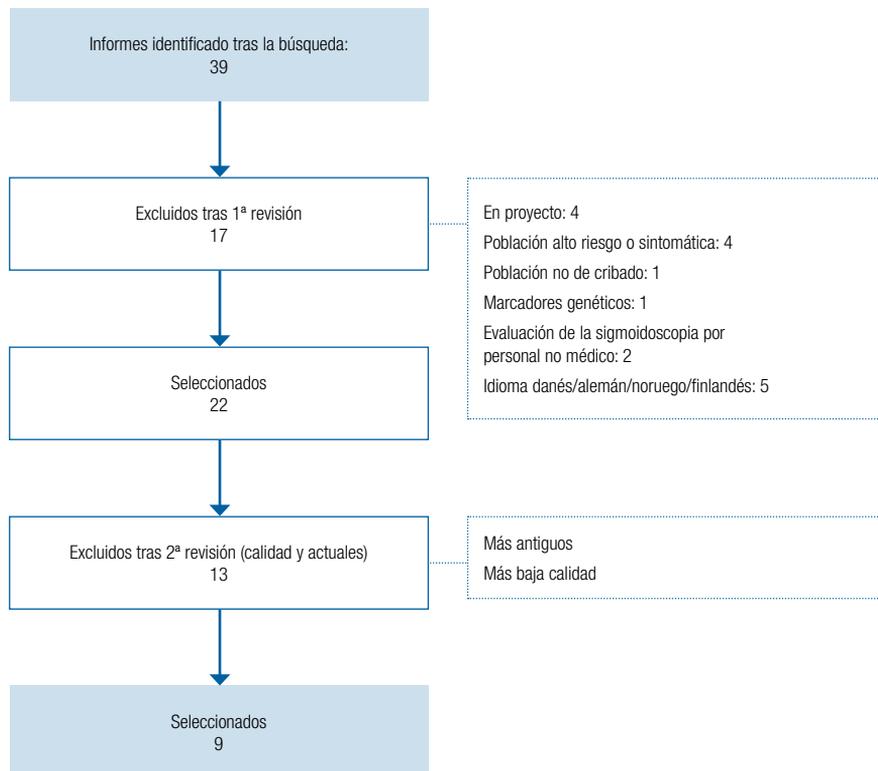
Se identificaron 718 estudios con la estrategia de búsqueda empleada y una vez eliminadas las referencias bibliográficas duplicadas con el programa de gestión de bases bibliográficas “reference manager”. Tras la lectura de los *abstracts* se seleccionaron 40 estudios; posteriormente teniendo el texto completo del estudio y siguiendo los criterios de inclusión se excluyeron 28 por diferentes motivos que se reflejan en el algoritmo y se detalla en el anexo 6, incluyendo finalmente en la revisión 12 estudios.

Gráfico 1



Se encontraron 39 informes, de los cuales 10 eran informes breves y 4 estaban en proyecto. Se excluyeron 17 informes por diferentes motivos que están descritos en el algoritmo y detallados en el anexo 6. Se seleccionaron finalmente 9 informes, los más actuales y los de mayor calidad metodológica.

Gráfico 2



Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de CCR

Estudios que evalúan los test de sangre oculta en heces (TSOH)

Estudios primarios sobre TSOH

Se seleccionaron 17 estudios primarios que evaluaban los TSOH. Tras lectura del texto completo, se excluyeron 13 por no cumplir los criterios de elegibilidad de la revisión. En el anexo 6 se describen los estudios excluidos y los motivos de exclusión.

Se incluyen cuatro estudios primarios que evalúan la eficacia y seguridad de los TSOH: un ensayo controlado no aleatorio (Faivre, 2004) y tres estudios de pruebas diagnósticas prospectivos (Launoy, 2005; Fraser, 2006; Guittet, 2006).

Los resultados que miden los estudios son diferentes: tres estudios evalúan la validez de los TSOH (Launoy, 2005; Fraser, 2006; Guittet, 2006); en cuanto a resultados clínicos, tres estudios describen los cánceres y los adenomas de gran tamaño y pequeño tamaño detectados durante el cribado (Launoy, 2005; Fraser, 2006; Guittet, 2006); dos estudios dan resultados de incidencia del CCR, en el grupo cribado y control (Faivre, 2004) y en los sujetos con TSOH-I positivo y negativo (Launoy, 2005). Solamente un estudio informa del estadiaje diagnóstico, mortalidad y supervivencia del CCR (Faivre, 2004). Dos estudios informan sobre las complicaciones del cribado (Faivre, 2004; Guittet, 2006). Respecto a la conformidad con el cribado, informan para los TSOH tres estudios (Faivre, 2004; Fraser, 2006; Guittet, 2006). En la tabla 6 se resumen el diseño, tipo de intervención y resultados de los estudios sobre los TSOH.

Tabla 6. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre los TSOH

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados
Fraser ³³ (2006)	Estudio pruebas diagnósticas, prospectivo	TSOH Inmunológico Instant view	Validación cáncer: Sensibilidad* = 95,0% (IC 95% 81,8-99,1) Especificidad* = 39,5% (IC 95% 36,0-43,1) Seguridad no facilitada Aceptación = 54%
Guittet ³⁴ (2006)	Estudio observacional, prospectivo	TSOH Inmunológico Inmudia/RPHA GUAYACO Hemoccult II	Validación cáncer: Ratio sensibilidad* (RSN)= 1,50 [1,11-2,03] Ratio especificidad* = 2,88 [2,46-3,36] Mortalidad e incidencia no estudiada Seguridad: 0,2% perforaciones con la colonoscopia Aceptación = 94%
Launoy ³² (2005)	Estudio observacional, prospectivo	TSOH Inmunológico Magstream 1000 (Fujirebio)	Validación cáncer Sensibilidad* = 0,85 (IC 95% 0,72-0,98) Especificidad* = 0,94 (IC 95% 0,94-0,95) VPP* = 0,28 Mortalidad no estudiada Seguridad no facilitada Aceptación no facilitada
Faivre ³¹ (2004)	Ensayo controlado no aleatorio	Guayaco vs. no cribado Hemoccult No rehidratados	Validación no estudiada Reducción de riesgo mortalidad = 33% Seguridad: No perforaciones ni sangrado con colonoscopia

*Concentración de hemoglobina en heces > 20 ng/ml

A continuación se resumen los estudios incluidos en la revisión y en las tablas de evidencia se sintetiza las características de los estudios (véase anexo 7).

Launoy et al.³² (2005) evalúan la positividad, sensibilidad, especificidad del cribado con TSOH-I utilizando diferentes puntos de corte, en población de riesgo medio para el CCR del área geográfica de Contentin, Normandía. Los sujetos de edades comprendidas entre 50-74 años fueron invitados a participar en el estudio y fueron seguidos durante un período de 12-24 meses para observar si desarrollaban CCR. Los datos de cáncer fueron obtenidos de diferentes registros: de los informes de médicos de familia, gastroenterólogos, patólogos y del registro local de cánceres.

La tasa de positividad varió entre el 2% y 5,8% para los puntos de corte 75 ng/ml y 20 ng/ml respectivamente. La sensibilidad a los 2 años fue mas alta para el punto de corte de 20 ng/ml, 0,85 (IC 95% 0,72-0,98) y la especificidad más baja 0,94 (IC 95% 0,94-0,95). El valor predictivo positivo para cáncer y adenoma grande aumentó significativamente al aumentar el

punto de corte de hemoglobina de 20 ng/ml a 75 ng/ml, pasando el VPP de 0,06 a 0,13 para cáncer y de 0,28 a 0,41 para adenoma.

Guittet et al.³⁴ (2006) comparan la positividad de diferentes puntos de corte del TSOH inmunológico con la positividad del TSOH con guayaco en individuos de riesgo medio para el CCR, del área geográfica de Calvados, Normandía. Los individuos con edades comprendidas entre 50-74 años fueron seleccionados del programa de cribado de TSOH con guayaco, establecido en dicha región desde el año 2004. Durante el período 2004-2005 se contactó por correo con 11.333 sujetos para ofrecerles la posibilidad de realizar un estudio que comparase el TSOH-G convencional con el TSOH-I (Inmudia/RPHA). Cada sujeto recogía en casa dos muestras de heces en días diferentes para el TSOH inmunológico y dos muestras de tres deposiciones consecutivas para el TSOH con guayaco. Las mismas deposiciones podían ser usadas para ambos test. El cribado fue considerado positivo cuando al menos uno de los test daba positivo. En el caso de que el resultado fuera positivo, el sujeto era invitado a contactar con su médico de familia para referirles a nueva evaluación con colonoscopia. Las lecturas del TSOH-G fueron cegadas por la historia clínica del sujeto y por los resultados del TSOH-I.

El 95% (10.804) de los sujetos aceptó el estudio, pero solamente 10.673 sujetos se realizaron ambos test. De estos, 886 (8,3%) tenían al menos un test positivo y se realizaron la colonoscopia el 80,2% (711) de los sujetos. El 37,5% de los sujetos fueron excluidos por colonoscopia incompleta o por datos insuficientes de lesión polipoidea.

Comparando el TSOH-G con el umbral de 20 ng/ml del TSOH-I, la sensibilidad del test inmunológico fue mayor que la del test con guayaco para cáncer (RSN = 1,50) y para adenoma de alto riesgo (RSN = 3,6). El VPP de TSOH-I fue más bajo que el de TSOH-G para cáncer (4% vs. 7,3%) y similar para adenoma de alto riesgo (22% vs. 27%). El RFP (ratio falsos positivos) fue más desfavorable para el TSOH-I. En este punto de corte para el TSOH-I el aumento en sensibilidad se asociaba a una disminución en la especificidad. El número extra de falsos positivos asociados con la detección de un extra de cáncer invasivo era 47,43 (22,3-100,8).

Comparando otros dos puntos de corte, 50 ng/ml y 75 ng/ml del TSOH-I frente al TSOH-G, el primero disminuía en sensibilidad pero aumentaba el valor predictivo positivo para cáncer y adenoma de alto riesgo. Con el umbral de 50 ng/ml, el TSOH-I detectaba el doble de neoplasias avanzadas que el TSOH-G (RSN = 2,33) sin pérdida de especificidad (RFP = 0,99). Con el umbral de 75 ng/ml, la sensibilidad y especificidad para el cáncer invasivo y neoplasia avanzada fueron más altas para el TSOH-I que para el TSOH-G; la sensibilidad aumentaba un 90% y disminuía la tasa de falsos positivos para neoplasia avanzada en un 33%.

Los autores del estudio concluyen que en población de riesgo medio con edades comprendidas entre 50-74 años, la tasa de positividad del 2,4% idéntica al test hemocult, el uso del TSOH-I puede incrementar el número de verdaderos positivos para cáncer y adenomas de alto riesgo alrededor del doble y disminuir el número de falsos positivos en 1,5.

Faivre et al.³¹ (2004) realizan un ensayo controlado no aleatorio para analizar la efectividad del cribado bienal con TSOH, hemocult, sobre la reducción de la mortalidad del CCR en sujetos con edades comprendidas entre 45-74 años seguidos durante un período de 11 años.

Eligen 12 distritos del área rural y urbana de Burgundy como distritos de cribado y 17 distritos de la misma región, como distritos control, con población similar en cuanto a edad y distribución de género. Involucraron a los médicos de Atención Primaria y a los médicos de medicina ocupacional para que colaborasen en el estudio. Entre 1988-1989 reclutaron 45.642 individuos para el grupo de cribado. Realizaron 6 rondas de cribado entre 1989 y 1998. La población entera involucrada fue invitada a participar en las rondas sucesivas a excepción de los sujetos que murieron en el período de intervalo, los que se marcharon de la región, los que rechazaron claramente recibir más el test, o aquellos con enfermedad que peligrase su vida. Antes de cada ronda de cribado se enviaba una carta informativa firmada por el médico de familia a los sujetos invitados al estudio. Durante los 4 primeros meses de la ronda de cribado, los médicos ofrecieron la prueba gratuitamente a los pacientes seleccionados en sus consultas. Para los pacientes que no consultaron con sus médicos de familia durante el período de 4 meses y a los que no completaron la prueba, el centro de coordinación les envió posteriormente el test por correo y cuando era necesario se enviaba una carta recordatoria al mes. Durante las quintas y sextas rondas de cribado, el test no fue enviado a los que no habían participado en las 4 rondas anteriores; estos individuos sólo recibieron una carta recordatoria.

En el caso de que el test fuera positivo, el médico de familia les prescribía una colonoscopia.

Todos los sujetos reclutados a excepción de los que se marcharon de la región de Burgundy (5,6%) fueron seguidos para analizar la incidencia y mortalidad del CCR.

La causa de mortalidad era recogida a partir de los certificados de defunción y de los cuestionarios completados por los médicos de familia. Hubo cegamiento en la evaluación de la mortalidad en el grupo control.

De los 45.642 sujetos invitados a la primera ronda de cribado solamente al 75,8% se les ofreció el TSOH 6 veces. La conformidad con el cribado fue del 52,8% en la primera ronda y varió entre el 53,8% y el 58,3% en las sucesivas rondas. La participación fue mayor en aquellos sujetos que recibieron gratis el TSOH que en aquellos que no fue gratis, 85,2% y 33,7% respectivamente para la primera ronda. La tasa de resultados positivos fue inicialmente de 2,1% y 1,4%

de media en las sucesivas rondas. La media del valor predictivo positivo del TSOH para el CCR, adenomas grandes (≥ 1 cm) y adenomas pequeños (< 1 cm) fue 11,5%, 16,8% y 11,4% respectivamente. La incidencia de CCR fue similar en el grupo cribado y control (ratio incidencia 1,01 [IC 95% 0,9-1,12]) aunque la incidencia de CCR en estadios avanzados fue más baja en el grupo cribado que en el control (0,80 [IC 95% 0,68-0,94]) y la proporción de estadios precoces fue más alta en el grupo cribado que en el control (1,23 [IC 95% 1,08-1,41]). La curva de supervivencia de enfermedad específica fue mejor en el grupo cribado que en el control ($p < 0,001$); las tasas de supervivencia a los 11 años de seguimiento fueron 50,5% para el grupo cribado y 40,4% para el grupo control. Las tasas de supervivencia del CCR a los 11 años de seguimiento fueron del 67,4% para los sujetos con detección en el cribado, 54,6% para aquellos detectados en el intervalo de cáncer y del 34,7% para los sujetos no respondedores ($p < 0,001$). La mortalidad fue más baja en el grupo cribado que en el grupo control, tasa de mortalidad del 0,84 por 1000 (IC 95% 0,71-0,99). La reducción del riesgo de mortalidad del CCR en individuos que aceptaron al menos una ronda de cribado fue del 33% (tasa de mortalidad 0,67 [IC 95% 0,56-0,81]).

Fraser et al.³³ (2006) realizan un estudio observacional para evaluar si el TSOH-I en sujetos con TSOH con guayaco positivo, puede dirigir la utilización de la colonoscopia en aquellos sujetos con mayor probabilidad de cáncer. Comparan los resultados positivos y negativos del TSOH-I con el grado de positividad del TSOH-Q y con el gold estándar (colonoscopia) dentro del mismo grupo de pacientes. Analizan además la sensibilidad, especificidad y likelihood ratios positivos y negativos para cáncer y adenomas de alto riesgo del TSOH-I.

Utilizan como población a los participantes de la segunda ronda de cribado del CCR del estudio piloto UKFSSTI³⁸, dirigido a sujetos con edades comprendidas entre 50-69 años. Los sujetos con TSOH con guayaco positivo y que requerían la realización de colonoscopia, fueron entrevistados por enfermeras para invitarles a la participación del estudio, antes de la realización de la misma. A los individuos que dieron su consentimiento para participar en el estudio, se les entregó un kit para que enviaran dos muestras de heces al laboratorio; Los resultados con TSOH-I fueron clasificadas como negativos si las dos muestras eran negativas (n/n) o una de las dos muestra el resultado era negativo (n/p) y positivos cuando las dos muestras era positivas (p/p).

De los 1.486 participantes que fueron invitados, el 56% (801) envió por duplicado las muestras de heces para análisis con TSOH-I. El 22% (173) fueron n/n, 16% (129) fueron n/p, y el 62% (498) fue p/p. Hubo una alta correlación positiva entre el grado de positividad del TSOH guayaco y el TSOH-I ($p < 0,003$). De los 795 individuos que se realizaron la colonoscopia, uno (0,6%) de los 171 n/n participantes y uno (0,8%) de los 127 n/p participantes tenían CCR, comparado con el 8% (38) de los 497 p/p participantes. La colonoscopia

normal fue menos común en el grupo p/p 85 (17%) que en el grupo n/n 67 (39%) y en el grupo n/p 49 (39%). El odds ratio para p/p asociado con cáncer fue 7,57 (IC 95% 1,84-31,4) y con alto riesgo de pólipos adenomatosos fue 3,11 (IC 95% 1,86-5,18). La sensibilidad del resultado p/p para cáncer fue 95% (IC 95% 81,8-99,1), y para cáncer y pólipos adenomatosos fue 90,1% (84,4-94,0); La especificidad fue 39,5% (36,0-43,1) para cáncer y 47,8% (43,9-51,8), para cáncer y pólipos adenomatosos.

Los autores concluyen que el TSOH-I en sujetos con TSOH con guayaco positivo podría disminuir el número de falsos positivos en un programa de CCR.

Discusión sobre los TSOH

De los cuatro estudios sobre los TSOH incluidos en la revisión, tres tienen un nivel de evidencia 2-, y un estudio nivel 1-. La mayoría de los estudios son de pruebas diagnósticas con diseño observacional prospectivo excepto un estudio que es un ensayo controlado no aleatorio (Faivre, 2004). Las características de los estudios son heterogéneas y además presentan limitaciones en su metodología, por lo que los resultados han de ser interpretados con cautela:

- Los participantes proceden de poblaciones diferentes, de programas de cribado en tres estudios (Launoy, 2005; Fraser, 2006 Guittet, 2006) y de consultas médicas un estudio (Faivre, 2004). Los participantes eran hombres y mujeres de edades comprendidas entre 45-74 años. Los criterios de elegibilidad están poco definidos, los criterios de exclusión no se especifican en la mayoría de los estudios; no se informa en ningún estudio si la población era o no sintomática para el CCR, por tanto desconocemos si hay homogeneidad en las características de los participantes al inicio del estudio, y en consecuencia la probabilidad de que el CCR fuese detectado mediante cribado ser diferente.
- Las intervenciones varían de un estudio a otro. Un estudio compara el TSOH con guayaco (Hemoccult) frente a no cribado (Faivre, 2004). Un estudio compara el TSOH con guayaco (Hemoccult II) con TSOH-I (Inmudia/RPH) en el mismo grupo de sujetos (Guittet, 2006). Dos estudios comparan los diferentes puntos de corte para el TSOH-I, en función del contenido de hemoglobina en las heces, en el mismo grupo de sujetos (Launoy, 2005; Fraser, 2006). Los estudios describen claramente las intervenciones y en la mayoría definen el cribado positivo, a excepción del ensayo no controlado. La prueba diagnóstica que realizan en todos los estudios es la colonoscopia.
- Los resultados medidos difieren de unos estudios a otros.
 - Los estudios de validación diagnóstica son heterogéneos, utilizan distintos test inmunológicos (Instant view; Magstream), diferentes cri-

terios para definir la positividad de los test y diferentes parámetros: ratio de probabilidad, sensibilidad y especificidad (Fraser, 2006), ratio de sensibilidad, ratio de especificidad (Guittet, 2006), sensibilidad y especificidad (Launoy, 2005). Además sólo un estudio realiza una comparación directa entre TSOH con guayaco frente a TSOH-I.

La sensibilidad del TSOH-I para el cáncer fue mayor para el punto de corte 20 ng/ml pero su especificidad bajó. La sensibilidad de los TSOH-I varía entre los estudios entre 0,85 y 0,95 para cáncer y la especificidad varía entre 0,39 y 0,94. La sensibilidad de los test inmunológicos es más alta que la sensibilidad mostrada en otros estudios para el test con guayaco, Hemoccult II, pero debido a la carencia de un grupo control, no se puede realizar una comparación directa entre los dos test. El estudio de Guittet, único que realiza una comparación directa de los dos test, no calcula la sensibilidad y especificidad sino el ratio de sensibilidad (n° de verdaderos positivos para el TSOH-I/ n° de verdaderos positivos para el TSOH-G) y el ratio de falsos positivos (n° de falsos positivos para el TSOH-I/ n° de falsos positivos para el TSOH-G). El ratio de sensibilidad para la detección de cáncer invasivo probablemente pueda estar infraestimado porque el número de casos fue pequeño.

Además en el estudio de Fraser se produce un sesgo de sospecha diagnóstica, porque únicamente eligen a los sujetos con TSOH con guayaco con resultados positivos para aplicar el TSOH-I y no aquellos con resultados negativos, sobrevalorando los resultados positivos del TSOH-I.

Un estudio realizó un seguimiento del CCR entre 12 y 24 meses, pero este período difirió entre los sujetos con TSOH positivo y TSOH negativo.

El ensayo controlado no aleatorio de Burgundy utiliza el TSOH con guayaco, Hemoccult, no rehidratado y sin restricción de dieta, frente a no cribado. Los resultados de positividad del test fueron similares al del ECA de Nottingham, 2% en la primera ronda y 1,4% de media en las sucesivas rondas. El VPP del TSOH fue muy parecido al de los ensayos de Nottingham y Funen. Con los test no rehidratados, el VPP varía entre 10% y un 15% para el CCR y entre un 30% y 40% para adenoma.

- La colonoscopia diagnóstica, el gold estándar, la realizan únicamente a una parte de la población, aquella con resultados positivos en los test, perdiéndose la población con resultados negativos, por tanto los estudios están sobrestimando la detección de adenomas y cáncer de los TSOH, sesgo de verificación. En un estudio (Guittet) participan

diferentes centros en la evaluación de los test con colonoscopia, por lo que no se puede descartar que haya variabilidad diagnóstica en los resultados obtenidos.

- La reducción de la mortalidad por CCR en individuos que se someten a cribado, ha sido únicamente estudiada al igual que en estudios anteriores para el TSOH con guayaco. La reducción del riesgo de mortalidad es muy similar entre los ensayos europeos que varía entre 33% (Funen y Burgundy) y 39% (Ensayo Nottingham). En el ensayo Minesotta la reducción del riesgo de mortalidad fue menor. El ensayo de Burgundy a diferencia de los ensayos anteriores es un ensayo controlado pero no aleatorio, en el que describen enmascaramiento al analizar la mortalidad en el grupo control. En el ensayo de Burgundy describen que los factores socioeconómicos, el nivel de educación, la distribución por edad y género, son similares entre las áreas seleccionadas como grupo cribado y las áreas seleccionadas como grupo control; esto disminuiría pero no evitaría los posibles sesgos de selección.
- La tasa de conformidad con el cribado para los test inmunológicos solo la podemos obtener de un estudio (Fraser), que fue del 54%, pues en el estudio de Launoy no describen el número de sujetos a los que se les ofreció el TSOH-I, únicamente describen el número de sujetos a los que se les aplicó el test TSOH-I; en otro estudio la conformidad es del 94%, pero es para la realización simultánea de ambos tipos de test, guayaco e inmunológico.

En el ensayo de Burgundy para el TSOH con guayaco, la conformidad media fue solamente del 27%, cuando el test se envió por correo. En ensayos anteriores con TSOH con guayaco (Nottinham, Funen y NORCAP), obtuvieron las mayores tasas de conformidad con el cribado, variando entre 53% y 66% en la primera ronda de cribado.

- En cuanto a seguridad de los TSOH en el cribado poblacional, los TSOH en general no son pruebas invasivas y por tanto no tienen por qué causar efectos adversos por si mismos; sin embargo el uso de los TSOH incrementa el número de colonoscopias que si se pueden asociar a efectos adversos importantes. En nuestra revisión el número de complicaciones graves encontradas fue bajo, aunque dos estudios no informaron de las complicaciones con colonoscopia. La tasa de perforaciones con colonoscopia fue del 7,4%, un caso entre las 1.340 exámenes.

Conclusiones sobre los TSOH

Los estudios primarios sobre TSOH incluidos en esta revisión, presentan limitaciones metodológicas que impiden concluir qué TSOH, TSOH con guayaco o inmunológicos tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección del CCR en población de riesgo medio.

La eficacia en cuanto a reducción de la incidencia y mortalidad por CCR ha sido establecida en ensayos clínicos para estrategias de cribado bienal con el TSOH con guayaco.

En la actualidad están surgiendo nuevos TSOH-I pero para poder aplicar los resultados de los TSOH-I ya evaluados, los nuevos deberían reunir las mismas características técnicas como la precisión diagnóstica para la detección de hemoglobina.

La eficacia del cribado del CCR mediante detección de TSOH depende del grado de participación en los programas. La conformidad con el cribado es el factor principal para alcanzar una reducción en la mortalidad por CCR, pero una alta conformidad con el cribado es difícil de obtener en población general.

Los test inmunológicos tienen la ventaja frente al TSOH con guayaco, que no requieren restricción de dieta ni medicamentos por lo que la aceptabilidad podría ser mayor.

Los TSOH no son pruebas invasivas y por tanto no tienen por qué causar efectos adversos por sí mismos; sin embargo el uso de los TSOH incrementa el número de colonoscopias, sigmoidoscopias y enemas baritados realizados en la población cribada y estas pruebas sí se pueden asociar a efectos adversos importantes.

Estudios secundarios sobre TSOH

1. ECRI²⁵ (Health Technology Assessment Information Service) realiza una revisión sistemática sobre la efectividad de los TSOH químicos comparados con los inmunológicos en población general. Analizan características diagnósticas de los test como la sensibilidad, especificidad, los verdaderos positivos y los falsos positivos. Además investigan como influyen estos test en los resultados en salud de incidencia del cáncer colorrectal y de mortalidad y el grado de conformidad de los sujetos con el cribado. La revisión sistemática es de calidad pero presenta algunas limitaciones; con respecto a la población del estudio no específica si es o no sintomática o presenta antecedentes familiares de cáncer colorrectal y en cuanto a la búsqueda bibliográfica se restringe a artículos en inglés; además sólo incluyen en la revisión los estudios que evalúan test comercialmente disponibles en Estados Unidos.

Seleccionan 8 estudios publicados entre 1986 y 2003, dos ECA (Cole, 2003 y Saito, 2000), cuatro estudios de cohortes (Harddcastle, 1986; Stelling, 1990; Gopalswamy, 1994; Hope, 1996) y tres, estudios caso-control (Saito 2000, Miyoshi, 2000; Nakama, 2000). Ningún estudio seleccionado investiga la disminución de la incidencia de CCR al aplicar un determinado tipo de test. Sólo un estudio (Saito, 2000) analiza la reducción de la mortalidad por CCR en un seguimiento de 7 años y a través de un estudio caso-control.

En su revisión concluyen que los datos actualmente disponibles son insuficientes para determinar que tipo de test, químico o inmunológico, tiene más alta sensibilidad o especificidad o más baja tasa de falsos positivos o más baja tasa de mortalidad. En cuanto a la conformidad con el cribado, dos estudios la evaluaron y encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del cribado con TSOH-I pero clínicamente las diferencias no fueron relevantes.

2. El MSAC³⁵ (Medical Services Advisory Comité) de Canberra, Australia realiza un informe en el 2004 sobre la efectividad de los TSOH utilizados en cribado poblacional. Incluye solamente estudios de comparación directa (*head to head*) de dos o más TSOH. La metodología desarrollada es rigurosa. Seleccionan 14 estudios publicados entre 1988 y 2001 (estos estudios han sido incluidos en los informes de Avalia-t y Nueva Zelanda³⁶).

El MSAC considera que los TSOH químicos son útiles en el cribado poblacional para reducir la mortalidad del CCR. Los TSOH-I utilizados en los estudios en población de riesgo medio, son muy heterogéneos en cuanto a metodología y sensibilidad para la detección de hemoglobina (de 40 μ /g a 2.000 μ /g), lo que impide homogeneizar los resultados. Los estudios publicados sobre TSOH inmunológicos incluyen en su mayoría test inmunológicos no comercializados en la actualidad.

Un modelo económico desarrollado en el propio informe sobre el TSOH-Q, indicó que el cribado bienal era más costoefectivo que el cribado anual. La disminución de la edad de los sujetos elegibles para cribado de 55 a 50 años presenta beneficios en términos de coste/efectividad, en cambio el aumentar la edad de cribado de 75 a 80 años no ofrece el mismo grado de beneficios.

Estudios que evalúan la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado

Estudios primarios que evalúan la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado

Tres ensayos clínicos multicéntricos, uno en Estados Unidos el PLCO³⁷ (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) y dos en Europa, UKFSSTI³⁸ multicentre randomised trial, Gran Bretaña (incluido en el informe de Avalia-t), e Italian SCORE³⁹ trial, evalúan la efectividad de la sigmoidoscopia flexible como única prueba de cribado en el cáncer colorrectal versus no cribado. Actualmente están en curso, y no hay resultados todavía disponibles sobre la reducción de la mortalidad del CCR con la utilización de la sigmoidoscopia como única técnica de cribado. Estos estudios han publicado sus resultados en cuanto a participación, tasas de detección del CCR y seguridad. En la tabla 7 se resumen el diseño, tipo de intervención y resultados de estos ensayos.

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados
SCORE Trial, Italia Segnan (2002)	ECA en marcha	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No estudiada Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados) = 4,7 Estadio A de Dukes = 32,5% Estadio D de Dukes = 3,7% Datos de mortalidad e incidencia no publicados actualmente Aceptación = 58% Sigmoidoscopia: 0,01% perforaciones Colonoscopia: 0,13% perforaciones y 0,13% hemorragia
PLCO, USA. Weissfeld (2005)	ECA en marcha	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No datos de sensibilidad ni especificidad VPP = 52,2% Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados) = 2,9 Estadio TNM I o II: 76,9% III o IV: 17,8% Datos de Mortalidad e incidencia no publicados actualmente Aceptación = 83,5% Seguridad: No facilitación de datos

Tabla 7. Resultados de los ECA sobre la sigmoidoscopia flexible

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados
UKFSST, UK (2002)	ECA en marcha	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No datos de sensibilidad ni especificidad Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados) = 3,2 Estadio A de Dukes = 39% Estadio C de Dukes = 26% Datos de mortalidad e incidencia no publicados actualmente Seguridad Sigmoidoscopia: 0,003% perforaciones Colonoscopia: 0,17% perforaciones Aceptación = 71%

A continuación se describen los 6 estudios primarios incluidos en la revisión y en el anexo 8 se resumen las características de estos estudios.

Ensayo multicéntrico PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)

El **PLCO**³⁷ (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) es un ensayo clínico multicéntrico aleatorio patrocinado por el National Cancer Institute de Estados Unidos, que evalúa la eficacia de diferentes técnicas de cribado para la detección precoz de cuatro tipos de tumor: próstata, pulmón, ovario y colorrectal. Fue llevado a cabo en diez centros geográficos de Estados Unidos.

En relación al cáncer colorrectal, el PLCO evalúa la efectividad del cribado con sigmoidoscopia flexible de 60 cm sobre la mortalidad del cáncer colorrectal cuando se realiza por vez primera y a los 3 y 5 años de repetirla.

Entre 1993 y 2001 reclutaron a 154.942 personas asintomáticas de edades comprendidas entre 55-74 años sin historia personal de cáncer de próstata, pulmón, ovario o colorrectal. El método para reclutar sujetos en el estudio consistió en enviar por correo folletos informativos y cartas de invitación a individuos con edades comprendidas entre 55-64 años, identificados por listas de direcciones públicas, comerciales, o centros de cribado. El coordinador del estudio realizó la aleatorización estratificando por centro, género y edad.

Antes de entrar en el estudio, los participantes tenían que rellenar un cuestionario sobre sus características sociodemográficas, historia personal o familiar de cáncer, hábito tabáquico y antecedentes de cribado de cáncer dentro de los 3 años anteriores al reclutamiento.

Se asignaron aleatoriamente 77.465 personas al grupo cribado y 77.477 al grupo control.

Weissfeld et al.⁴⁰ (2005) dentro del ensayo PLCO presentan los resultados clínicos iniciales del grupo cribado en función del género y por grupos de edad (55-59, 60-64, 65-69 y 70-74 años).

El porcentaje de individuos que participó en el grupo de cribado fue del 83,5%. La participación fue mayor en mujeres que en hombres (19,2% versus 13,8%).

El porcentaje de cribado positivo considerado como la detección de pólipo o masa, fue del 23,4% de las 64.658 personas que se realizaron la sigmoidoscopia. Generalmente las lesiones no eran biopsiadas ni extirpadas y las personas eran remitidas a sus médicos para el seguimiento diagnóstico. El cribado fue más positivo en los hombres que en las mujeres (28,3% versus 18,4%) y aumentó con la edad tanto en hombres como en las mujeres.

El 74,2% de los cribados positivos tuvo un seguimiento diagnóstico con sigmoidoscopia y/o colonoscopia en los 12 meses siguientes al resultado positivo. La prevalencia de los pólipos de tamaño entre 0,5-0,9 cm y de los mayores o iguales a 1 cm aumentaba con la edad tanto en los hombres como en las mujeres. La prevalencia total de pólipos o masa \geq 1 cm varió entre el 2,1% en mujeres y el 4,2% en hombres y aquellos con tamaño igual o superior a 0,5 cm osciló entre 7,5% y 12,8%. Dependiendo de la edad y género, el rendimiento diagnóstico de cáncer varió entre 0,9 y 4,7 por 1.000 sujetos reclutados, adenoma avanzado entre 14,9-42,4 por 1.000 sujetos reclutados y el rendimiento de cáncer o adenoma (avanzado o no avanzado) entre 41,7-111,2. El rendimiento diagnóstico de adenoma o cáncer fue más bajo en mujeres que en hombres (63,8 versus 116,6 sujetos cribados). Un total de 169 CCR fue diagnosticado dentro de los 12 meses posteriores al cribado. De acuerdo a la clasificación TNM, el 76,9% tenía un estadio I o II, el 17,8% estadio III o IV, y el 5,3% desconocido o indeterminado.

Schoen et al.⁴¹ (2003) analizan en el PLCO los resultados de la sigmoidoscopia flexible a los tres años de repetirla en sujetos con resultados iniciales negativos; definen como resultado negativo la no detección de pólipo o masa tras realizar adecuadamente la técnica (adecuada preparación del intestino y/o profundidad de inserción mayor a 50 cm). Se registró la profundidad de la inserción y la preparación adecuada o no del intestino, para comparar la primera sigmoidoscopia y la repetida a los tres años, cuando el resultado era positivo. Comparan las características de los participantes con los no respondedores.

De los 11.583 sujetos elegidos para repetir la sigmoidoscopia, aceptaron la exploración un 80,4% ($n = 9.317$) (no dicen en este estudio como eligieron a los sujetos). El 10% tenía historia familiar de cáncer colorrectal. La técnica en la sigmoidoscopia inicial había sido inadecuada en el 11,2%

de los sujetos, siendo la profundidad de inserción menor a 50 cm en el 10%. El 13,9% de los participantes tuvieron resultado positivo (detección de pólipo o masa), siendo más positivo en los hombres que en las mujeres (15,6% versus 11,1%). En el 73% los pólipos tenían un tamaño inferior a 0,5 cm, en el 21,6% entre 0,5 y 0,9 cm y en el 5,5% el tamaño del pólipo era mayor o igual a 1 cm.

El 73% de los sujetos con resultado positivo tuvo un seguimiento diagnóstico, evaluados con sigmoidoscopia flexible el 11% y con colonoscopia el 89%. Los sujetos con resultado positivo que no se realizaron seguimiento diagnóstico fueron excluidos del análisis. Aquellos con seguimiento diagnóstico tenían pólipos adenomatosos en colon distal el 30%, siendo adenoma avanzado en el 25% y el 0,6% tenía cáncer en colon distal. Los autores definen como adenoma avanzado aquel que presenta vellosidades y/o el tamaño es ≥ 1 cm y/o tiene severa displasia. Definen como lesión localizada en colon distal, la localizada en recto, sigma colon descendente o la lesión se encuentra a menos de 50 cm dentro del colon.

Consideraron que toda lesión detectada por la sigmoidoscopia a los tres años, en los participantes con una inadecuada preparación del intestino en la primera sigmoidoscopia, era debido a una mejora de la preparación.

La incidencia de cáncer o adenoma avanzado en el colon distal a los 3 años de repetir la sigmoidoscopia fue del 0,8%. De los sujetos con adenoma avanzado, en el 80,6% la lesión se localizaba en una porción del colon que había sido adecuadamente examinada por la sigmoidoscopia inicial.

Schoen et al.⁴² (2006) analizan en el PLCO el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia sobre el adenoma avanzado y el cáncer, en base al tamaño de la lesión observada por sigmoidoscopia flexible. Utilizan la base de datos del ensayo PLCO, en la que 10.850 sujetos con pólipos visualizados por sigmoidoscopia se sometieron a una evaluación diagnóstica con colonoscopia. En las mujeres ($n = 1.426$) con pólipos de tamaño entre 0,5-0,9 cm detectados por SF, el rendimiento de la colonoscopia en el colon distal fue del 0,6% para el cáncer (número necesario para cribado NNC = 166) y para adenoma avanzado 14,7% (NNC = 7). Para hombres ($n = 2.183$) el rendimiento fue 0,7% (NNC = 142) para cáncer y 15,9% (NNC = 6) para adenoma avanzado. En las personas con pólipos entre 0,5-0,9 cm de tamaño identificados por SF, el 5,5% (198/3.609) tenían adenoma avanzado < 1 cm pero tenían en la histología vellosidades o alto grado de displasia y el 9,9% (357/3.609) tenía adenomas de tamaño ≥ 1 cm. Los autores concluyen que hay que ser cuidadosos a la hora de establecer el umbral del tamaño del pólipo para observación versus evaluación.

Ensayo multicéntrico SCORE³⁹, Italia

Paralelamente al ensayo multicéntrico de Reino Unido (UKFSSTI) fue llevado a cabo otro ensayo aleatorio y controlado en seis centros geográficos del norte de Italia, “Once-only” sigmoidoscopy screening colorectal cancer, SCORE trial. El objetivo de este estudio fue comprobar la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal cuando se aplicaba la sigmoidoscopia como única técnica de cribado y determinar el intervalo óptimo de edad (55-59 o 60-64 años) para el cribado, así como la duración del efecto protector de un único test.

La población diana, sujetos de edades comprendidas entre 55-64 años y residentes en las seis áreas geográficas del estudio, fueron identificados de dos formas: a través de sus médicos de familia o directamente a partir de los registros del NHS (Servicio Nacional de Salud). En tres centros (Arezzo, Rimini y Turín) los sujetos fueron seleccionados de una muestra aleatoria de sus médicos de familia, obtenida del listado del NHS. En un centro (Milán) los pacientes fueron seleccionados de la lista de médicos de familia que fueron invitados al estudio y voluntariamente cooperaron. En los otros dos centros (Génova y Biella), la muestra aleatoria de sujetos fue obtenida directamente del registro del NHS.

Para evaluar la elegibilidad de los sujetos, se les envió un cuestionario acompañado de una carta invitándoles a participar en el estudio e informándoles de la sigmoidoscopia. Los que no devolvieron el cuestionario fueron considerados como no respondedores. Los respondedores fueron excluidos si referían que probablemente o seguro no participarían en el cribado y/o informaban de historia personal de pólipos o cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal, tener dos o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal o haberse realizado endoscopia colorrectal en los 2 años anteriores al reclutamiento. Los respondedores elegidos eran aquellos que decían que probablemente o seguro participarían en el cribado. Estos sujetos fueron asignados de forma aleatoria al grupo cribado o control, utilizando dos métodos de aleatorización, “individual basis” (3 centros) y por cluster randomization (3 centros). En estos centros, los médicos de familia fueron estratificados de acuerdo a la proporción de respondedores elegidos y aleatorizados en una relación 1:1 dentro de cada clase de tasa de respuesta (rango 5%-35%).

Los sujetos asignados al grupo control, no contactaron de nuevo con ellos. A los sujetos asignados al grupo intervención se les envió una carta de invitación firmada por su médico (o por el coordinador del estudio) con cita previa para sigmoidoscopia e información de la sigmoidoscopia. Una carta recordatoria se envió a los que no habían respondido a la primera invitación, excepto en dos centros que se envió una segunda invitación al año de la primera.

Segnan et al.³⁹ (2002) presentan los resultados preliminares del ensayo SCORE y describen la tasa de detección de cáncer colorrectal, la seguridad y aceptabilidad de la sigmoidoscopia como método de cribado.

A un total de 236.568 individuos de edades comprendidas entre 55-64 años se les envió un cuestionario de “interesados en el cribado”. El 24% (56.532) respondió al cuestionario y solamente el 18% (43.010) contestó estar interesados en participar en el estudio, de los cuales, 38.172 fueron elegidos por no tener factores de riesgo alto de cáncer colorrectal. Finalmente 34.292 individuos fueron asignados de forma aleatoria al grupo cribado 17.148 y al control 17.144.

Del grupo cribado el 58% (9.999) aceptó la realización de la sigmoidoscopia, realizándose en 9.911 sujetos.

El cribado se realizó usando un colonoscopio de 140 cm en cinco centros y un sigmoidoscopio en un centro. La sigmoidoscopia fue completa (definida como completa si alcanzaba la unión entre sigma y colon descendente) en el 79,8% de los casos (7.977). No se completó o por dolor o adherencias intestinales (37%), visualización inadecuada por preparación inadecuada del intestino (63%). En el 8% de los casos (832) fueron remitidos para colonoscopia.

La prevalencia de pólipos distales entre los 9.911 sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia fue del 17,6%. Los adenomas distales fueron detectados en 1.070 de los sujetos (10,8%) y el cáncer en 47 sujetos (0,5%). La realización de la colonoscopia en el 93% de los sujetos remitidos (775), detectó adenomas proximales en el 15,5% (116) y cáncer en el 0,9% (7). La tasa global de detección del cáncer colorrectal fue del 5,4 por 1.000, de los cuales el 31,5% se encontraba en estadio A de Dukes y el 3,7% en estadio D.

Las complicaciones de la realización de la sigmoidoscopia y colonoscopia fueron escasas. Una perforación entre los 9.911 sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia y una perforación y una hemorragia que requirió ingreso hospitalario entre los 775 sujetos que se realizaron la colonoscopia.

La aceptabilidad de la sigmoidoscopia fue alta. El 60,4% de los sujetos contestaron en el cuestionario disconfort medio y un 22,9% informaron que el test había sido menos doloroso que lo esperado. Sólo un 2% contestó que el dolor había sido más severo a lo esperado y más las mujeres que los hombres (16% versus 7,6%).

Los autores describen una alta variabilidad entre centros en las tasas de sigmoidoscopias y colonoscopias completas (81,5%-98,2% y 51,8%-87,1%, respectivamente) y en la detección de adenomas distales (rango entre 5,9%-14,7%) y adenomas proximales (rango entre 3,5%-21,6%) y sugieren la necesidad de un control de calidad de los procedimientos (*quality-control procedures*) cuando se planifique el uso de la sigmoidoscopia a gran escala como es un programa de cribado de base poblacional.

Los autores refieren que todos los sujetos reclutados serán seguidos para medir la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal a través de los registros de alta hospitalarios, certificados de defunción y registros locales de cáncer y que compararán los riesgos de cáncer colorrectal de los no respondedores con los sujetos que fueron aleatorizados al grupo control. Los resultados esperan publicarlos en el año 2008.

Senore et al.⁴³ (2004). Dentro del ensayo SCORE, Senore y otros estudian el valor predictivo de neoplasia avanzada proximal en función de las características de los pólipos distales. Los sujetos incluidos son aquellos remitidos para colonoscopia por presentar pólipos > 5 mm en la sigmoidoscopia. Para estimar el riesgo de neoplasia avanzada asociado a los diferentes tamaños de adenomas distales y disminuir la variabilidad interobservador, se cogió el tamaño de los adenomas que informaba el endoscopista que realizaba la colonoscopia. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de riesgo para neoplasia avanzada proximal: alto riesgo, presencia de adenomas \geq 3, 1 adenoma con componente vellosos > 20%, alto grado de displasia o un pólipo \geq 10 mm; bajo riesgo: 1 o 2 adenomas tubulares, < a 10 mm de diámetro, bajo grado de displasia o pólipos hiperplásicos.

De las 851 personas remitidas para colonoscopia, se eligieron 625 en función de los criterios de inclusión (véase anexo 9) y aceptaron el 93% de los sujetos (581). Únicamente el 75,7% de los sujetos (440) tenía la colonoscopia completa hasta el ciego. Finalmente se incluyeron en el estudio 426 pacientes con pólipos distales, 14 fueron excluidos por no disponer de estudio histológico. La colonoscopia completa se alcanzó más frecuentemente en los sujetos asintomáticos que en los sujetos con síntomas abdominales.

El riesgo de neoplasia proximal avanzada en función de las características de los pólipos fue diferente según el estudio histológico. El 89% de los pacientes (379) con pólipos distales tenía al menos un adenoma distal. Las vellosidades histológicas o la severa displasia fue asociada con riesgo elevado de neoplasia avanzada proximal independientemente del tamaño del adenoma, mientras que el riesgo tendió a disminuir con el tamaño para adenomas tubulares con grado bajo de displasia. El riesgo de neoplasia proximal avanzada aumentó aproximadamente cuatro veces (OR ajustado = 3,96) en los pacientes con adenomas distales de riesgo alto (adenomas avanzados o \geq 3) con respecto a los de bajo riesgo.

Las neoplasias avanzadas fueron detectadas en 8 de los 208 pacientes con pólipos pequeños distales (VPP = 3,9%) y en 21 de los 218 pacientes con pólipos grandes distales (VPP = 9,6%), OR = 2,66 (IC 1,09-6,62); para pacientes de alto riesgo frente a pacientes de bajo riesgo el valor predictivo positivo neoplasia proximal avanzada fue respectivamente 9,4% y 2,5% siendo el OR ajustado 3,19 (IC 1,06-9,62).

Los autores concluyen que en las personas de riesgo medio para cáncer colorrectal con edades comprendidas entre 55-64 años, sometidas a cribado con sigmoidoscopia, las características de las lesiones detectadas en colon distal son predictoras de riesgo de neoplasias proximales. Las vellosidades histológicas y/o severa displasia representan mejor marcador de riesgo que el tamaño. Consideran que dentro de un programa de cribado con sigmoidoscopia se puede restringir la derivación a colonoscopia, a personas con pólipos distales de alto riesgo.

Bonelli et al.⁴⁴ (2006) en el contexto del ensayo SCORE, realizan una evaluación retrospectiva entre los 8.202 sujetos que fueron asignados al grupo intervención con sigmoidoscopia completa, para estimar el riesgo de adenomas avanzados y CCR de acuerdo a sus antecedentes personales de endoscopia de intestino grueso previamente negativa. Dividen el precibado negativo endoscópico en tres intervalos: 3-5 años, 6-10 años y > 10 años, y encuentran que el riesgo absoluto de adenomas avanzados es del 1,5%, 0,9% y 0,9% respectivamente. Además los sujetos con una examinación previa del colon y recto tenían una disminución del riesgo del 65% para adenomas avanzados y del 71% para CCR comparado con aquellos que no la tenían. Los autores concluyen que el intervalo de cribado con sigmoidoscopia podría ser mayor a 5 años.

Discusión de la sigmoidoscopia como única estrategia de cribado poblacional

Tres ensayos clínicos multicéntricos, uno en Estados Unidos el PLCO (Gohagan, 2000⁵⁰; Weissfeld, 2005⁴⁰) y dos en Europa (UK multicentre randomised trial³⁸ y Italian SCORE trial³⁸), evalúan la efectividad de la sigmoidoscopia flexible como única prueba de cribado en el cáncer colorrectal versus no cribado. Actualmente están en curso, y todavía no hay resultados disponibles sobre la reducción de la incidencia y mortalidad del CCR con la utilización de la sigmoidoscopia como única técnica de cribado.

La población objeto de los estudios es similar entre los ensayos europeos. El grupo de edad de los participantes es entre 55-64 años, en cambio en el PLCO amplían la edad a 74 años. En los ensayos europeos sólo incluyen a los sujetos de riesgo medio para el cáncer colorrectal y en el PLCO incluyen también a los de riesgo alto. El período de reclutamiento varía entre los estudios entre 3 años (UKFSST³⁸) y 8 años (PLCO⁴⁰).

La muestra está claramente definida en los tres ensayos. Indican los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, así como el número por grupo control y por grupo intervención. Mediante cuestionario recogen

las características sociodemográficas (PLCO) y el riesgo de cáncer colorrectal de los participantes. En el PLCO describen además cómo estimaron el tamaño muestral. Los participantes en los tres ensayos eran voluntarios e interesados por el cribado. No se puede saber si hubo homogeneidad en las características de los participantes al inicio del estudio, en los ensayos PLCO y SCORE porque no describen si los sujetos tenían síntomas gastrointestinales o no.

En cuanto a la intervención, la describen de forma más detallada en el PLCO. En el PLCO realizan sigmoidoscopia flexible de 60 cm los gastroenterólogos y enfermeras entrenadas. En el SCORE la sigmoidoscopia es realizada solamente por gastroenterólogos y utilizan dos tubos colonoscopia de 140 cm y sigmoidoscopia sin definir la extensión. Hubo asignación aleatoria en los ensayos para cada grupo pero no describen si realizaron ocultación de la asignación. Se describe enmascaramiento en el SCORE para la evaluación histológica de cánceres y adenomas severos. En el PLCO refieren que personas ajenas al ensayo analizaran la mortalidad de los participantes de forma cegada.

El protocolo del ensayo del SCORE fue muy similar al de UKFSST³⁸. Clasifican a los pacientes en dos grupos de riesgo para neoplasias avanzadas próximas de acuerdo a las lesiones distales encontradas. Las principales diferencias radican en el proceso de aleatorización y en los criterios para remitir a la colonoscopia. El *cluster randomization* siendo el médico la unidad de aleatorización fue usado en tres centros de Italia mientras que en UKFSST³⁸ se utilizó el *household-based randomization*. En el ensayo UKFSST³⁸ únicamente remitían para colonoscopia a los pacientes con pólipos distales de alto riesgo. En Italia en el ensayo SCORE derivaban pólipos con tamaño > 5 mm independientemente de su histología y además los pólipos distales detectados por sigmoidoscopia incompleta. El ensayo de PLCO tiene algunas diferencias en su protocolo con respecto a los ensayos europeos. Las biopsias no son parte del protocolo de investigación de PLCO; en su lugar, los individuos con lesiones detectadas en el cribado son referidos a sus médicos para el seguimiento diagnóstico.

El método de los estudios ha minimizado los riesgos de sesgos en cuanto que describen los métodos estadísticos empleados y realizan análisis por subgrupos por edad y género y además el UKFSST³⁸ y el PLCO realizan análisis por intención de cribar.

El seguimiento de los participantes continúa en estos ensayos para analizar los resultados sobre la reducción de la incidencia y mortalidad del CCR utilizando la sigmoidoscopia como única técnica de cribado.

Las tasa de respuesta al cuestionario de invitación al cribado varió en los ensayos europeos entre el 74% (UKFSST³⁸) y el 24% (SCORE), estando interesados en el cribado entre el 55% (UKFSST³⁸) y 18% (SCORE)

de los sujetos. Las tasas de conformidad con el cribado varió entre el 71% (UKFSST³⁸) y el 58% (SCORE). En el ensayo PLCO la tasa de conformidad con el cribado fue más alta 83,5%.

La tasa de detección por sigmoidoscopia de adenoma distal varió entre 107,9 (SCORE) y 121,2 (UKSSTI) por 1.000 sujetos cribados y de cáncer 2,9 (PLCO), 3,2 (UKSSTI) y 4,7 por 1.000 sujetos cribados (SCORE). El PLCO utiliza la clasificación TNM para el estadiaje del cáncer mientras que los europeos la de Dukes. La mayoría de los cánceres se diagnosticaron en estadio precoz, TNM I el 58,6% (PLCO) y estadio A de Dukes entre el 31,5% (SCORE) y el 39% (UKSSTI). En el PLCO no presentan los datos por grupo de riesgo en función de los antecedentes personales y familiares, por tanto no sabemos si los cánceres diagnosticados aparecieron en personas de alto riesgo. Un 38,7% se había realizado 3 años antes al reclutamiento un TSOH, no sabemos si fue parte de otro cribado o los pacientes estaban entonces sintomáticos.

Las complicaciones de la realización de la sigmoidoscopia según los ensayos europeos, fueron escasas, el PLCO no indica las complicaciones que tuvieron. Tan sólo dos perforaciones intestinales de los 50.243 sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia en ambos ensayos y cinco perforaciones y una hemorragia por la colonoscopia realizada a un total de 3.152 sujetos.

El UKFSST³⁸ es el único ensayo que declara la ausencia de conflictos de interés.

Conclusiones sobre la sigmoidoscopia flexible

La calidad de la evidencia de los ensayos que evalúan la sigmoidoscopia como única técnica de cribado puede ser clasificada como moderada. Los resultados que presentan estos ensayos son los preliminares y no los resultados de los objetivos principales de estos ensayos que son la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Sólo analizan los resultados en el grupo intervención y no comparan con el grupo control. El método de enmascaramiento en ensayos clínicos con técnicas intervencionistas no es posible realizarlo en los sujetos y es difícil en los profesionales que realizan el procedimiento, y esto influye a la hora de evaluar la calidad de los ensayos con los *checklist*. Los autores de los ensayos han intentado controlar los sesgos mediante el análisis de subgrupos y además análisis por intención de cribar en el PLCO. No se puede descartar que los sujetos incluidos en el estudio al estar interesados y participar voluntariamente, tengan un riesgo de cáncer colorrectal diferente al de la población general, por lo que la muestra seleccionada puede que no sea representativa de la población.

Los resultados sugieren alto rendimiento diagnóstico de neoplasia colorrectal, aceptabilidad y seguridad de la sigmoidoscopia como única técnica de cribado, pero no se puede justificar todavía en un programa de cribado nacional hasta no disponer de datos sobre incidencia de CCR y mortalidad. Estos tres ensayos multicéntricos UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial, Italian SCORE Trial y USA Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) podrán proporcionarnos estos datos en uno o dos años.

Estudios que evalúan la colonoscopia convencional como estrategia primaria de cribado

Estudios primarios que evalúan la colonoscopia

A través de los *abstracts* se seleccionaron cinco estudios primarios que evaluaban la colonoscopia como técnica de cribado (Mehran, 2003; Betés, 2003; Corbett, 2004; Cotterill, 2005; Otto, 2005). Tras lectura del texto completo, se excluyeron los estudios por no cumplir los criterios de inclusión de la revisión (véase anexo 6).

Estudios secundarios que evalúan la colonoscopia

- El informe de Avalia-t² (Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia) 2002 evalúa la eficacia de varias técnicas de cribado entre ellas la colonoscopia convencional. Incluyen en su informe cuatro estudios, un estudio de cohortes (Winawer, 1993), un estudio de cohortes retrospectivo (Citarda, 2001), un estudio transversal (Imperiale, 2000) y un estudio descriptivo (Lieberman, 2000).

El estudio de Winawer estudia la evidencia acerca de la progresión adenoma-cáncer y la relación entre la extirpación de los adenomas y la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal. Llevan a cabo un estudio de cohortes en el que el grupo de referencia para cánceres esperados fueron los pacientes reclutados en el Nacional Polyp Study, y lo comparan con el número de cánceres observado en su cohorte. Los resultados de este estudio sugieren que el cáncer colorrectal puede ser prevenido por la extirpación colonoscópica de todos los pólipos adenomatosos identificados y aportan evidencia de la progresión adenoma car-

cinoma. El estudio de Citarda apoya también el concepto de la secuencia de adenoma-carcinoma como la principal vía de carcinogénesis en el colon y demuestran que la intervención clínica en esta secuencia reduce la incidencia de cáncer colorrectal. El estudio de Lieberman concluye que el cribado mediante colonoscopia en varones asintomáticos puede detectar de forma precoz y curar neoplasias avanzadas. Según sus datos un examen más extendido del colon conlleva a una tasa de detección más elevada de neoplasias avanzadas y que más de la mitad de los casos de neoplasias avanzadas proximales no podrían ser detectados por sigmoidoscopia hasta el ángulo esplénico. Según Aivaliatis este estudio incluyó a un gran número de pacientes con familiares con CCR y presenta limitaciones importantes como la definición de colon distal y que se realizase exclusivamente en varones.

- La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)²⁴ 2002 realiza una revisión sistemática de las diferentes técnicas utilizadas en el cribado del cáncer colorrectal e incluyen en su revisión la colonoscopia.

Refieren que la evaluación de la precisión de la colonoscopia es difícil debido a que la colonoscopia es comúnmente utilizada como patrón de referencia. Un método de evaluar la sensibilidad, el examen colonoscópico en tándem, ha encontrado que la sensibilidad es del 90% para adenomas grandes y del 75% para adenomas pequeños (< 1 cm); la sensibilidad para el cáncer, probablemente sea superior al 90%; las lesiones planas pueden ser no detectadas en la colonoscopia, disminuyendo la sensibilidad (Rex, 1997).

La especificidad de la colonoscopia con la biopsia es del 99% al 100%, pero esto asume que todas los adenomas que son detectados representan los “verdaderos positivos”. Para todas las formas de selección, la mayor parte de adenomas que son descubiertos, sobre todo pequeños adenomas, nunca se desarrollarán en el cáncer. Si la detección de un adenoma que no se transformara en cáncer es considerada un falso positivo, la especificidad sería entonces mucho más baja.

En cuanto a la efectividad de la colonoscopia refieren que hasta el momento no se han realizado ensayos controlados y aleatorizados que la evalúen como técnica de cribado para la prevención y la reducción de la mortalidad por CCR. El Estudio Nacional Polyp Study estimó entre el 76% al 90% de cánceres que podrían ser prevenidos por exámenes de vigilancia regulares con colonoscopia, basados en la comparación con controles históricos (Winawer, 1993). Sin embargo, estos resultados deberían ser interpretados con cautela, porque los grupos de comparación no eran de la misma población, pudiendo introducir sesgos. Además, los participantes en el ensayo habían tenido pólipos detectados y habían sido extirpados, lo que limita su generabilidad a la población de cribado de riesgo medio.

La reducción de la incidencia de cáncer y mortalidad con la colonoscopia como técnica de cribado cada 10 años ha sido estimada a través de modelos (Frazier, 2000), siendo la reducción de la incidencia del 58% y la reducción de mortalidad del 61%.

Revisaron también las principales complicaciones de la colonoscopia, encontrando que solamente dos estudios (Lieberman, 2000 e Imperiale, 2000) refenciaban las complicaciones de la colonoscopia en población de cribado asintomática, la mayoría de los estudios no diferenciaba entre complicaciones debidas a procedimiento diagnóstico o terapéutico (extirpación de pólipos). En población de cribado, las complicaciones mayores ocurren durante o inmediatamente tras el procedimiento. Las más frecuentes son hemorragias que varían entre un 0,15% y un 0,19% y las perforaciones 0,05%. En un estudio (Lieberman, 2000) aparecieron complicaciones muy graves en un porcentaje muy bajo (0,03%), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y gangrena de Fournier.

En la siguiente tabla 8 se resumen el diseño, intervención y los resultados encontrados en los estudios que evalúan la colonoscopia en población general.

Tabla 8. Resultados de los estudios sobre la colonoscopia			
Estudios	Diseño	Intervención	Resultados
Winawer (1993)	Estudio de cohorte 5,9 años seguimiento	Colonoscopia completa	Reducción en el índice de cáncer colorrectal = 76%-90% Complicaciones no facilitadas Aceptación = 92%
Imperiale (2000)	Estudio transversal	Colonoscopia completa	Nº de cánceres = 12 - in situ = 5 Seguridad: 0,05% perforaciones; 0,15% hemorragias Aceptación = 97,7%
Lieberman (2000)	Estudio descriptivo	Colonoscopia completa	Nº de cánceres = 30 Seguridad: 0,3% complicaciones serias; ninguna perforación Aceptación no facilitada
Citarda (2001)	Estudio de cohorte retrospectivo	Colonoscopia completa	Nº de cánceres = 6 Complicaciones no facilitadas Aceptación no facilitada

Fuente: Datos obtenidos del informe de Avallá-t 2003: *Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal.*

Estudios que evalúan la colonoscopia virtual con tomografía, colonografía por tomografía computarizada (CTC)

Estudios primarios que evalúan la CTC

A través de los *abstracts* se seleccionaron siete estudios primarios que evaluaban la CTC y tres meta-análisis (Halligan, 2005; Mulhall, 2005; Sosna, 2003). Tras lectura del texto completo, se excluyeron los estudios primarios por no cumplir los criterios de inclusión de la revisión: la población no era de cribado o tenía riesgo alto de CCR o era sintomática para el CCR o los resultados no los daban desagregados en función del riesgo para el CCR. Los tres meta-análisis se excluyeron también porque en la estimación global del efecto no presentan los datos desagregados por los estudios con población de riesgo medio y alto para el CCR; estos meta-análisis sobrevaloran la sensibilidad y especificidad de la CTC en población de riesgo medio. En el anexo 6 se describen los estudios excluidos y los motivos de exclusión.

Estudios secundarios que evalúan la CTC

Se encontraron cinco informes que evaluaban la colonoscopia virtual en el cribado del CCR y una revisión del NICE (National Institute for Clinical Excellence). Se seleccionaron tres informes, los más actuales y con mayor calidad metodológica (Blue Cross Blue Shield Association, 2006; Medical Advisory Secretariat, Ontario, 2003; Canberra: Medical Services Advisory Committee [MSAC], 2002).

- El **Blue Cross Blue Shield Association 2006**⁴⁵, evalúa la eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual para el cribado del CCR. Incluyen en su revisión únicamente los estudios prospectivos con tamaño muestral superior a 50 sujetos que comparan la colonoscopia virtual con un estándar de referencia, colonoscopia, en la mayoría de los casos. La revisión tiene algunas limitaciones en su metodología: la búsqueda bibliográfica no es amplia, se limita a MEDLINE, no refiere el período de la búsqueda, y si se limitó o no por idiomas. A través de su estrategia de búsqueda encuentran 11 estudios, de los cuales solamente uno (Pickhard, 2003) estudia la colonoscopia virtual en población de riesgo medio para el CCR. El resto de los estudios la población objeto es de riesgo alto para el CCR o mezcla población de ambos riesgos.

El estudio de Pickhardt, estudio prospectivo, incluye a 1.233 adultos asintomáticos, donde el 97% tenían riesgo medio para el cáncer colorrectal, que se sometieron en el mismo día a CTC y colonoscopia convencional. Los resultados fueron cegados para colonoscopia. La sensibilidad y especificidad de la CTC por pólipo analizado, varió entre el 86% y al 92% y del 79,6% al 92%, dependiendo fundamentalmente del tamaño del pólipo.

Los autores de la revisión sistemática concluyen que la sensibilidad encontrada en los 11 estudios es muy variable entre el 35% y el 100% para la detección de pólipos iguales o superiores a 10 mm. La especificidad es menos variable, superior al 90%. No hay evidencia directa de que la CTC mejore los resultados en salud, pero también la evidencia disponible sobre la colonoscopia convencional es indirecta. La evidencia actual disponible no permite conclusiones sobre la eficacia comparativa de la CTC y colonoscopia convencional.

Consideran que debido a la inconsistencia de los estudios publicados, es difícil realizar conclusiones en cuanto a la fiabilidad de CTC como técnica de cribado en población general. Además no hay todavía acuerdo para qué umbral de tamaño de pólipo debería realizarse la colonoscopia convencional, ni estrategias de vigilancia para el seguimiento de los pequeños pólipos descubiertos por CTC que no son extirpados.

- El informe elaborado por el **Medical Advisory Secretariat, Ontario**³ en el 2003, evalúa la eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual (CV) con tomografía en población de cribado para el CCR.

La metodología desarrollada en su revisión sistemática es rigurosa y presenta como única limitación, que la búsqueda se restringe por idioma a estudios en inglés. Incluyen los estudios con tamaño muestral superior a 30 sujetos y que utilicen la colonoscopia como gold estándar.

Seleccionan 18 estudios publicados entre 2000-2003, con un total de 2.017 sujetos de los cuales solamente 126 (6%) eran asintomáticos.

Tres estudios incluían pacientes asintomáticos en un 71% (Macari, 2000) en un 40% (Yee, 2003), en un 32% (Yee, 2001). El número de sujetos en un estudio fue bajo, 42 participantes (Macari, 2000). Los participantes tenían edad inferior a 50 años en dos estudios (Yee, 2003; Yee, 2001) y solamente un estudio representaba la población elegible para cribado (Macari, 2000). En el anexo se incluyen las características de estos tres estudios. También incluyen un estudio publicado en 1999 (Rex, 1999) en población de riesgo medio que incluía 46 sujetos con edades ≥ 60 años.

Concluyen que basándose en la evidencia disponible, la CV con tomografía no puede ser propuesta para el cribado poblacional del

CCR de pólipos o cáncer, debido a su limitada sensibilidad y especificidad, riesgos de efectos secundarios y alto coste.

En la siguiente tabla 9 se resumen la sensibilidad y especificidad encontradas en los estudios que evalúan la CTC en población de riesgo medio.

Tabla 9. Resultados de los estudios sobre CTC en población de riesgo medio

	Especificidad	Sensibilidad Cáncer (%)	Sensibilidad tamaño Pólipos (%)		
			≥ 10 mm	6-9 mm	≤ 5 mm
Macari (2000)	100% por pólipo	No cáncer	100	60	20
Yee (2001)	100% por paciente	100	90	80	59
Yee (2003)	Por paciente Supino 85,3 Prono 97,1 Combinado 82,4	No cáncer	Supino 58,3 Prono 51,2 Combinado 92,7	Supino 47,2 Prono 41,6 Combinado 79,8	Supino 36,3 Prono 30,2 Combinado 60,3
Rex (1999)	89% para pólipos ≥ 10 mm		50	43	11

- El **Medical Services Advisory Committee (MSAC)**⁴⁶, Australia, en el 2002, realiza un informe de evaluación sobre la eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual utilizada en el tracto gastrointestinal bajo como técnica diagnóstica y cribado. Los estudios primarios incluidos son fundamentalmente ensayos clínicos que evalúan la CTC como técnica diagnóstica y no como técnica de cribado.

Incluyen en su informe el informe de la Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES 2001), que sí evalúa la CV (CTC) únicamente como técnica de cribado en el cáncer colorrectal. ANAES incluye 15 estudios prospectivos que evalúan la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con la colonoscopia convencional. La sensibilidad varió en función del tamaño de los pólipos, entre 50%-100% para pólipos ≥ 10 mm, entre 38,5%-82% para pólipos entre 5 mm y 10 mm y entre el 0%-59% para pólipos < 5 mm. La variabilidad de los resultados estaba influenciada por el número reducido de sujetos reclutados, diferencias en el *software* para el análisis de imágenes y la limitada experiencia de los investigadores con la colonoscopia virtual. Los estudios evaluaban población de riesgo alto para el CCR en su mayoría y los de riesgo medio, son los mismos estudios incluidos en

la revisión de Ontario 2003 (Rex, 1999; Macari, 2000). Con respecto a la seguridad de la CTC refieren que es una técnica minimamente invasiva que presenta bajas complicaciones con respecto a la colonoscopia convencional, algunos pacientes referían molestias abdominales y que el riesgo de irradiación era menor que el recibido para enema baritado.

- El **NICE 2005**⁴⁷ realiza una revisión rápida para analizar la eficacia y seguridad de la CTC. La estrategia de búsqueda es amplia y no limitan por idioma pero no evalúan la calidad de los estudios incluidos. Incluyen en su revisión a pacientes con riesgo medio y alto para el CCR, pacientes sintomáticos y asintomáticos. Seleccionan siete estudios, de los cuales uno es un meta-análisis de 14 estudios publicados entre 1994-2002 (Sosna, 2003); tres estudios evalúan la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con la colonoscopia convencional, dos en población de riesgo medio (Yee, 2001; Pickhardt, 2003) y uno en población de riesgo alto (Johnson, 2003); un estudio informa de los resultados de un programa de cribado poblacional (Edwards, 2004); un estudio informa de la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con el enema baritado en población de riesgo alto (Johnson, 2004); un estudio compara la CTC con colonoscopia convencional y con enema baritado (Gluecker, 2004) en población de riesgo alto.

Concluyen que la CTC puede utilizarse para detectar pólipos o cáncer localizados en colon o recto; la CTC puede utilizarse en pacientes asintomáticos con riesgo alto de desarrollar cáncer colorrectal; la principal limitación en la eficacia de la CTC es el riesgo de perder lesiones planas o pequeñas; El contraste intravenoso es útil para pacientes con lesiones endoscópicas detectadas o con alta sospecha de cáncer colorrectal; los pacientes ancianos o frágiles toleran la CTC mejor que el enema baritado; la CTC es útil para evaluar a pacientes con colonoscopia incompleta, para ver el intestino más allá de la obstrucción. La experiencia y el entrenamiento son importantes para evaluar los hallazgos encontrados con la CTC.

Las recomendaciones que realiza este informe se basan en la revisión rápida que realizan, sin evaluar la calidad de los estudios, y en la opinión del grupo de expertos.

En la tabla 10 se resumen los resultados encontrados en los estudios que evalúan la CTC en población de riesgo medio.

Tabla 10. Resultados de los estudios sobre CTC en población de riesgo medio

	Pickhardt (2003)	Edwards (2004)																											
Diseño	Estudio comparativo 2002-2003 USA	Estudio de cribado a nivel poblacional																											
Participantes	1.233 adultos asintomáticos edad media = 58 años 50-79 años en riesgo medio	2.000 adultos asintomáticos 1.452 elegibles 343 participaron (23,6%)																											
Intervención	CTC comparada con colonoscopia convencional																												
Eficacia	<p>Análisis por paciente (pólipos adenomatosos)</p> <p>CTC</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sensibilidad</td> <td>Especificidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>88,7% [82,9-93,1]</td> <td>79,6% [77,0-82,0]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>93,8% [82,8-98,7]</td> <td>96,0% [94,8-97,1]</td> </tr> </table> <p>Colonoscopia convencional</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>92,3% [87,1-95,8]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>87,5% [74,8-95,3]</td> </tr> </table> <p>Análisis por pólipo (pólipos adenomatosos)</p> <p>CTC</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>85,7% [80,2-90,1]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>92,2% [81,1-97,8]</td> </tr> </table> <p>Colonoscopia convencional</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>90,0% [85,1-93,7]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>88,2% [76,1-95,6]</td> </tr> </table>		Sensibilidad	Especificidad	Pólipos ≥ 6 mm	88,7% [82,9-93,1]	79,6% [77,0-82,0]	Pólipos ≥ 10 mm	93,8% [82,8-98,7]	96,0% [94,8-97,1]		Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	92,3% [87,1-95,8]	Pólipos ≥ 10 mm	87,5% [74,8-95,3]		Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	85,7% [80,2-90,1]	Pólipos ≥ 10 mm	92,2% [81,1-97,8]		Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	90,0% [85,1-93,7]	Pólipos ≥ 10 mm	88,2% [76,1-95,6]	<p>Falsos positivos para pólipos adenomatosos = 12% (41/339)</p> <p>Pólipos > 9 mm, detectados por CTC en 100%</p> <p>Pólipos 6-9 mm, detectados por CTC en 70%</p> <p>Pólipos < 6 mm, detectados por CTC en 37%</p>
	Sensibilidad	Especificidad																											
Pólipos ≥ 6 mm	88,7% [82,9-93,1]	79,6% [77,0-82,0]																											
Pólipos ≥ 10 mm	93,8% [82,8-98,7]	96,0% [94,8-97,1]																											
	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	92,3% [87,1-95,8]																												
Pólipos ≥ 10 mm	87,5% [74,8-95,3]																												
	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	85,7% [80,2-90,1]																												
Pólipos ≥ 10 mm	92,2% [81,1-97,8]																												
	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	90,0% [85,1-93,7]																												
Pólipos ≥ 10 mm	88,2% [76,1-95,6]																												
Seguridad	<p>Las complicaciones no fueron importantes después de la CTC</p> <p>El 54% disconfort CTC vs. 38% colonoscopia convencional</p> <p>Una hemorragia con ingreso hospitalario tras polipectomía con colonoscopia convencional</p>	<p>Náuseas por insuflación de gas = 0,9%</p> <p>Dolor abdominal posterior a la CTC que requirió reposo breve = 0,6%</p> <p>Enrojecimiento y sudoración = 0,6%</p>																											

Fuente: Datos obtenidos de la revisión de Ontario 2003: *Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy)* y NICE 2005: *Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy)*.

Discusión sobre la CTC

No se disponen de ECA o de estudios observacionales de calidad, de la CTC utilizada como técnica de cribado del cáncer colorrectal, en población de riesgo medio, que evalúen la validación y los resultados en salud de incidencia o mortalidad por CCR.

Los estudios que evalúan la colonoscopia virtual con tomografía como técnica de cribado se han llevado a cabo fundamentalmente en población de riesgo alto para el cáncer colorrectal o en población sintomática.

La calidad de los estudios en población de riesgo medio para el cáncer colorrectal es baja. La mayoría incluyen población de alto riesgo y no desagregan los datos de sensibilidad y especificidad por grupo de riesgo. El número de sujetos ha sido en general bajo, menos de 50 sujetos en dos estudios (Macari, 2000 y Rex, 1999) y tan sólo un estudio incluye un número elevado de sujetos (Pickhardt, 2003). En todos los estudios únicamente realizan la colonoscopia, gold estándar, en los sujetos con resultados positivos en la CTC, ocasionando un sesgo de verificación.

Los resultados de los estudios en población de alto riesgo no pueden ser extrapolados a población de riesgo medio, en los que la prevalencia de la enfermedad es baja. El aumento de la prevalencia afecta al valor predictivo positivo de la CTC, que aumenta. Una alta sospecha de CCR puede sesgar los resultados debido a que los radiólogos investiguen más en esta población que a los de baja sospecha diagnóstica, incrementando la sensibilidad de la CTC.

La sensibilidad y especificidad de la CTC varía en función del tamaño de la lesión, así los valores más altos de sensibilidad y especificidad se obtienen para pólipos mayores de 1 cm.

El diagnóstico por CTC depende de la adecuada preparación y distensión intestinal, de las técnicas de *scáner* y de la experiencia del radiólogo.

La CTC es una técnica no invasiva, sin embargo, al insuflar el aire, algunos pacientes refieren molestias abdominales.

La exposición a radiaciones ionizantes es una desventaja potencial de la CTC. La dosis de radiación de CTC es mayor con el scanner con múltiples cortes y con la posición dual (supino y prono).

Conclusiones sobre la CTC

La CTC como técnica de cribado para el cáncer colorrectal, está poco evaluada; tampoco ha sido suficientemente evaluada en población de riesgo medio para el cáncer colorrectal.

No se disponen de ECA o de estudios observacionales de calidad, que evalúen la validez del cribado mediante CTC, y los resultados en salud de incidencia o mortalidad por CCR, en población de riesgo medio.

Los estudios que evalúan la CTC como técnica de cribado se han llevado a cabo fundamentalmente en población de riesgo alto para el cáncer o en población sintomática.

El diagnóstico por CTC depende de la adecuada preparación y distensión intestinal, de las técnicas de *scáner* y de la experiencia del radiólogo.

La sensibilidad y especificidad de la CTC varía en función del tamaño de la lesión, así los valores más altos de sensibilidad y especificidad se obtienen para pólipos mayores de 1 cm.

La principal ventaja de la CTC frente a la colonoscopia convencional es que no requiere sedación o anestesia del paciente y no es una técnica invasiva. La exposición a radiaciones ionizantes es una desventaja potencial de la CTC.

Estudios que evalúan varias técnicas de cribado y/o combinan diferentes estrategias

Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado

Se seleccionaron dos ensayos clínicos multicéntricos, desarrollados uno en Italia (Segnan, 2005⁴⁸) y otro en Australia (Grupo MACS, 2006⁴⁹) que evalúan diferentes técnicas de cribado, solas y en combinación: TSOH-I, sigmoidoscopia flexible, TSOH-I más SF (Segnan, 2005) y TSOH-I, colonoscopia virtual, colonoscopia convencional y TSOH-I más SF (Grupo MACS, 2006).

Los resultados que miden son la participación y las tasas de detección del CCR de las diferentes estrategias de cribado.

En la tabla 11 se resumen los resultados de estos dos ensayos.

Tabla 11. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre varias técnicas de cribado

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados	Nivel de evidencia
<p>Ensayo multicéntrico, Italia Segnan (2005)⁴⁸</p>	<p>Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 5 centros geográficos</p>	<p>Comparación de varias técnicas de cribado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TSOH-I por correo 2. TSOH-I por el médico de familia o por el centro de cribado 3. Elección del paciente de TSOH-I o sigmoidoscopia 4. Sigmoidoscopia 5. Sigmoidoscopia + TSOH-I bienal <p>TSOH-I Immudia-HemSp, Fujirebio Inc., Tokio.</p> <p>Sigmoidoscopia colonoscopia 140 cm</p>	<p>Tasa de detección de cáncer Sigmoidoscopia-TSOH-I: OR = 0,99 (IC 95% 2,49-5,14) OR lesiones distales = 2,13 (IC 95% 0,70-6,43)</p> <p>Seguridad sigmoidoscopia: Hemorragia autolimitada 0,1% Reacciones vagales 0,4% 1 parada cardíaca reversible</p> <p>Seguridad colonoscopia Hemorragia 2,7% Reacciones vagales leves 1,5%</p> <p>Participación por grupos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 30,1% 2. 28,1% 3. 27,1% 4. 28,1% 5. 28,1% 	1-
<p>Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)⁴⁹</p>	<p>Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 3 centros geográficos</p>	<p>Comparación de varias técnicas de cribado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TSOH-I 2. TSOH-I + SF 3. Colonoscopia virtual 4. Colonoscopia 5. y 6. elegían el método de cribado <p>TSOH-I Inform, Enterix, Sydney, NSW</p> <p>Colonoscopia virtual Dosis total radiación < 5mSv por persona cribada</p>	<p>Rendimiento diagnóstico (por 100 sujetos cribados) TSOH-I = 0,8% TSOH-I + SF = 0 Colonoscopia virtual = 2,6% Colonoscopia = 7,9%</p> <p>Seguridad: No hemorragia, perforación u otras complicaciones serias</p> <p>Participación: TSOH-I = 27,4% TSOH-I/SF = 13,7% CTC = 16,3% Colonoscopia = 17,8% Elección TSOH-I con kit = 18,6% y sin kit 22,7%</p>	1-

A continuación se describen estos ensayos y en el anexo 11 se resumen las características de estos estudios.

Ensayo multicéntrico en Italia para diferentes estrategias de cribado del cáncer colorrectal

Segnan et al. 2005⁴⁸ comparan las tasas de participación y de detección del cáncer colorrectal, usando TSOH y sigmoidoscopia en sujetos de riesgo medio, con edades comprendidas entre 55-64 años. Este ensayo aleatorio y controlado se llevó a cabo en cinco centros geográficos de Italia, de los cuales cuatro habían participado en el ensayo SCORE. La selección de la población diana varió entre centros. En Turín y Milán, la población incluía a todos los pacientes que fueron aleatorizados a través del cupo de pacientes de sus médicos de familia en el ensayo SCORE pero no estuvieron implicados en el mismo. En Biella y Rimini la población diana fue seleccionada de distritos diferentes a los del SCORE y en Florencia pertenecía al programa regional del cáncer colorrectal. Identificaron a los médicos de familia y les invitaron a colaborar en el estudio. Los médicos de familia enviaban las cartas a sus pacientes invitándoles a participar en el estudio y además proporcionaban el kit de TSOH o el enema. Si no respondían se les enviaba una carta recordatoria y además, a los sujetos aleatorizados al grupo de sigmoidoscopia si no habían respondido se les enviaba otras dos invitaciones a los 12 y 14 meses después de la primera invitación. En total aleatorizaron 26.682 sujetos en cinco grupos: 1) TSOH bienal enviado por correo = 2.266 sujetos; 2) TSOH bienal entregado por el médico de familia o facilitado por el centro de cribado = 5.893; 3) Elección del paciente de TSOH o sigmoidoscopia = 3.579; 4) Sigmoidoscopia = 3.650; 5) Sigmoidoscopia + TSOH bienal a los 2 años después de la sigmoidoscopia negativa = 10.867.

La aleatorización fue realizada a través de un sistema informático por algoritmo de números aleatorios. El ratio de aleatorización fue de 2 sujetos (para el grupo 1), 5 sujetos (para el grupo 2), 3 sujetos (para el grupo 3), 3 sujetos (para el grupo 4) y 9 sujetos (para el grupo 5). Los criterios para el ratio de aleatorización se basaron en función de las tasas esperadas de detección de adenomas avanzados y cáncer, y en función de la magnitud de las diferentes tasas de participación para cada uno de los grupos.

A los sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia, se les daba un cuestionario autoadministrado inmediatamente después de la sigmoidoscopia, para valorar el dolor que habían presentado con la prueba.

Las tasas de participación de los 5 grupos fueron muy similares y no hubo diferencias estadísticas significativas, variaron entre 27,1% (grupo 3) y 30,1% (grupo 1) (véase anexo 11).

La prevalencia de neoplasia avanzada (cáncer o adenoma avanzado) fue más alta entre los sujetos con edades comprendidas entre 60-64 años que entre los sujetos de edades comprendidas entre 55-59 años (OR = 3,41, IC 95% 1,5-7,7).

Las tasas de detección de adenoma avanzado fueron 3,5 veces más altas en los grupos que utilizaron la sigmoidoscopia que en los que utilizaron los TSOHI (OR ajustado por edad, género y centro de cribado = 3,58 [IC 95% 2,49-5,14]). Definieron como adenoma avanzado aquellos adenomas de tamaño \geq a 10 mm, o con componente veloso $>$ 20% o displasia grave.

Las tasas de detección de cáncer colorrectal fueron muy similares entre sigmoidoscopia y TSOH-I (OR ajustado = 0,99 [IC 95% 2,49-5,14]); si bien cuando se consideran únicamente las lesiones distales, la tasa de detección de cáncer colorrectal fue el doble para sigmoiscopia que para el TSOH-I aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR ajustado = 2,13 [IC 95% 0,70-6,43]).

Las complicaciones fueron en general escasas y leves. De las 4.466 personas que se sometieron a la sigmoidoscopia, una persona sufrió parada cardíaca durante la realización de la misma pero fue reversible y cursó alta hospitalaria a las 24 horas; 5 (0,1%) presentaron hemorragia autolimitada con la polipectomía; 16 (0,4%) presentaron reacciones vagues. De las 332 personas que se realizaron la colonoscopia, una sufrió hemorragia severa que requirió ingreso hospitalario, a los 3 días de la colonoscopia; 8 (2,4%) presentaron hemorragia autolimitada con la polipectomía; 5 (1,5%) presentaron reacciones vagues.

El cuestionario autoadministrado fue contestado en el 95,6% de los sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia. El 62,3% informó que habían experimentado un dolor medio con la sigmoidoscopia, el 25,4% contestó que el dolor era menor al que ellos esperaban y únicamente el 1,2% describió el dolor como mayor al esperado.

Ensayo multicéntrico en Australia para diferentes estrategias de cribado del cáncer colorrectal⁴⁹

El **Grupo MACS⁴⁹** (The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening Group) diseña un ensayo clínico aleatorio multicéntrico cuyo objetivo es analizar si la elección de diferentes test de cribado por parte de los sujetos, aumenta la participación en el cribado y evaluar a su vez el rendimiento diagnóstico y seguridad de cada uno de los test, en tres ciudades metropolitanas de Australia. A través de una lista de votantes registrados en áreas socioeconómicas diferentes de Perth, Adelaida y Melbourne obtenida de la Commonwealth Electoral Office, se seleccionó a la población del estudio. La población de estudio se restringió a personas asintomáticas para el CCR con edades com-

prendidas entre dos grupos: 50-54 años y 65-69 años. La muestra se estratificó por género, edad y estatus socioeconómico, medido por el índice socioeconómico para áreas (SEIFA). Se aleatorizaron 1.679 sujetos a través de números aleatorios a 6 grupos: 1) TSOH-I; 2) TSOH-I y SF; 3) Colonoscopia virtual; 4) Colonoscopia; 5) y 6) elegían el método de cribado. En los grupos TSOH-I (grupo 1) y TSOH-I + SF (grupo 2), el kit de TSOH-I se enviaba por correo con la carta de invitación. Los grupos 5 y 6 que elegían el test de cribado, a uno se le envió el kit de TSOH-I por correo con la carta de invitación y al otro no. A los grupos de “elección del test sin kit”, colonoscopia y colonoscopia virtual, se contactó telefónicamente antes de iniciar el cribado y se les administró un cuestionario estructurado para determinar la elegibilidad para el cribado. A los grupos a los que se enviaba el kit TSOH-I por correo, el coordinador del programa de cribado contactaba con ellos cuando devolvían el kit para evaluar su elegibilidad para el cribado.

A los no respondedores a la invitación inicial, se les enviaba una segunda carta después de un mes. Si no respondían se les clasificaba entonces como no participantes.

Para medir la aceptabilidad y seguridad del cribado para SF, CCT y colonoscopia, daban un cuestionario antes de disponer de los resultados preliminares. El cuestionario evaluaba cinco variables: percepción del dolor, tolerancia, satisfacción, vergüenza y preparación para repetir el test a través de una escala analógica visual de 100 puntos. El seguimiento de los TSOH-I fue medido únicamente por dos variables (vergüenza y preparación para repetir el test).

De los 1.333 sujetos elegidos para el estudio, la tasa de participación fue del 20,9% (IC 95% 18,7-23,1%); el 68% respondieron a la primera invitación y el 32% a la segunda invitación del cribado. La participación fue diferente entre centros y más baja en la clase socioeconómica media. La participación fue más alta en el cribado con TSOH-I, 27,4% y más baja para el grupo TSOH-I/sigmoidoscopia, 13,7%. El ofrecer la elección del test de cribado no aumentó la participación, ni tampoco el disponer en casa el kit TSOH-I (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas). No hubo diferencias en la participación por grupos de edades ni por género.

El rendimiento diagnóstico para adenoma avanzado fue más alto para el grupo colonoscopia que para el grupo TSOH-I (79% vs. 0,8%).

No hubo complicaciones serias y la mayoría de los participantes consideraron los procedimientos del cribado menos desagradables que lo esperado.

Discusión sobre la utilización de varias técnicas de cribado

Los dos ensayos que evalúan diferentes estrategias de cribado en el cáncer colorrectal que han sido incluidos en la revisión, presentan un nivel de evi-

dencia de 1-. Ambos ensayos son aleatorizados y el de Italia describe el método de aleatorización, pero presentan algunas limitaciones metodológicas: no refieren ocultamiento en la asignación ni enmascaramiento; para controlar los posibles sesgos, no realizan análisis por intención de cribar ni análisis de subgrupos, aunque el ensayo de MSAC estratifica la muestra por género, grupos de edad (50-54 años y 65-69 años) y nivel socioeconómico. No hay declaración de conflictos de interés en el ensayo múlticéntrico de Italia. Este ensayo se inició posteriormente al ensayo SCORE y participan muchos de los centros geográficos involucrados en el SCORE, si bien los autores del ensayo excluyeron a la población elegida del ensayo SCORE. Además la mayoría de los autores están implicados en el ensayo SCORE, no pudiendo descartarse la ausencia de conflictos de interés.

Los participantes proceden de diferente población, consultas de Atención Primaria (Segnan, 2005) y del registro de la Oficina Electoral (MASAC, 2006). Los participantes en ambos ensayos eran hombres y mujeres con intervalos de edad parecidos (edades comprendidas entre 55-64 años y 50-69 años). Los criterios de elegibilidad están claramente definidos; si bien en el ensayo italiano no registraron si los participantes eran o no sintomáticos para el cáncer colorrectal, por tanto desconocemos si hay homogeneidad en las características de los participantes al inicio del estudio, y en consecuencia la probabilidad de que el CCR fuese detectado mediante cribado ser diferente.

Los dos ensayos describen las intervenciones que realizan pero no definen el cribado positivo para cada una de las intervenciones. Utilizan diferentes TSOH-I. La prueba diagnóstica que realizan es la colonoscopia convencional.

Los resultados medidos en ambos ensayos es la participación y detección de pólipos y adenomas en las diferentes estrategias de cribado. En cuanto a la participación, en el ensayo italiano las tasas de participación de los diferentes grupos fue baja y muy similares entre sí, en torno al 28%, en el ensayo de MSAC disminuyeron por debajo del 20% excepto para la estrategia con TSOH-I. El rendimiento diagnóstico para adenoma avanzado fue muy similar para las diferentes estrategias de cribado en el ensayo italiano en cambio en el ensayo de MSAC el mayor rendimiento se obtuvo con la colonoscopia convencional.

Conclusiones sobre la utilización de varias técnicas de cribado

La participación según estos ensayos es baja independientemente de la técnica de cribado utilizada en el CCR, y no aumenta al elegir la prueba los participantes. El rendimiento diagnóstico para adenoma es muy similar entre TSOH y sigmoidoscopia.

La evaluación del impacto de varias estrategias de cribado debería tener en cuenta sus costes, el número de técnicas requeridas para alcanzar el mismo rendimiento diagnóstico de neoplasia avanzada. Además es importante tener en cuenta a la hora de la implementación, las preferencias de los pacientes y que haya una buena comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud para informar de los beneficios y riesgos del cribado de cáncer colorrectal.

Estudios secundarios que evalúan varias técnicas de cribado

A través de la búsqueda bibliográfica se encontraron siete informes de evaluación para diferentes estrategias de cribado. Se seleccionaron solamente dos, los más actuales y los de mayor calidad metodológica.

A continuación se describen estos informes:

1. El informe realizado en el 2005 por la agencia neozelandesa, New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)³⁶ incluye estudios que evalúan la eficacia de tres métodos de cribado, publicados a partir del año 1997: el TSOH con guayaco, el TSOH inmunológico y la sigmoidoscopia flexible, aislados y/o combinados entre sí y cuyo grupo de comparación es un método de cribado o la no realización del mismo. La población objeto del estudio es población asintomática de riesgo medio. La metodología de la revisión sistemática que realizan es rigurosa y de calidad; pero una de sus limitaciones es que la búsqueda se limita a estudios en lengua inglesa.

Efectividad del cribado con TSOH versus no cribado

El informe recoge cuatro grandes ensayos clínicos aleatorios para evaluar la efectividad del cribado con TSOH versus no cribado. Estos ensayos se llevaron a cabo en EEUU (Minnesota 1997), en China (Jiashan 2003) y dos en Europa (Funen 2002, Dinamarca y Nottingham 1999, Gran Bretaña). En tres ensayos el test utilizado fue el Hemocult, y en la mayoría las muestras del test fueron no rehidratadas y en uno, el test fue inmunológico (Jiashan, 2003). La positividad del test bajó en los no rehidratados con respecto a los rehidratados, (0,8%-3,8%) y 9,8% respectivamente. En el inmunológico el porcentaje de positividad fue del 4,2%. La sensibilidad oscila entre el 48% y el 80%, aumentando hasta el 92,2% con la rehidratación de las tiras del test, si bien la especificidad disminuye en estos últimos al 90,4%. La sensibilidad, y especificidad para el test inmunológico no se describen en el estudio Jiashan. En los seguimientos entre 13 y 18 años de los individuos sometidos al

test anual con guayaco, se observó un descenso de la mortalidad entre un 15% y un 33% respecto a las personas sin cribado. La participación osciló entre el 36% y el 78%.

El informe concluye con respecto a la efectividad del cribado con TSOH versus no cribado, que hay alta calidad de la evidencia sobre el TSOH con guayaco, Hemocult, en cuanto a la reducción de la mortalidad del CCR cuando es ofertado por vez primera; si bien cuando el cribado es ofrecido de forma continua la mortalidad disminuye discretamente. La evidencia disponible en cuanto a la eficacia del TSOH inmunológico en reducir la mortalidad es menos robusta.

Efectividad del cribado con TSOH-I versus TSOH-Q

El Informe identifica siete estudios primarios que comparan los test inmunológicos frente a los test con guayaco. Solamente un estudio era un ensayo clínico aleatorio (Cole et al., 2003), tres eran estudios transversales realizados en Israel y Taiwán, uno era un estudio caso-control (Saito et al., 2000), uno era un estudio de cohortes retrospectivo (Zappa et al., 2001) y uno un ensayo clínico no aleatorio (Ko et al., 2003).

Referente a la superioridad del cribado del TSOH inmunológico sobre el TSOH con guayaco, las conclusiones son limitadas por la baja calidad de los estudios o por defectos en el diseño de los mismos. La evidencia sugiere que el HemeSelect es la prueba inmunológica que comparada con el TSOH del guayaco es la más válida, pero en cuanto a aceptabilidad, parece que el test inmunológico Insure puede ser más aceptado.

Efectividad de la sigmoidoscopia flexible comparada con no realización de cribado

Las conclusiones del informe se basan en un ensayo pseudoaleatorizado, el Telemark Polyp Study, que investiga el impacto de la sigmoidoscopia flexible sobre la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

Los autores del informe refieren que debido a las limitaciones metodológicas del Telemark Polyp Study no se puede demostrar el efecto de la sigmoidoscopia flexible sobre la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

Efectividad de la sigmoidoscopia flexible combinada con TSOH comparada con TSOH, sigmoidoscopia flexible o no realización de cribado

El informe identifica dos ECA que combinan TSOH-Q con sigmoidoscopia y comparan con TSOH-Q único (Funen-2trial: Rasmussen, 1999, Dinamarca y Funen-3trial: Rasmussen, 2003) y un ECA en marcha (NORCCAP⁵¹ trial, Norweín Colorectal Cancer Prevention study) que compara la combinación del TSOH con sigmoidoscopia con sigmoidoscopia única.

Los autores del informe refieren que la evidencia actual es insuficiente para demostrar que el TSOH y el SF combinado como estrategia de cribado de primera línea en poblaciones de riesgo medio, consigue una mayor reducción en incidencia y mortalidad del CCR comparado con cualquier modalidad aislada.

2. El informe de Avalia-t² (Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia) 2002 evalúa la eficacia de tres técnicas de cribado: TSOH, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia y también la combinación de varias técnicas de cribado, en población general. La metodología de la revisión sistemática que realizan es rigurosa.

En cuanto a la efectividad del cribado con TSOH versus no cribado, identifican cuatro ensayos clínicos, algunos incluidos en la revisión de Nueva Zelanda: Minesota, USA (Mandel, 1993), Götemberg, Suecia (Kewenter, 1994), Nottinham, Gran Bretaña (Hardcastle, 1996) y Funen (Jorgensen, 2002).

En cuanto a la efectividad del cribado con sigmoidoscopia versus no cribado, incluyen además del Telemark Polyp Study, el Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study (Selby, 1988).

En cuanto a la combinación de varias técnicas de cribado, incluyen estudios publicados anteriormente al año 2000, no recogidos en el informe de Nueva Zelanda: (Winawer, 1993; Elwood, 1995; Berry, 1997; Verne, 1998; Rasmussen, 1999).

El informe concluye que la prueba de cribado que debería ser utilizada como test primario para el cáncer colorrectal sería el de sangre oculta en heces con guayaco, debido a que hasta la fecha, es la única prueba que a través de ensayos clínicos ha reducido la mortalidad para el cáncer en dicha localización y presenta un buen cociente riesgo/beneficio y coste efectividad.

Conclusiones

El CCR es un importante problema de salud pública por su elevada tasa de incidencia y mortalidad en los países desarrollados. La edad constituye uno de los factores de riesgo principales de CCR. En personas mayores de 50 años, cada década duplica la incidencia de CCR.

La reducción de la mortalidad por CCR depende de la detección y tratamiento del cáncer en sus etapas iniciales. Cuando se detecta un CCR sintomático, el tumor suele encontrarse en una etapa avanzada y con pocas alternativas terapéuticas curativas.

La detección precoz por tanto es fundamental y se hace necesario programas de prevención secundaria cuyo objetivo es detectar a los individuos asintomáticos con mayor probabilidad de padecer CCR.

El cribado poblacional de CCR en personas de riesgo medio, asintomáticas y mayores de 50 años, es recomendado por diferentes sociedades y organismos internacionales y nacionales, que recomiendan diferentes técnicas, aisladas o combinadas: test de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, enema baritado y colonoscopia.

Eficacia/Efectividad

Actualmente hay evidencia que demuestra la efectividad del TSOH con guayaco en reducir la mortalidad del CCR, en población de riesgo medio. La evidencia disponible en cuanto a la eficacia de los TSOH inmunológicos en reducir la mortalidad es menos robusta, las conclusiones son limitadas por la baja calidad de los estudios o por defectos en el diseño de los mismos.

Los estudios publicados sobre los TSOH inmunológicos han sido realizados en su mayoría con test inmunológicos no comercializados en la actualidad; además presentan heterogeneidad en cuanto a metodología y sensibilidad para la detección de la hemoglobina, lo que impide homogeneizar resultados.

Los estudios primarios comparativos sobre los TSOH presentan limitaciones metodológicas que impiden concluir qué test de sangre oculta en heces, TSOH con guayaco o inmunológicos, tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección del CCR en población de riesgo medio.

Varios ensayos clínicos sobre el cribado con sigmoidoscopia flexible en población de riesgo medio, están en marcha: (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial, Italian SCORE Trial y USA Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial [PLCO]) y podrán proporcionar datos sobre la reducción de la incidencia y mortalidad del CCR, en uno o varios años.

La combinación de varias técnicas de cribado, TSOH y sigmoidoscopia flexible, como estrategia de cribado de primera línea en poblaciones de riesgo medio, no ha demostrado conseguir una mayor reducción en incidencia y mortalidad del CCR, comparado con cualquier modalidad aislada. Un ensayo clínico noruego que se está actualmente realizando (NORCCAP⁵¹), aportará a finales del 2007 datos sobre incidencia y mortalidad del CCR y proporcionará nueva evidencia de la eficacia clínica del cribado combinado.

La colonoscopia aislada no ha sido utilizada de forma generalizada, en personas asintomáticas como técnica inicial de cribado. Los estudios que evalúan su eficacia en población de riesgo medio son escasos y de baja calidad. Además, una limitación de muchos de los estudios que evalúan la colonoscopia es que ella misma es utilizada como patrón de oro.

La colonoscopia ha sido empleada generalmente como segunda técnica de cribado y como procedimiento diagnóstico y terapéutico, en población de riesgo medio para el CCR. La colonoscopia permite identificar y extirpar en la misma intervención las lesiones premalignas y los cánceres. Es más efectiva que la sigmoidoscopia para detectar pólipos a lo largo del colon entero. Es una técnica más invasiva que la sigmoidoscopia y el riesgo de complicaciones es mayor, lo que debe ser tenido en cuenta al aplicarla como prueba de diagnóstico precoz en población de cribado de riesgo medio.

La eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual, con tomografía, como alternativa en un programa de cribado en población de riesgo medio, debe ser evaluada mediante estudios con diseño adecuado y de buena calidad metodológica. No existe evidencia suficiente sobre su eficacia frente a otras pruebas de cribado.

Seguridad

Los TSOH no son pruebas invasivas y por tanto no tienen por qué causar efectos adversos por sí mismos; sin embargo el uso de los TSOH incrementa el número de colonoscopias, sigmoidoscopias y enemas baritados realizados en la población cribada y estas pruebas si se pueden asociar a efectos adversos importantes.

La sigmoidoscopia y colonoscopia son técnicas invasivas aunque las complicaciones que han referido los ensayos clínicos que las han evaluado, han sido escasas pero graves, perforaciones o hemorragias digestivas bajas.

La colonoscopia virtual con tomografía es una técnica mínimamente invasiva que presenta bajas complicaciones con respecto a la colonoscopia convencional, algunos pacientes refieren molestias abdominales. Una desventaja potencial es la exposición a radiaciones ionizantes. El riesgo de irra-

diación se ha informado en algunos estudios como igual o menor al recibido para enema baritado.

Aceptabilidad y conformidad

La participación es un componente esencial en los programas de cribado. La no participación tiene un impacto negativo sobre la efectividad y los costes del programa de cribado.

Los test inmunológicos tienen la ventaja frente al TSOH con guayaco, de que no requieren restricción de dieta ni medicamentos por lo que la aceptabilidad podría ser mayor.

Abreviaturas

CCR: Cáncer colorrectal
CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS 9ª Revisión
CTC: Colonografía por tomografía computarizada
CV: Colonoscopia virtual
EBDC: Enema baritado de doble contraste
ECA: Ensayo clínico aleatorizado
Hb: Hemoglobina
HOII test: Test Hemocult II
NNC: Número de sujetos necesarios para cribar
NHS: Sistema Nacional de Salud
NORCCAP: Norweian Colorectal Cancer Prevention trial
OR: Odds ratio
PLCO: Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian
RFP: Ratio falsos positivos
RSN: Ratio de sensibilidad
RR: Riesgo relativo
SEIFA: Índice socioeconómico para áreas
SCORE trial: “Once-only” sigmoidoscopy screening colorectal cancer
SF: Sigmoidoscopia flexible
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TSOH: Test de sangre oculta en heces
TSOH-Q: Test de sangre oculta en heces químico
TSOH-I: Test de sangre oculta en heces inmunológico
UKFSSTI: UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsquedas bibliográficas

Medline 2002-2006	
1	(hemocult or faecal occult blood or rehydrated hemocult or unhydrated hemocult).mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
2	colonoscopy
3	sigmoidoscopy
4	*Colonography, Computed Tomographic/ or virtual colonoscopy
5	*Mass Screening/
6	exp Colorectal Neoplasms/
7	1 or 2
8	3 or 4
9	5 and 7
10	5 and 8
11	"sensitivity and specificity"/ or "predictive value of tests"/ or roc curve/
12	mortality/ or survival rate/
13	exp Patient Compliance/
14	(preventive or prevention).mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
15	exp Incidence/
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15
17	limit 9 to (humans and "middle aged (45 plus years)" and yr = "2002 - 2006")
18	6 and 17
19	limit 10 to (humans and "middle aged (45 plus years)"
20	6 and 19

EMBASE 2002 - 2006

1	exp colon cancer/ or colorectal cancer/ or colon polyp
2	mass screening/
3	1 and 2
4	limit 3 to yr = "2002 - 2006"
5	limit to human
6	occult blood
7	Colonoscopy/ or rectoscopy
8	sigmoidoscopy
9	computed tomographic colonography/ or virtual colonoscopy
10	6 or 7
11	8 or 9
12	3 and 5
13	10 and 4
14	13 and 1
15	11 and 1
16	13 and 14 and 15

CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature 2002 - 2006

1	Occult Blood/
2	colonoscopy
3	sigmoidoscopy
4	Colonography, Computed Tomographic/ or virtual colonoscopy
5	exp Cancer Screening/
6	exp Colorectal Neoplasms/
7	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
8	exp survival/ or survival rate
9	patient compliance/ or patient participation/ or refusal to participate/
10	morbidity/ or incidence/ or mortality/
11	1 or 2
12	3 or 4
13	11 and 12
14	limit 13 to yr = "2002 - 2006"
15	5 and 6
16	7 or 8 or 9 or 10
17	16 and 15 and 14

Database: CANCERLIT 2002-2006	
1	Occult Blood/
2	colonoscopy
3	sigmoidoscopy
4	Colonography, Computed Tomographic/ or virtual colonoscopy
5	exp Cancer Screening/
6	exp Colorectal Neoplasms/
7	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
8	exp survival/ or survival rate
9	patient compliance/ or patient participation/ or refusal to participate/
10	morbidity/ or incidence/ or mortality/
11	1 or 2
12	3 or 4
13	11 and 12
14	limit 13 to yr = "2002 - 2006"
15	5 and 6
16	7 or 8 or 9 or 10
17	16 and 15 and 14

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials / EBM Reviews Full Text - Cochrane DSR, ACP Journal Club, and DARE<4th Quarter 2006>	
1	screening and cancer and colorectal).mp. [mp = title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]
2	limit 2 to yr = "2002 - 2006"

Anexo 2. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN

1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contrroles. Estudios de cohortes o casos-contrroles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes y casos-contrroles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes y casos-contrroles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)
4	Opinión de expertos

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network²⁷. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication n° 50, 2001.

Anexo 3. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

	Sí	No sé	No
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			
2. ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?			
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?			
4. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?			
5. ¿Es reproducible la evaluación realizada para la inclusión y exclusión de estudios en la revisión?			
6. ¿Existe suficiente homogeneidad entre los estudios como para sintetizarlos en una revisión?			
7. ¿Cuál es el resultado final de la revisión?			
8. ¿Cuán precisos son los resultados?			
9. ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes?			
10. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes para tomar la decisión?			
11. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			
Fuente: Basado en el checklist Oxman AD, Guyatt GH et al ²⁸ , User's Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371			

Anexo 4. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales

CRITERIO	SÍ	NO	NO CLARO
1. ¿El ensayo clínico es aleatorio?			
2. ¿El diseño del estudio fue prospectivo en los observacionales?			
3. ¿El período del reclutamiento fue indicado claramente?			
4. ¿Eran los participantes una muestra representativa seleccionada de una población relevante?			
5. ¿Se describen claramente los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes?			
6. ¿Los participantes se incorporaban al estudio en un punto similar de su progresión de la enfermedad? Homogeneidad en las características iniciales de la población de estudio			
7. ¿Todos los factores-pronósticos importantes fueron identificados?			
8. ¿Los resultados fueron valorados de forma cegada?			
9. ¿El estudio fue emprendido por alguien experimentado en la ejecución del procedimiento?			
10. ¿Las medidas de resultados utilizadas fueron objetivas (validas y fiables)?			
11. ¿Todos los resultados importantes eran considerados?			
12. ¿El seguimiento es adecuado para detectar efectos importantes sobre resultados de interés?			
13. ¿La información fue proporcionada en los no-respondedores?			
14. ¿Los resultados principales fueron descritos claramente? (para permitir la reproducción)			
Fuente: Basado en el checklist de Downs SH, Black N ²⁹ . The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention.			

Anexo 5. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas

CRITERIO	SÍ	NO	NO CLARO
1. ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?			
2. ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?			
3. ¿Existe una adecuada descripción de la intervención?			
4. ¿Hubo enmascaramiento en la evaluación de los resultados?			
5. ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba a evaluar?			

Fuente: Basado en el checklist de Richardson WS³⁰. Wilson MC. Guyatt GH. Cook DJ. Nishikawa J. User's guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. JAMA 1999; 281 (13): 1214-9

Anexo 6. Informes en proyecto/Informes excluidos/Estudios primarios excluidos

Informes en proyecto	
Título	Fuente
CT colonography, colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients	The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA)
Fecal occult blood test benchmarks for colorectal cancer - systematic review	Technology Assessment Unit, Office of Patient Care Services, US Department of Veterans Affairs (VATAP)
Predictive genetic testing for colorectal cancer - non-systematic review	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS)
Systematic review of faecal occult blood tests used in population screening for colorectal cancer - systematic review	Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Informes excluidos			
Año	Título	Fuente	Motivo exclusión
2006	Non-physicians performing screening flexible sigmoidoscopy: clinical efficacy and cost-effectiveness	Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	La sigmoidoscopia no la realizan los médicos
2005	Effectiveness of colorectal cancer screening in asymptomatic patients of colorectal cancer. Genetics tests < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32006000533 >	Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Agencia Lain Entralgo (UETS)	Población, pacientes de riesgo alto
2005	Genetic testing for susceptibility to hereditary nonpolyposis colorectal cancer	Lansdale, PA: HAYES, Inc.	Población, pacientes de riesgo alto
2004	Bibliography: Screening colonoscopy by mid-level practitioners < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32005000278 >	Boston: Technology Assessment Unit, Office of Patient Care Services, US Department of Veterans Affairs (VATAP)	La sigmoidoscopia no la realizan los médicos
2003	Colorectal cancer screening: Integrating coloscopy/ sigmoidoscopy into the Austrian preventive medical check up - unsystematic review < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32005000667 >	Vienna: HTA Unit of the Institute of Technology Assessment (ITA)	Informe en alemán
2002	Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32003000552 >	Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICS)	Población, pacientes de riesgo alto

Informes excluidos			
Año	Título	Fuente	Motivo exclusión
2002	Microsatellite instability testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32006000547 >	Plymouth Meeting, PA: ECRI	Población, pacientes de riesgo alto
2002	Tumour markers in certain cancer locations < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32003000144 >	Vitoria-Gasteiz: Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department of the Basque Government (OSTEBA)	Marcadores genéticos
2001	Colorectal cancer - diagnosis and screening < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32002000040 >	Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA) (formerly DIHTA)	Informe en danés
2001	Computed tomographic colongraphy for detection of colorectal polyps and neoplasms < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32003000541 >	Institute for Clinical Systems Improvement Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	No cribado poblacional
2001	Screening for colorectal cancer < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32002000083 >	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	Informe en noruego
2001	Screening for colorectal cancer < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32002000083 >	Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	Informe en alemán
2000	Colorectal cancer screening in Finland: conditions and effects < http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID = 32000000911 >	Helsinki: Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA)	Informe en finlandés

Estudios excluidos que evalúan los TSOH		
Estudio	Título	Motivo exclusión
Shirong 2006	New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool simple testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients	Población con CCR. Sólo 46 sujetos asintomáticos con rango de edad 18-68 años
Steinmetz 2006	Colorectal cancer screening in Health Examination Centers	No grupo comparación
Hoepffner 2006	Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study	Datos no desagregados por riesgo alto o bajo para el CCR
Levi 2006	A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test	Población sintomática y asintomática de riesgo alto para CCR
Smith 2006	Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia	Incluyen Población riesgo alto

Estudios excluidos que evalúan los TSOH		
Estudio	Título	Motivo exclusión
Morikawa 2005	A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population	Estudio descriptivo retrospectivo
Colorectal Cancer Cooperating Group 2005	Comparative análisis of patient with clinically diagnosed colorectal cancer and those detected by mass screening	Población incluida < 50 años y no separan los resultados por grupo de edad
Suceveanu 2005	The feasibility of FOBT tests in colorectal cancer screening in Dobrogea	Descriptivo.No grupo comparación
Woo 2005	A prospective study of a new immunochemical fecal occult blood test in Korean patients referred for colonoscopy	Población < 50 años y de riesgo alto para CCR. Resultados no desagregados
Cotterchio 2005	Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry	Incluyen Población riesgo alto
Hughes 2004	Guaic versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community	Población no bien definida en cuanto riesgo de CCR
Lebel 2003	Colorectal cancer in the south of Israel; comparison of the clinical characteristics and survival between two periods, 1981-2 and 1986-7	Población sintomática y resultados no desagregados por riesgo alto o bajo para el CCR
Wong 2003	A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese	Población sintomática

Estudios excluidos que evalúan la colonoscopia virtual		
Estudio	Título	Motivo exclusión
Iannaccone 2003	Detection of colorectal lesions: lower-dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy	Datos no desagregados por riesgo alto o bajo para el CCR
Johnson 2003	Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps	Población alto riesgo
Sosna 2003	CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis	Meta-análisis estimación del efecto global agregado para población de riesgo alto y medio para CCR
Cotton 2004	Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia.	Población no cribado
Macari 2004	Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography	No grupo comparación

Estudios excluidos que evalúan la colonoscopia virtual

Estudio	Título	Motivo exclusión
Rockey 2005	Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison	Datos no desagregados por riesgo alto o bajo para el CCR
Mulhall 2005	Meta-analysis: computed tomographic colonography	Meta-análisis estimación del efecto global agregado para población de riesgo alto y medio para CCR
Halligan 2005	CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting	Meta-análisis estimación del efecto global agregado para población de riesgo alto y medio para CCR
Duff 2006	Computed tomographic colonography (CTC) performance: one-year clinical follow-up	Población riesgo alto/sintomática
Hayden 2006	Prospective Comparison of patient experience with colon imaging tests	Población riesgo alto

Estudios excluidos que evalúan la colonoscopia

Estudio	Título	Motivo exclusión
Mehran 2003	Screening colonoscopy in the asymptomatic 50 to 59 year old population	Estudio descriptivo retrospectivo
Betés 2003	Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people	No grupo de comparación
Corbett 2004	Colonoscopy screening for colorectal cancer: the outcomes of two recruitment methods	Sólo analizan la participación
Cotterill 2005	Colorectal cancer detection in a rural community. Development of a colonoscopy screening program	Datos no desagregados por riesgo alto o bajo para el CCR
Otto 2005	Risk of proximal colorectal neoplasia among asymptomatic patients with distal hyperplastic polyps	Estudio transversal. Medición del riesgo de neoplasia proximal en pacientes asintomáticos con pólipos hiperplásicos distales

Anexo 7. Estudios primarios que evalúan los TSO

	Estudio Guittet et al 2006³⁴, Calvados (Francia)	Estudio Launoy et al 2005³², Contentin (Francia)
Diseño	Estudio observacional, prospectivo	Estudio observacional, prospectivo
Período de reclutamiento	2004-2005	2001-2002
Años de seguimiento	No facilitado	12 meses-24 meses
Población	Población del programa de cribado de la región de Calvados, 11.333 sujetos con edades entre 50-74 años	Población del programa de cribado de la región de Contentin, Normandía, con riesgo medio para CCR
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios de inclusión: hombres y mujeres con riesgo medio para CCR Criterios exclusión: sujetos con uno de los test no realizados o resultados no concluyentes Colonoscopia incompleta (no visualización del ciego) y no lesiones polipoides por enema baritado	Criterios de inclusión: hombres y mujeres con edades comprendidas entre 50-74 años Criterios exclusión: No definidos
Participantes	10.673 sujetos con ambos test realizados	7.421 sujetos
Intervención	TSOH Inmunológico Inmudia/RPHA Guayaco Hemoccult II No restricción de dieta 2 muestras de heces de 3 deposiciones consecutivas	TSOH Inmunológico Magstream 1.000 (Fujirebio) Aglutinación inmunológica indirecta; aglutinación de partículas magnéticas 2 muestras de heces obtenidas en casa en 2 días diferentes
Grupo comparación	Mismo sujeto	Mismo sujeto

	Estudio Guittet et al 2006³⁴, Calvados (Francia)	Estudio Launoy et al 2005³², Contenin (Francia)																																																																																		
Definición de cribado positivo	Cribado positivo: al menos uno de los 2 test daba positivo Definición de positivo para TSOH-I: en una de las 2 muestras de heces contenía hemoglobina ≥ 20 ng/ml (0,1-0,2 mg Hb/gr heces) Definición de positivo para TSOH-G: alguno de los óvalos daba positivo	El cribado positivo: alguno de los 2 test contenía al menos 20 ng/ml Hb																																																																																		
% test positivos	TSOHI 20 ng/ml 6,9% 50 ng/ml 3,3% 75 ng/ml 2,4% TSOH-G 2,4%	TSOHI > 20 ng/ml 5,8% > 50 ng/ml 3,1% > 75 ng/ml 2,0%																																																																																		
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia	Colonoscopia																																																																																		
Estadios del CCR	No facilitado	No facilitado																																																																																		
Incidencia / Prevalencia	Prevalencia Resultados de la colonoscopia (n = 644) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TSOH-G</th> <th>20 ng/ml</th> <th>50 ng/ml</th> <th>75 ng/ml</th> <th>TSOH-G o TSOH-I</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No neoplasia</td> <td>108</td> <td>167</td> <td>28</td> <td>72</td> <td>350</td> </tr> <tr> <td>Adenoma < 1 cm</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neoplasia Avanzada</td> <td>30</td> <td>67</td> <td>15</td> <td>21</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>Adenoma ≥ 1 cm o alto grado displasia</td> <td>53</td> <td>50</td> <td>20</td> <td>90</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td>Cáncer invasivo</td> <td>39</td> <td>48</td> <td>17</td> <td>74</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td></td> <td>14</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>16</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>		TSOH-G	20 ng/ml	50 ng/ml	75 ng/ml	TSOH-G o TSOH-I	No neoplasia	108	167	28	72	350	Adenoma < 1 cm						Neoplasia Avanzada	30	67	15	21	124	Adenoma ≥ 1 cm o alto grado displasia	53	50	20	90	170	Cáncer invasivo	39	48	17	74	149		14	2	3	16	21	Incidencia CCR 22 (6%) test positivo 4 (0,05%) test negativo Prevalencia Resultados de la colonoscopia de acuerdo al contenido de Hb (n = 366) Contenido Hb Total <table border="1"> <thead> <tr> <th>(ng/ml)</th> <th>Cáncer n(%)</th> <th>Adenoma grande*</th> <th>Adenoma pequeño</th> <th>Ni cáncer adenoma ni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20-29</td> <td>1 (1,4)</td> <td>11 (15,3)</td> <td>21 (29,2)</td> <td>39 (54,1)</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>2 (3,9)</td> <td>8 (15,7)</td> <td>13 (25,5)</td> <td>28 (54,9)</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>2 (3,7)</td> <td>7 (13,0)</td> <td>13 (24,1)</td> <td>32 (59,2)</td> </tr> <tr> <td>50-74</td> <td>1 (1,5)</td> <td>25 (38,5)</td> <td>14 (21,5)</td> <td>25 (38,5)</td> </tr> <tr> <td>75-99</td> <td>12 (11,9)</td> <td>40 (39,6)</td> <td>17 (16,8)</td> <td>32 (31,7)</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>4 (17,4)</td> <td>11 (47,8)</td> <td>1 (4,3)</td> <td>7 (30,5)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>22 (6,0)</td> <td>102 (27,9)</td> <td>79 (21,6)</td> <td>163 (44,5)</td> </tr> </tbody> </table> *Adenoma grande ≥ 1 cm	(ng/ml)	Cáncer n(%)	Adenoma grande*	Adenoma pequeño	Ni cáncer adenoma ni	20-29	1 (1,4)	11 (15,3)	21 (29,2)	39 (54,1)	30-39	2 (3,9)	8 (15,7)	13 (25,5)	28 (54,9)	40-49	2 (3,7)	7 (13,0)	13 (24,1)	32 (59,2)	50-74	1 (1,5)	25 (38,5)	14 (21,5)	25 (38,5)	75-99	12 (11,9)	40 (39,6)	17 (16,8)	32 (31,7)	≥ 100	4 (17,4)	11 (47,8)	1 (4,3)	7 (30,5)	Total	22 (6,0)	102 (27,9)	79 (21,6)	163 (44,5)
	TSOH-G	20 ng/ml	50 ng/ml	75 ng/ml	TSOH-G o TSOH-I																																																																															
No neoplasia	108	167	28	72	350																																																																															
Adenoma < 1 cm																																																																																				
Neoplasia Avanzada	30	67	15	21	124																																																																															
Adenoma ≥ 1 cm o alto grado displasia	53	50	20	90	170																																																																															
Cáncer invasivo	39	48	17	74	149																																																																															
	14	2	3	16	21																																																																															
(ng/ml)	Cáncer n(%)	Adenoma grande*	Adenoma pequeño	Ni cáncer adenoma ni																																																																																
20-29	1 (1,4)	11 (15,3)	21 (29,2)	39 (54,1)																																																																																
30-39	2 (3,9)	8 (15,7)	13 (25,5)	28 (54,9)																																																																																
40-49	2 (3,7)	7 (13,0)	13 (24,1)	32 (59,2)																																																																																
50-74	1 (1,5)	25 (38,5)	14 (21,5)	25 (38,5)																																																																																
75-99	12 (11,9)	40 (39,6)	17 (16,8)	32 (31,7)																																																																																
≥ 100	4 (17,4)	11 (47,8)	1 (4,3)	7 (30,5)																																																																																
Total	22 (6,0)	102 (27,9)	79 (21,6)	163 (44,5)																																																																																
Sensibilidad	RSN (IC 95%) = Ratio de sensibilidad = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de verdaderos positivos para el TSOH-I}}{\text{n}^\circ \text{ de verdaderos positivos para el TSOH-I} + \text{n}^\circ \text{ de falsos positivos para el TSOH-I}}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cáncer</th> <th>Neoplasia avanzada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TSOH-I 20 ng/ml</td> <td>1,50 [1,11-2,03]</td> <td>3,02 [2,38-3,84]</td> </tr> <tr> <td>50 ng/ml</td> <td>1,36 [0,99-1,87]</td> <td>2,33 [1,73-3,14]</td> </tr> <tr> <td>75 ng/ml</td> <td>1,14 [0,83-1,58]</td> <td>1,90 [1,41-2,56]</td> </tr> </tbody> </table>		Cáncer	Neoplasia avanzada	TSOH-I 20 ng/ml	1,50 [1,11-2,03]	3,02 [2,38-3,84]	50 ng/ml	1,36 [0,99-1,87]	2,33 [1,73-3,14]	75 ng/ml	1,14 [0,83-1,58]	1,90 [1,41-2,56]	Sensibilidad para Cáncer <table border="1"> <tbody> <tr> <td>> 20 ng/ml</td> <td>0,85% (IC 95% 0,72-0,98)</td> </tr> <tr> <td>> 50 ng/ml</td> <td>0,68-0,83</td> </tr> <tr> <td>> 75 ng/ml</td> <td>0,61-0,81</td> </tr> </tbody> </table>	> 20 ng/ml	0,85% (IC 95% 0,72-0,98)	> 50 ng/ml	0,68-0,83	> 75 ng/ml	0,61-0,81																																																																
	Cáncer	Neoplasia avanzada																																																																																		
TSOH-I 20 ng/ml	1,50 [1,11-2,03]	3,02 [2,38-3,84]																																																																																		
50 ng/ml	1,36 [0,99-1,87]	2,33 [1,73-3,14]																																																																																		
75 ng/ml	1,14 [0,83-1,58]	1,90 [1,41-2,56]																																																																																		
> 20 ng/ml	0,85% (IC 95% 0,72-0,98)																																																																																			
> 50 ng/ml	0,68-0,83																																																																																			
> 75 ng/ml	0,61-0,81																																																																																			
Especificidad	RFP (IC 95%) = Ratio falsos positivos = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de falsos positivos para el TSOH-I}}{\text{n}^\circ \text{ de falsos positivos para el TSOH-I} + \text{n}^\circ \text{ de verdaderos positivos para el TSOH-I}}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cáncer</th> <th>Neoplasia avanzada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TSOH-I 20 ng/ml</td> <td>2,88 [2,46-3,36]</td> <td>2,68 [2,24-3,22]</td> </tr> <tr> <td>50 ng/ml</td> <td>1,28 [1,08-1,53]</td> <td>0,99 [0,79-1,23]</td> </tr> <tr> <td>75 ng/ml</td> <td>0,94 [0,78-1,14]</td> <td>0,67 [0,53-0,86]</td> </tr> </tbody> </table>		Cáncer	Neoplasia avanzada	TSOH-I 20 ng/ml	2,88 [2,46-3,36]	2,68 [2,24-3,22]	50 ng/ml	1,28 [1,08-1,53]	0,99 [0,79-1,23]	75 ng/ml	0,94 [0,78-1,14]	0,67 [0,53-0,86]	Especificidad para Cáncer <table border="1"> <tbody> <tr> <td>> 20 ng/ml</td> <td>0,94 (IC 95% 0,94%-0,95%)</td> </tr> <tr> <td>> 50 ng/ml</td> <td>0,97</td> </tr> <tr> <td>> 75 ng/ml</td> <td>0,98</td> </tr> </tbody> </table>	> 20 ng/ml	0,94 (IC 95% 0,94%-0,95%)	> 50 ng/ml	0,97	> 75 ng/ml	0,98																																																																
	Cáncer	Neoplasia avanzada																																																																																		
TSOH-I 20 ng/ml	2,88 [2,46-3,36]	2,68 [2,24-3,22]																																																																																		
50 ng/ml	1,28 [1,08-1,53]	0,99 [0,79-1,23]																																																																																		
75 ng/ml	0,94 [0,78-1,14]	0,67 [0,53-0,86]																																																																																		
> 20 ng/ml	0,94 (IC 95% 0,94%-0,95%)																																																																																			
> 50 ng/ml	0,97																																																																																			
> 75 ng/ml	0,98																																																																																			

	Estudio Faivre et al. (2004)³¹, Francia	Estudio Fraser et al. 2006³³, UK																																										
% test positivos	Rondas de cribado <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>502</td> <td>305</td> <td>362</td> <td>274</td> <td>278</td> <td>267</td> </tr> <tr> <td>%</td> <td>2,1</td> <td>1,3</td> <td>1,5</td> <td>1,2</td> <td>1,3</td> <td>1,4</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	N	502	305	362	274	278	267	%	2,1	1,3	1,5	1,2	1,3	1,4	TSOH-I n/n 22% (173) n/p16% (129) p/p 62% (498)																					
	1	2	3	4	5	6																																						
N	502	305	362	274	278	267																																						
%	2,1	1,3	1,5	1,2	1,3	1,4																																						
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia	Colonoscopia																																										
Estadios CCR N (%)	Estadaje diagnóstico TNM <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="4">Grupo cribado</td> <td>Grupo control</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Test positivo</td> <td>Cáncer Intervalo*</td> <td>No-Resp.</td> <td>Total</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>82 (42)</td> <td>86 (30)</td> <td>37 (17)</td> <td>205 (29)</td> <td>169 (24)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>60 (30)</td> <td>78 (27)</td> <td>70 (32)</td> <td>208 (30)</td> <td>192 (28)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>31 (16)</td> <td>57 (20)</td> <td>52 (24)</td> <td>140 (20)</td> <td>150 (21)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>23 (12)</td> <td>64 (23)</td> <td>59 (27)</td> <td>146 (21)</td> <td>185 (27)</td> </tr> <tr> <td>Total CCR</td> <td>196</td> <td>285</td> <td>218</td> <td>699</td> <td>696</td> </tr> </table> <p>*Cáncer Intervalo = cánceres diagnosticados después de un test negativo dentro del intervalo de tiempo entre dos cribados para sujetos recribados y en cualquier tiempo para aquellos no recribados</p>		Grupo cribado				Grupo control		Test positivo	Cáncer Intervalo*	No-Resp.	Total		1	82 (42)	86 (30)	37 (17)	205 (29)	169 (24)	2	60 (30)	78 (27)	70 (32)	208 (30)	192 (28)	3	31 (16)	57 (20)	52 (24)	140 (20)	150 (21)	4	23 (12)	64 (23)	59 (27)	146 (21)	185 (27)	Total CCR	196	285	218	699	696	No facilitado
	Grupo cribado				Grupo control																																							
	Test positivo	Cáncer Intervalo*	No-Resp.	Total																																								
1	82 (42)	86 (30)	37 (17)	205 (29)	169 (24)																																							
2	60 (30)	78 (27)	70 (32)	208 (30)	192 (28)																																							
3	31 (16)	57 (20)	52 (24)	140 (20)	150 (21)																																							
4	23 (12)	64 (23)	59 (27)	146 (21)	185 (27)																																							
Total CCR	196	285	218	699	696																																							
Incidencia / Prevalencia	Incidencia Nº de casos de CCR / nº personas-año de observación Nº sujetos Tasas Incidencia* Ratio Incidencia (IC 95%) Tasas por 1.000 sujetos* Grupo Cribado 476.911 699 1,47 1,01 (0,91–1,12) Grupo Control 477.773 696 1,46	Prevalencia: Resultados de la colonoscopia <table border="1"> <tr> <td></td> <td>NN (n = 171)</td> <td>N/P (n = 127)</td> <td>P/P (n = 497)</td> <td>OR para P/P (IC 95%)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer Invasivo (n = 40)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>38 (8%)</td> <td>7,57 (1,84–31,4)</td> </tr> <tr> <td>Total pólipos adenomatosos (n = 245)</td> <td>28 (16%)</td> <td>24 (19%)</td> <td>193 (39%)</td> <td>1,48 (1,14–1,91)</td> </tr> <tr> <td>> 1 cm o > 3 pólipos adenomatosos (n = 132)</td> <td>2 (1%)</td> <td>13 (10%)</td> <td>117 (24%)</td> <td>3,11 (1,86–5,18)</td> </tr> </table>		NN (n = 171)	N/P (n = 127)	P/P (n = 497)	OR para P/P (IC 95%)	Cáncer Invasivo (n = 40)	1 (<1%)	1 (<1%)	38 (8%)	7,57 (1,84–31,4)	Total pólipos adenomatosos (n = 245)	28 (16%)	24 (19%)	193 (39%)	1,48 (1,14–1,91)	> 1 cm o > 3 pólipos adenomatosos (n = 132)	2 (1%)	13 (10%)	117 (24%)	3,11 (1,86–5,18)																						
	NN (n = 171)	N/P (n = 127)	P/P (n = 497)	OR para P/P (IC 95%)																																								
Cáncer Invasivo (n = 40)	1 (<1%)	1 (<1%)	38 (8%)	7,57 (1,84–31,4)																																								
Total pólipos adenomatosos (n = 245)	28 (16%)	24 (19%)	193 (39%)	1,48 (1,14–1,91)																																								
> 1 cm o > 3 pólipos adenomatosos (n = 132)	2 (1%)	13 (10%)	117 (24%)	3,11 (1,86–5,18)																																								
Sensibilidad	No estudiada	TSOH-I Sensibilidad % (IC 95%) Cáncer 95,0 (81,8–99,1) Cáncer y alto riesgo 90,1 (84,4–94,0) pólipos adenomatosos * pólipos * >10 mm diametro o >3 pólipos adenomatosos																																										

	Estudio Faivre et al. (2004)³¹, Francia	Estudio Fraser et al. 2006³³, UK																																																															
Especificidad	No estudiada	TSOH-I Especificidad % (IC 95%) Cáncer 39,5 (36,0–43,1) Cáncer y alto riesgo 47,8 (43,9–51,8) pólipos adenomatosos * pólipos * >10 mm diametro o >3 pólipos adenomatosos																																																															
VPP	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6">Rondas de cribado</th> </tr> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº indiv con completa exploración intestinal</td> <td>429</td> <td>268</td> <td>296</td> <td>238</td> <td>239</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td>Nº casos CCR</td> <td>42</td> <td>22</td> <td>38</td> <td>35</td> <td>31</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>VPP(%)</td> <td>9,8</td> <td>8,2</td> <td>12,8</td> <td>14,7</td> <td>13,0</td> <td>12,7</td> </tr> <tr> <td>Nº adenomas ≥1 cm</td> <td>76</td> <td>50</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>43</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>VPP(%)</td> <td>17,7</td> <td>18,7</td> <td>13,9</td> <td>17,2</td> <td>18,0</td> <td>14,9</td> </tr> <tr> <td>Nº adenomas < 1 cm</td> <td>42</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>22</td> <td>39</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>VPP(%)</td> <td>9,8</td> <td>9,0</td> <td>12,2</td> <td>9,2</td> <td>16,3</td> <td>13,1</td> </tr> </tbody> </table>		Rondas de cribado							1	2	3	4	5	6	Nº indiv con completa exploración intestinal	429	268	296	238	239	221	Nº casos CCR	42	22	38	35	31	28	VPP(%)	9,8	8,2	12,8	14,7	13,0	12,7	Nº adenomas ≥1 cm	76	50	41	41	43	33	VPP(%)	17,7	18,7	13,9	17,2	18,0	14,9	Nº adenomas < 1 cm	42	24	36	22	39	29	VPP(%)	9,8	9,0	12,2	9,2	16,3	13,1	No facilitada
	Rondas de cribado																																																																
	1	2	3	4	5	6																																																											
Nº indiv con completa exploración intestinal	429	268	296	238	239	221																																																											
Nº casos CCR	42	22	38	35	31	28																																																											
VPP(%)	9,8	8,2	12,8	14,7	13,0	12,7																																																											
Nº adenomas ≥1 cm	76	50	41	41	43	33																																																											
VPP(%)	17,7	18,7	13,9	17,2	18,0	14,9																																																											
Nº adenomas < 1 cm	42	24	36	22	39	29																																																											
VPP(%)	9,8	9,0	12,2	9,2	16,3	13,1																																																											
Razón de probabilidad	No facilitada	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Razón probabilidad positiva</th> <th>Razón de probabilidad negativa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cáncer</td> <td>1,57 (1,43–1,72)</td> <td>0,13 (0,03–0,49)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer y alto riesgo</td> <td>1,73 (1,58–1,89)</td> <td>0,21 (0,13–0,33)</td> </tr> </tbody> </table>		Razón probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa	Cáncer	1,57 (1,43–1,72)	0,13 (0,03–0,49)	Cáncer y alto riesgo	1,73 (1,58–1,89)	0,21 (0,13–0,33)																																																						
	Razón probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa																																																															
Cáncer	1,57 (1,43–1,72)	0,13 (0,03–0,49)																																																															
Cáncer y alto riesgo	1,73 (1,58–1,89)	0,21 (0,13–0,33)																																																															
Mortalidad CCR	<p>Reducción de riesgo mortalidad = 33%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo Cribado</th> <th>Grupo Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº de muertes</td> <td>254</td> <td>304</td> </tr> <tr> <td>Tasa mortalidad</td> <td>0,53</td> <td>0,64</td> </tr> <tr> <td>Ratio de mortalidad (95% IC)</td> <td colspan="2">0,84 (0,71–0,99)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mortalidad por CCR = muerte ocurrida durante los primeros 30 días después de la cirugía, recurrencias histológicas o clínicamente manifiestas, o paciente con tratamiento paliativo sin evidencia de otra causa de muerte</p> <p>Seguimiento 11 años: tasas supervivencia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo Cribado</th> <th>Grupo Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>p(<0,01)</td> <td>50,5%</td> <td>40,4%</td> </tr> </tbody> </table>		Grupo Cribado	Grupo Control	Nº de muertes	254	304	Tasa mortalidad	0,53	0,64	Ratio de mortalidad (95% IC)	0,84 (0,71–0,99)			Grupo Cribado	Grupo Control	p(<0,01)	50,5%	40,4%	No estudiada																																													
	Grupo Cribado	Grupo Control																																																															
Nº de muertes	254	304																																																															
Tasa mortalidad	0,53	0,64																																																															
Ratio de mortalidad (95% IC)	0,84 (0,71–0,99)																																																																
	Grupo Cribado	Grupo Control																																																															
p(<0,01)	50,5%	40,4%																																																															

	Estudio Faivre et al. (2004)³¹, Francia	Estudio Fraser et al. 2006³³, UK																					
Aceptación (Compliance)	<p style="text-align: center;">Rondas de cribado</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td>Nº individuos invitados al cribado</td> <td style="text-align: right;">45,642</td> <td style="text-align: right;">43,852</td> <td style="text-align: right;">41,404</td> <td style="text-align: right;">38,887</td> <td style="text-align: right;">37,502</td> <td style="text-align: right;">34,622</td> </tr> <tr> <td>% Población con test realizado</td> <td style="text-align: right;">52,8</td> <td style="text-align: right;">54,0</td> <td style="text-align: right;">57,3</td> <td style="text-align: right;">58,3</td> <td style="text-align: right;">56,2</td> <td style="text-align: right;">53,8</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	Nº individuos invitados al cribado	45,642	43,852	41,404	38,887	37,502	34,622	% Población con test realizado	52,8	54,0	57,3	58,3	56,2	53,8	<p>801 (54%) TSOH-I</p> <p>795 (53,5%) colonoscopia</p>
	1	2	3	4	5	6																	
Nº individuos invitados al cribado	45,642	43,852	41,404	38,887	37,502	34,622																	
% Población con test realizado	52,8	54,0	57,3	58,3	56,2	53,8																	
Complicaciones	No perforaciones ni sangrado con colonoscopia	No facilitada																					
Grado evidencia	1-	2-																					

Anexo 8. Características de los estudios* sobre los TSOH incluidos en fuentes secundarias

	Estudio de Minesota, USA Church y col (1997) Mandel y col (1999) Mandel y col (2000)	Estudio de Nottingham, UK Mapp y col (1999) Moss y col (1999) Robinson y col (1999) Scholefield y col (2002)																																																	
Diseño	ECA	ECA																																																	
Grado de evidencia	Grado II	Grado II																																																	
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Hombres y mujeres, voluntarios • Edad 50-80 años con riesgo medio de CCR • N = 46.551 (Cribado anual, n = 15.570 Cribado bienal, n = 15.587 Control, n = 15394) 	Muestra representativa de la población <ul style="list-style-type: none"> • Edad 45-74 años, no especifica los grupos de riesgo • N = 152.850 (Cribado bienal, n = 75.253 Control, n = 74.998) 																																																	
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • TSOH con guayaco Hemocult®, SmithKline Diagnostics, Palo Alto Rehidratados (83%) y no rehidratados (17%) Con restricción de dieta • Si test positivos realizaban colonoscopia o EBDC + sigmoidoscopia flexible • Período de seguimiento = 13-18 años 	<ul style="list-style-type: none"> • TSOH con guayaco Haemocult®, Rohm Pharma, Weiterstadt. No rehidratados 100% • Sin restricción de dieta. • Si test positivo, restricción de dieta y repetición del test Cribado bienal • Período de seguimiento = 7,8 años de media (4,5-14,5) 																																																	
Grupo de comparación	No cribado	No cribado																																																	
% de test positivos	Rehidratados: 9,8% No rehidratados: 2,4%	No rehidratados: 2,1% primer cribado, 1,2% en 2º cribado																																																	
Estadio del CCR (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>*NC</td> <td>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	*NC	33 (9)	34 (9)	39 (10)	87,0	<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)	
	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																																															
*NC	33 (9)	34 (9)	39 (10)	87,0																																															
	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)																																																	

		Estudio de Funen, Dinamarca Kronborg y col (2002) Jorgensen y col (2002)	Estudio de Jiashan, China Zheng y col (2003)																														
	Diseño	ECA	ECA																														
	Grado de evidencia	Grado II	Grado II																														
	Participantes	Muestra representativa de la población • Edad 45-75 años • Período de seguimiento = 13 años N = inicial 140.000, reales 61.933	Muestra: Residentes de Jiashan > 5 años sin diagnóstico previo de tumor maligno y sin trastornos psicológicos. Edad ≥30 años (mediana de edad 40-49) N = 94.423 Participación TSOH + cuestionario = 66,4%																														
	Intervención	• TSOH con guayaco Haemoccult®. No rehidratados 100% • Con restricción de dieta Cribado bienal • Si test positivos realizaban colonoscopia o EBDC	• TSOH inmunológico, Reverse passive hemagglutination [RPHA]. Restricción de medicamentos. Entrevista con cuestionario para detectar factores de riesgo de CCR • Si test positivo o negativo con puntuación del cuestionario > 0,5 se invitaba a la realización de sigmoidoscopia flexible. Si SF negativa 2º TSOH y si 2º TSOH positivo se realizaba colonoscopia. Todas las lesiones eran biopsiadas • Período de seguimiento = 8 años																														
	Grupo de comparación	No cribado	No cribado																														
	% de test positivos	No rehidratados: 1% en el primer cribado, 0,8% en el 2º, 0,9% en el 3º, 1,3% en el 4º, 1,8% en el 5º, 3,8% en el 6º y 1,7% en el 7º	1,2% TSOH positivo + cuestionario positivo 3% TSOH positivo + cuestionario negativo 4,2% TSOH positivo																														
	Estadio del CCR (Dukes), Nº (%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Kronborg (1w996)</th> </tr> <tr> <th></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>	Kronborg (1w996)				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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cribado</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>10</td> <td>No datos</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>21 casos de CCR, el 71,5% en estadios tempranos</p>		Cribado	Control	A	10	No datos	B	5	
Kronborg (1w996)																																	
	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	Control																															
A	10	No datos																															
B	5																																

	Estudio de Minesota, USA Church y col (1997) Mandel y col (1999) Mandel y col (2000)	Estudio de Nottingham, UK Mapp y col (1999) Moss y col (1999) Robinson y col (1999) Scholefield y col (2002)	
Incidencia CCR	Mandel y col (2000). Incidencia de CCR después de 18 años de seguimiento Incidencia acumulada CCR incidencia/1.000 (IC 95%): <ul style="list-style-type: none"> • Control: 39 (36-43) • Cribado anual: 32 (95% IC 29-35) • Cribado bienal: 33 (95% IC 30-36) Densidad de Incidencia del grupo cribado comparado con grupo control Cribado anual: RR = 0,80 (95% IC 0,70-0,90), p< 0,001 Cribado bienal: RR = 0,83 (95% IC 0,73-0,94), p< 0,002	Incidencia acumulada CCR incidencia/1.000 año: Control = 1,53 Cribado = 1,51 RR = 0,99 (IC 95% 0,92-1,07) p = 0,79	
Sensibilidad	Cáncer (Mandel 1993) Rehidratados: 92,2% No rehidratados: 80,8% Modelo Lang-Ransahoff rango = 94-96% Modelo binomial mediana (rango) = 96% (68%-99%) Programa cribado estimación cruda = 89% ±2,2	Mapp,1999: 57,2% (inicial) 53,6% (retest) Moss (1999): Sensibilidad programa cribado Total = 59,0% (95% IC 54,2-63,8) Hombres = 58,9% Mujeres = 59,1% Edad a la entrada del ensayo 45-64 años = 53,8% Edad a la entrada del ensayo ≥ 65 años = 64,2% (X ² = 4,48, p = 0,03) Recto y rectosigma = 58,2% Sigma y colon descendente = 69,1% Transverso y colon ascendente = 49,1%	
Especificidad	Cáncer (Mandel 1993) Rehidratados: 90,4% No rehidratados: 97,7%	No especificado	

		Estudio de Funen, Dinamarca Kronborg y col (2002) Jorgensen y col (2002)	Estudio de Jiashan, China Zheng y col (2003)
	Incidencia CCR	Jorgensen (2002) Incidencia CCR RR = 1,02 (IC 95% 0,91-1,13), p = 0,76	Incidencia acumulada CCR (8años) Total CCR: Grupo cribado = 395/100.000 (95% IC 381-410) Grupo Control = 401/100.000 (95% IC 386-416) RR = 0,98 (95% IC 0,86-1,13) CCR Colon: Grupo cribado = 165/100.000 (95% IC 156-174) Grupo Control = 172/100.000 (95% IC 162-182) RR = 0,96 (95% IC 0,78-1,19) CCR Rectal: Grupo cribado = 230/100.000 (95% IC 219-241) Grupo Control = 230/100.000 (95% IC 219-241) RR = 1,0
	Sensibilidad	48% (Kronborg 1996)	No datos
	Especificidad	99% (Ferrante 1996)	No datos

	Estudio de Minesota, USA Church y col (1997) Mandel y col (1999) Mandel y col (2000)	Estudio de Nottingham, UK Mapp y col (1999) Moss y col (1999) Robinson y col (1999) Scholefield y col (2002)	
VPP	Rehidratados: 2,2% No rehidratados: 5,6% Mandel y col (2000) VPP positivo: CCR Cribado anual Rango = 0,87% a 4,53% (Spearmans rho = 0,94, p = 0,02) Cribado bienal Rango = 1,12% a 6,13% (Spearmans rho = 0,94, p = 0,02) Pólipos adenomatosos de al menos 1 cm diámetro Rango = 5,99% - 7,87% (Spearmans rho = 0,94, p = 0,02) Cribado bienal Rango = 6,86% - 10,08% (Spearmans rho = 0,83, p = 0,06)	9,9% primer cribado; 11,9% 2º cribado	
Mortalidad del CCR	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción Mortalidad por CCR (Church 1997): Cribado anual (test rehidratado): 33% Cribado bienal: 6% • Reducción Mortalidad por CCR (Mandel) en el Cribado bienal: 21% • Tasas de Mortalidad del CCR (tasa acumulada por 1000 habitantes): Control, Tasa = 14,09 (IC 95% 12,01-16,17) Cribado anual, Tasa = 9,46 (IC 95% 7,75-11,17) Cribado bienal, Tasa = 11,19 (IC 95% 9,39-12,99) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción Mortalidad por CCR: **Cribado bienal: 15% • Scholefield (2002) Mortalidad por CCR (Tasa por 1.000 personas/año): Control = 0,81 Cribado = 0,70 RR = 0,87 (IC 95% 0,78-0,97), p = (0,01) No diferencias significantivas entre las tasa de mortalidad entre hombres y mujeres ni la edad < 65 años y = 65 años a la entrada del estudio Mortalidad por localización del CCR: Colon proximal a sigmoide: RR no ajustada = 0,84 (IC 95% 0,70-1,01, p = 0,07) Distal: RR no ajustada = 0,88 (95% IC 0,76-1,01, p = 0,06) 	
Mortalidad del CCR (continuación)	<ul style="list-style-type: none"> • Odds ratio mortalidad (IC 95%), grupo cribado comparado con grupo control: Cribado anual: 0,67 (0,5-0,8) Cribado bienal: 0,79 (0,62-0,97) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mapp 1999 Supervivencia posterior al diagnostico CCR Mediana (percentiles 25,75) = 4,2% (1,9-6,9)años (Hazard ratio) Análisis univariado (IC 95%) Control = 1 Primer cribado = 0,28 (0,18-0,42) Cribado posterior = 0,34 (0,24-0,49) Intervalo = 0,78 (0,64-0,96) Adenoma seguimiento = 0,15 (0,02-1,06) Análisis multivariante (estadio y tipo tumor incluido en el modelo) (IC 95%) Control = 1 Primer cribado = 0,53 (0,34-0,81) Cribado posterior = 0,62 (0,43-0,90) Intervalo = 0,88 (0,72-1,07) Adenoma seguimiento = 0,14 (0,02-0,98) Supervivencia desde que entran en el ensayo Mediana 10,1 (8,6-11,9) 	

		Estudio de Funen, Dinamarca Kronborg y col (2002) Jorgensen y col (2002)	Estudio de Jiashan, China Zheng y col (2003)
	VPP	17% en el primer cribado, 8% en el 2º, 16% en el 3º, 11% en el 4º, 10% en el 5º	No datos
	Mortalidad del CCR	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción Mortalidad por CCR: Cribado bienal: 18% (1996) Cribado bienal: 15% (2002) • Jorgensen 2002 Mortalidad: Mortalidad por CCR: Tasa grupo cribado comparada con el grupo control = 0,82 (IC 95% 0,69-0,97), p = 0,02 Mortalidad total (incluida las complicaciones del tratamiento) Tasa cruda = 0,85 (IC 95% 0,73-1,00), p = 0,05 Ajustada por edad y sexo: Tasa = 0,86 (95% IC 0,73-1,00) On-treatment analysis Tasa = 0,70 (95% IC 0,58-0,85)] 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción Mortalidad por cáncer rectal 32%, no diferencias significativas con otro tipo de cáncer o el cáncer colorrectal global
	Mortalidad del CCR (continuación)	<p>Lesiones proximales a sigma: Tasa = 0,72 (IC 95% 0,55-0,95), p = 0,02</p> <p>Lesiones distales a sigma: Tasa = 0,92 (95% IC 0,76-1,12), p = 0,41 Diferencia significativa observada entre localizaciones anatómicas (p = 0,04). Todas las causas de mortalidad Tasa = 1,00 (IC 95% 0,97-1,03) p = 0,95</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tasas de Mortalidad del CCR a los 8 años del seguimiento: Total CCR Cribado: 208/100.000 (IC 95% 196-218) Control: 244/100.000 (233-255) RR = 0,85 (0,71-1,03) Colon Cribado: 90/100.000 (83-97) Control: 83/100.000 (76-90) RR = 1,08 (0,80-1.46) Recto Cribado: 110/100.000 (102-118) Control: 161/100.000 (152-170) RR = 0,68 (0,54-0,87)

	Estudio de Minesota, USA Church y col (1997) Mandel y col (1999) Mandel y col (2000)	Estudio de Nottingham, UK Mapp y col (1999) Moss y col (1999) Robinson y col (1999) Scholefield y col (2002)	
Aceptación (Compliance)	Cribado anual: 75% Cribado bienal: 78% Cumplimiento 100%: Cribado anual: 46,2% Cribado bienal: 59,7% (Mandel 1993)	Fase piloto: 36,9% Estudio principal: 57%	
Complicaciones	Colonoscopia n = 15 (0,12%) 4 perforaciones de colon 11 sangrados importantes	Robinson (1999) EBDC n = 0 Colonoscopia n = 7 5 Perforaciones 1 Hemorragia 1 Atrapamiento asa	

* Fuente: Datos obtenidos a partir del informe de evaluación "Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature". New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)

** Datos del estudio de Hardcastle y col (1996), obtenidos a partir del informe de evaluación "Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal". Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Agencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t)

	Rozen et al. (1997), Israel	Rozen et al. (2000), Israel	
Diseño	Transversal	Transversal	
Grado evidencia	Grado III-2	Grado III-2	
Participantes	N = 403 Media edad 60,2 años ($\pm 10,8$ D.s.), mujeres = 54% Recrutados en las consultas de cribado CCR Asintomáticos = 97% <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo medio = 22% • Historia familiar CCR = 45% • Cáncer mama curado = 5% • Adenoma en el seguimiento = 17% • CCR curado en el seguimiento = 7% Sintomas abdominales = 3%	N = 1410, Media edad 60,9 años (± 11 d.s.), mujeres = 53% Asintomáticos n = 1.367 (97%) <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo medio = 21% • Historia familiar CCR = 47% • Cáncer mama curado 6% • Adenoma en el seguimiento = 19% • CCR curado en el seguimiento = 7% • Sintomáticos n = 43 (3%) 	

		Estudio de Funen, Dinamarca Kronborg y col (2002) Jorgensen y col (2002)	Estudio de Jiashan, China Zheng y col (2003)
	Aceptación (Compliance)	36% (después de 7 vueltas de cribado)	No especificado
	Complicaciones	No facilitadas	No facilitadas

		Saito et al. (2000) Japón	Zappa y col (2001) Italia
	Diseño Grado evidencia	Caso-control Grado III-2	Cohortes retrospectiva Grado III-2
	Participantes	Casos n = 51 Muertos diagnosticados de CCR y edad > 39 años	N = 41.774 con edades entre 50-70 años se sometieron a cribado de TSOH 54.308 hombres n = 24.957 mujeres n = 29.351

	Rozen et al. (1997), Israel	Rozen et al. (2000), Israel	
Intervención	Immunoquímico (SmithKline) FlexSure OBT (FxS) HemeSelect (HS) Con restricción de medicamentos y dieta Si test positivo se realizaba colonosopia	Immunoquímico (SmithKline) FlexSure OBT (FxS)	
Grupo comparación	Guayaco (SmithKline) Hemoccult II (HOII) HemoccultSENSA (HOS)	Guayaco (SmithKline) HemoccultSENSA (HOS)	
% test positivos		TSOHpositivo n = 89 <ul style="list-style-type: none"> • HOS positivo n = 64 (4,5%) • FxS positivo n = 14 (0,99%) • Ambos TSOHs positivos n = 11 (0,78%) 	
Estadios CCR	No estudiado	No estudiado	
Incidencia CCR	No estudiado	No estudiado	

		Saito et al. (2000) Japón	Zappa y col (2001) Italia
	Intervención	<p>Immunoquímico HemSp (HmS), Fujirebio Inc, Tokyo, Japan (hemoaglutinación)</p> <p>Guayaco (SmithKline) Hemoccult II (HOII). En un primer paso no restricción de dieta, si test positivo se repetía con restricción de dieta y solo consideraban como realmente positivos, los test HOII positivos con restricción de dieta.</p> <p>Sujetos con test HOII o test HmS positivo recomendaban la realización de FS + DCBE y/o colonoscopia total</p>	<p>Immunoquímico HemSp (HmS), Fujirebio Inc, Tokyo, Japan, (hemoaglutinación)</p> <p>o HemeSelect (HS), SmithKline(hemoaglutinación)</p> <p>Guayaco (SmithKline) Hemoccult II (HOII)</p> <p>Sujetos con TSOH positivo se ofrecía realizar examinación con colonoscopia o colonoscopia + EBDC si colonoscopia no completa</p> <p>Todo el CCR diagnosticado dentro de 2 años después de un cribado negativo fue clasificado como cánceres de intervalo</p>
	Grupo comparación	<p>Controles n = 152</p> <p>3 controles por caso pareados por edad y sexo y sin dxco CCR</p>	
	% test positivos	<p>test HOII</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofreció a 54.350 personas • Aceptaron 21.882 (40%) • Tests positivos = 1.291 (5,7%) • Examinación en el seguimiento 799 (64%) • Cánceres detectados = 19 <p>test HmS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofreció a 98.727 personas • Aceptaron 41.994 (43%) • Tests positivos = 1.139 (2,7%) • Examinación en el seguimiento = 526 (46%) • Cánceres detectados = 26 	
	Estadios CCR	No estudiado	
	Incidencia CCR	No estudiado	<p>Riesgo Relativo (RR) de desarrollar un cáncer de intervalo 2 años después de TSOH negativo con HOII comparado con RPHA = 2,64 (IC 95% 1,3-6,7)</p> <p>HmS y HS tests (RPHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20.893 test realizados (16.670 sujetos) • 35.886 personas-año observación <p>Después 2 años de seguimiento RPHA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global de test positivo = 839 (4%) • Cánceres detectados-cribado = 73 • Tasa global de detección para el CCR (DR) = 3,5% (95% IC 2,8-4,4) • Cánceres de intervalo dentro de los 2 años = 9 • CCR esperados = 51,2

	Rozen et al. (1997), Israel	Rozen et al. (2000), Israel	
Incidencia CCR cont.			
Sensibilidad	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 23% (IC 95% 7-39) HS = 35% (IC 95% 16-57) HOII = 27% (IC 95% 10-44) HOS = 31% (95% IC 13-49)</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 63% (IC 95% 24-91) HS = 86% (IC 95% 42-100) HOII = 63% (IC 95% 24-91)</p>	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 18% (IC 95% 8-28) HOS = 35% (IC 95% 22-47), Diferencia de proporciones p< 0,05 Ambos TSOHs positivos = 13% (IC 95% 4-22), p< 0,05</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 35% (IC 95% 14-56) HOS = 50% (IC 95% 28-72), ns Ambos TSOHs positivos = Ambos TSOHs positivos= 25% (IC 95% 6-44), para HOS p< 0,05.</p>	
Especificidad	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 97% (IC 95% 95-99) HS = 99% (IC 95% 97-100) HOII = 95% (IC 95% 93-98) HOS = 93% (IC 95% 90-95) FxS> HOS (p< 0,05)</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 97% (IC 95% 95-98) HS = 98% (IC 95% 96-99) HOII = 95% (IC 95% 93-97) HOS = 92%(IC 95% 89-95)</p>	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 99% (IC 95% 98-99,5) HOS = 96% (IC 95% 95-97), p< 0,05. Ambos TSOHs positivos = 100% (IC 95% 99-100), p< 0,05</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 99% (IC 95% 98-99) HOS = 95% (IC 95% 94-96), p< 0,05. Ambos TSOHs positivos = 100% (IC 95% 99-100), p< 0,05.</p>	
VPP	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 35% (IC 95% 13-58) HS = 67% (IC 95% 35-90) HOII = 29% (IC 95% 11-47) HOS = 23% (IC 95% 9-37)</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 29% (IC 95% 10-56) HS = 50% (IC 95% 21-79) HOII = 21% (IC 95% 7-42) HOS = 14% (IC 95% 5-30)</p>	<p>Algún CCR detectado</p> <p>FxS = 42% (IC 95% 22-61) HOS = 25% (IC 95% 15-35) Ambos TSOHs positivos = 64% (IC 95% 61-66), p< 0,05</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado</p> <p>FxS = 29% (IC 95% 11-47) HOS = 13% (IC 95% 6-21) Ambos TSOHs positivos = 46% (IC 95% 43-48), p< 0,05.</p>	

		Saito et al. (2000) Japón	Zappa y col (2001) Italia
	Incidencia CCR cont.		<p>H0II test</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tests realizados 33.415 (25.104 sujetos) • 65.723 personas-año observación • Después 2 años de seguimiento H0II • Global de test positivo = 1501 (4,5%) • Cánceres detectados-cribado = 66 • Tasa global de detección para el CCR (DR) = 2,0% (95% IC 1,6-2,4) • Cánceres de intervalo dentro de los 2 años = 47 • CCR esperado = 93,5 <p>DR para CCR en el primer cribado para RPHA = 4,5% (95% IC 3,2-6,1) versus H0II = 2,7% (95% IC 2,0-3,7) p< 0,05 DR para CCR en cribados sucesivos para RPHA = 2,7% (95% IC 1,9-3,8) versus H0II = 1,2% (95% IC 0,7-1,8), p< 0,01</p>
	Sensibilidad	No estudiado	No estudiado
	Especificidad	No estudiado	No estudiado
	VPP	No estudiado	No estudiado

	Rozen et al. (1997), Israel	Rozen et al. (2000), Israel	
VPN	<p>Algún CCR detectado FxS = 95% (IC 95% 93-97) HS = 96% (IC 95% 93-98) H0II = 95% (IC 95% 93-97) HOS = 95% (IC 95% 93-97)</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado FxS = 99% (IC 95% 98-100) HS = 100% (IC 95% 98-100) H0II = 99% (IC 95% 98-100) HOS = 99% (IC 95% 98-100)</p>	<p>Algún CCR detectado FxS = 95% (IC 95% 93-97) HOS = 97% (IC 95% 96-98), no significativo Ambos TSOHs positivos = 97% (IC 95% 96-98), no significativo</p> <p>Adenomas ≥ 1 cm o CCR detectado FxS = 99% (IC 95% 99-100) HOS = 99% (IC 95% 99-100) Ambos TSOHs positivos = 99% (IC 95% 98-100), no significativo.</p>	
Mortalidad CCR	No estudiado	No estudiado	
Aceptación (Compliance)	No facilitada	No facilitada	
Complicaciones	No facilitada	No facilitada	

* Fuente: Datos obtenidos a partir del informe de evaluación "Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature". New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)

** Datos del estudio de Hardcastle y col (1996), obtenidos a partir del informe de evaluación "Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal". Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t)

		Saito et al. (2000) Japón	Zappa y col (2001) Italia
	VPN	No estudiado	No estudiado
	Mortalidad CCR	<p>OR de morir de CRC si participaban en el programa TSOH</p> <p>0-1 años OR = 0,20 (IC 95% 0,08-0,49)</p> <p>1-2 años OR = 0,17 (IC 95% 0,04-0,75)</p> <p>2-3 años OR = 0,77 (IC 95% 0,13-4,56)</p> <p>3-4 años OR = 1,14 (IC 95% 0,10-12,66)</p> <p>OR de morir de CRC si participaban en el programa TSOH con el test H0II:</p> <p>0-1 años OR = 0,36 (IC 95% 0,11-1,17)</p> <p>1-2 años OR = 0 (no casos)</p> <p>2-3 años OR = 0,88 (IC 95% 0,08-10,26)</p> <p>3-4 años OR = 1,0 (1 caso, 1 control)</p> <p>OR de morir de CRC si participaban en el programa TSOH con el test HmS</p> <p>0-1 años OR = 0,19 (IC 95% 0,05-0,70)</p> <p>1-2 años OR = 0,56 (IC 95% 0,06-5,54)</p> <p>2-3 años OR = 0,63 (IC 95% 0,04-9,73)</p> <p>3-4 años OR = 2,89 (IC 95% 0,15-53,91)</p>	No estudiado
	Aceptación (Compliance)	46% vs 64% (p< 0,001, ² test)	No facilitada
	Complicaciones	No facilitada	No facilitada

	Cheng et al (2002), Taiwan	Cole et al (2003), Australia	Ko et al (2003), USA
Diseño Grado evidencia	Transversal Grado III-2	ECA Grado II	EC no aleatorizado Grado III-2
Participantes	Población 7.617 adultos asintomáticos que se habían sometido a colonoscopia en el programa de cribado durante el período del estudio n = 7.411 Edad media = 46,8 ±9,9 años Rango edad 20 a 80 años 69% entre 31-50 años ratio hombres: mujeres = 1,23: 1	Población 4.000 individuos de Adelaida con edades comprendidas entre 50-69 años N = 1.818, aleatorizados en 3 grupos: • 606 para HOS • 606 para FxS • 606 para InS Tasa de Participación para TSOH en 12 semanas test InS: 240/606 (39,6%) test FxS: 185/606 (30,5%) test HOS: 142/606 (23,4%) p< 0,001 Participación para FxS comparada con HOS: 30,5% frente a 23,4%, p = 0,007. RR para participación = 1,28 (95% IC 1,06-1,54, p = 0,01) Participación para InS comparada con FxS: 39,6% frente a 30,5%, p = 0,002. RR participación = 1,30 (95% IC 1,11-1,52, p = 0,001) Participación para InS comparada con HOS: 39,6% frente a 23,4%, p = 0,001. RR participación = 1,66 (95% IC 1,40-1,97, p< 0,001)	n = 5.929 hombres = 5.810 (98%) Edad media = 65,4 (±10,5) años grupo FxS media edad = 64,8 (±10,3) años grupo HOS media edad = 65,8 (±10,6) años Tasa de Participación test FxS: 2.965/1.410 (48%) test HOS: 2.964/1.396 (47%)
Intervención	Immunoquímico OC-Hemodia (OCH), Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan. Guayaco test CFOBB, Shih-Yung Instruments Co., Taipei, Taiwan.	Immunoquímico InSure (InS) • Enterix Inc., Portland ME, US • FlexSure OBT (FxS) Beckman Coulter Inc., Palo Alto, US. Guayaco HemocultSENSA (HOS), Beckman Coulter Inc., Palo Alto, US. Todos los test positivos recibieron colonoscopia que fue cegada para cada tipo de TSOH	Immunoquímico FlexSure OBT (FxS) SmithKline Diagnostics, Palo Alto, US. Guayaco HemocultSENSA (HOS), Beckman Coulter Inc., Palo Alto, US.
Grupo comparación	Guayaco test CFOBB	Guayaco HemocultSENSA (HOS)	Guayaco HemocultSENSA (HOS)

	Cheng et al (2002), Taiwan	Cole et al (2003), Australia	Ko et al (2003), USA
% test positivos	<p>De las 7.411 colonoscopias realizadas, 719 (9,7%) tenían hallazgos patológicos: Neoplasias avanzadas 93 (1,3%) y 16 (0,2%) cánceres.</p> <p>Test OCH</p> <p>tests Positivos en el cribado con los hallazgos de colonoscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • normal = 8,4% • pólipos = 16,8% • neoplasia avanzada = 48,3% • cáncer = 87,5% <p>test CFOBB</p> <p>tests Positivos en el cribado con los hallazgos de colonoscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • normal = 11,2% • pólipos = 12,8% • neoplasia avanzada = 20,2% • cáncer = 37,5% 	<p>InS = 17/249 (6,8%)</p> <p>FxS = 9/195 (4,6%)</p> <p>HOS = 9/157 (5,7%), no diferencias significativas</p> <p>Todos recibieron colonoscopia, resultados:</p> <p>Adenomas = 17/35,</p> <p>*Neoplasia avanzada = 12/35,</p> <p>* definida como: adenomas = 10 mm,</p> <p>cambios vellosidades, alto grado de displasia o > 2 adenomas de cualquier tamaño</p>	<p>Tests Positivos</p> <p>FxS = 128 (9%),</p> <p>HOS = 122 (9%), p = 0,72</p> <p>examinación para el total del colon:</p> <p>FxS = 87 (68%),</p> <p>HOS = 78 (64%), p = 0,50</p> <p>Examen completado del total del colon:</p> <p>FxS = 69 (54%),</p> <p>HOS = 64 (52%), p = 0,73</p>
Estadios CCR	No facilitado	No facilitado	No facilitado
Incidencia CCR	No estudiada	No estudiada	No estudiada
Sensibilidad	<p>Test OCH</p> <p>Pólipos</p> <p>Se = 17% (95% IC 14-20)</p> <p>Neoplasia avanzada</p> <p>Se = 48% (95% IC 38-59)</p> <p>Cánceres</p> <p>Se = 88% (95% IC 62-98)</p> <p>Test CFOBB</p> <p>Pólipos</p> <p>Se = 13% (95% IC 10-15)</p> <p>Neoplasia avanzada</p> <p>Se = 20% (95% IC 12-29)</p> <p>Cánceres</p> <p>Se = 38% (95% IC 14-61)</p>	No estudiada	No estudiada

	Cheng et al (2002), Taiwan	Cole et al (2003), Australia	Ko et al (2003), USA
Especificidad	Test OCH Pólipos E = 92% (95% IC 91-92) Neoplasia avanzada E = 92 (95% IC 91-92) Cánceres E = 92% (95% IC 91-92) Test CFOBB Pólipos Sp = 89% (95% IC 88-90) Neoplasia avanzada E = 89% (95% IC 88-90) Cánceres E = 89% (95% IC 88-90)	No estudiada	No estudiada
VPP	Test OCH Pólipos VPP = 18% (95% IC 15-21) Neoplasia avanzada VPP = 8% (95% IC 6-10) Cánceres VPP = 3 (95% IC 1-5) Test CFOBB Pólipos VPP = 11% (95% IC 9-13) Neoplasia avanzada VPP = 3% (95% IC 1-4) Cánceres VPP = 1% (95% IC 0,1-2)	VPP para adenoma = 48,6% VPP neoplasia avanzada = 34,3%. No comparaciones inter-TSOH	VPP adenoma o malignidad (<i>malignancy</i>): FxS = 58%, HOS = 59%, p = 0,87 Adenoma >1 cm o malignidad: FxS = 17%, HOS = 30%, p = 0,09 malignidad: FxS = 7%, HOS = 14%, p = 0,18
VPN	Test OCH Pólipos VPN = 91 (95% IC 90-92) Neoplasia avanzada VPN = 99 (95% IC 99-99) Cánceres VPN = 100 (95% IC 100-100) Test CFOBB Pólipos VPN = 90% (95% IC 90-91) Neoplasia avanzada VPN = 99 (95% IC 98-99) Cánceres VPN = 99% (95% IC 99-100)	No estudiada	No estudiada

	Cheng et al (2002), Taiwan	Cole et al (2003), Australia	Ko et al (2003), USA
Mortalidad CCR	No estudiada	No estudiada	No estudiada
Aceptación (Compliance)	No estudiada	No estudiada	No estudiada
Complicaciones	Colonoscopia: Perforación n = 2, hemorragia n = 5, Mortalidad n = 0	No facilitada	No facilitada

* Fuente: Datos obtenidos a partir del informe de evaluación "Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature". New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)

** Datos del estudio de Hardcastle y col (1996), obtenidos a partir del informe de evaluación "Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal". Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t)

Anexo 9. Estudios primarios sobre la sigmoidoscopia flexible

	Estudio multicéntrico PLCO, Estados Unidos, Weissfeld et al (2005)⁴⁰	Estudio multicéntrico PLCO, Schoen et al (2003)⁴¹
Diseño	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 10 centros	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 10 centros
Período de reclutamiento	1993-2001	1993-2001
Años de seguimiento	13 años y prosigue	
Población	Población hombres y mujeres con edades entre 55-74 años	Población 11.583 hombres y mujeres con edades entre 55-74 años con sigmoidoscopia inicial negativa
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios de inclusión: sin historia personal de cáncer de próstata, pulmón, ovario y colorrectal Criterios exclusión: individuos con tratamiento neoplásico, previa colectomía total, neumonectomía, prostatectomía u ooforectomía bilateral; participación en otros programas de cribado o estudios de prevención primaria; reciente administración de finasteride o tamoxifeno. En 1995 se excluyeron del estudio a los hombres que informaron de haberse realizado más de un test de PSA y a las personas que informaron de haberse realizado proctoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia o enema baritado en los 3 años anteriores al reclutamiento	Criterios de inclusión / Criterios exclusión: del PLCO
Participantes	N = 154.942 aleatorizados en 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Cribado = 77.465 • Control = 77.477 Edad media = 54,4 años G. Cribado: hª familiar de CCR 7.280 (9,7%) y antecedentes personales de pólipos colorrectales 5.348 (7,4%)	9.317 sujetos retornaron para la repetición de la sigmoidoscopia a los 3 años. 951 (73,6%) se realizó un seguimiento diagnóstico con nueva sigmoidoscopia y colonoscopia
Intervención	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm
Grupo comparación	No cribado	No cribado
Definición de cribado positivo	Cribado positivo = detección de pólipo o masa Cribado negativo = exploración de al menos 50 cm con el tubo con adecuada preparación del intestino y ausencia de lesiones	Detección de pólipo o masa con técnica adecuada
% test positivos (n)	23,4% (15.150)	13,9% (1.292)

	Estudio multicéntrico PLCO, Estados Unidos, Weissfeld et al (2005)⁴⁰	Estudio multicéntrico PLCO, Schoen et al (2003)⁴¹																																								
Prueba diagnóstica en resultado positivo	No definidas en el protocolo las pruebas a realizar; en resultado positivo se derivaba a los médicos personales para seguimiento diagnóstico	El 89% (847) se examinó con colonoscopia y el 11% con sigmoidoscopia																																								
Estadios del CCR N (%)	Localización N = 169 CCR Proximal a la flexura esplénica 25 (14,8) flexura esplénica o colon descendente 8 (4,7) Rectosigma 131 (77,5) Cáncer sincrónico en flexura esplénica y colon descendente 5 (3,0) Estadaje diagnóstico TNM I 99 (58,6) II 31 (18,3) III 25 (14,8) IV 5 (3,0) Incompleta 9 (5,3) Definen cáncer in situ y displasia severa como sinónimos	Estadaje diagnóstico TNM <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nº</th> <th>Localización</th> <th>Estadio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Sigma a 40 cm</td> <td>T3N2M1</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Sigma</td> <td>T2N0M0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Descendente</td> <td>T3N1M1</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Recto</td> <td>T2NXMX</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Recto</td> <td>TXNXMX</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Cáncer a 35 cm</td> <td>2NXM0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Ciego</td> <td>T1N0M0</td> </tr> </tbody> </table>	Nº	Localización	Estadio	1	Sigma a 40 cm	T3N2M1	1	Sigma	T2N0M0	1	Descendente	T3N1M1	1	Recto	T2NXMX	1	Recto	TXNXMX	1	Cáncer a 35 cm	2NXM0	1	Ciego	T1N0M0																
Nº	Localización	Estadio																																								
1	Sigma a 40 cm	T3N2M1																																								
1	Sigma	T2N0M0																																								
1	Descendente	T3N1M1																																								
1	Recto	T2NXMX																																								
1	Recto	TXNXMX																																								
1	Cáncer a 35 cm	2NXM0																																								
1	Ciego	T1N0M0																																								
Prevalencia / Incidencia	Frecuencia y Odds de cáncer o adenoma en el grupo cribado por género y edad Mujeres: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Cribado</th> <th>Cáncer/ adenoma (fr/1000)</th> <th>Odds ratio (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>55-59</td> <td>1.084</td> <td>561 (50,6)</td> <td>1 (referencia)</td> </tr> <tr> <td>60-64</td> <td>9.630</td> <td>607 (63,0)</td> <td>1,26 (1,12 - 1,42)</td> </tr> <tr> <td>65-69</td> <td>6.849</td> <td>526 (76,8)</td> <td>1,56 (1,38 - 1,77)</td> </tr> <tr> <td>70-74</td> <td>4.047</td> <td>322 (79,6)</td> <td>1,62 (1,41 - 1,87)</td> </tr> </tbody> </table> Hombres: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Cribado</th> <th>Cáncer/ adenoma (fr/1000)</th> <th>Odds ratio (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>55-59</td> <td>10.638</td> <td>1.084 (101,9)</td> <td>2,13 (1,92 - 2,37)</td> </tr> <tr> <td>60-64</td> <td>10.428</td> <td>1.271 (121,9)</td> <td>2,60 (2,35 - 2,89)</td> </tr> <tr> <td>65-69</td> <td>7.685</td> <td>988 (128,6)</td> <td>2,77 (2,48 - 3,08)</td> </tr> <tr> <td>70-74</td> <td>4.297</td> <td>511 (118,9)</td> <td>2,53 (2,23 - 2,87)</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	Cribado	Cáncer/ adenoma (fr/1000)	Odds ratio (IC95%)	55-59	1.084	561 (50,6)	1 (referencia)	60-64	9.630	607 (63,0)	1,26 (1,12 - 1,42)	65-69	6.849	526 (76,8)	1,56 (1,38 - 1,77)	70-74	4.047	322 (79,6)	1,62 (1,41 - 1,87)	Edad	Cribado	Cáncer/ adenoma (fr/1000)	Odds ratio (IC95%)	55-59	10.638	1.084 (101,9)	2,13 (1,92 - 2,37)	60-64	10.428	1.271 (121,9)	2,60 (2,35 - 2,89)	65-69	7.685	988 (128,6)	2,77 (2,48 - 3,08)	70-74	4.297	511 (118,9)	2,53 (2,23 - 2,87)	Incidencia a los 3 años de repetir la sigmoidoscopia (N = 9.317) Incidencia del Nº de individuos con adenoma/ cáncer en colon distal y proximal Adenoma no avanzado = 274 (2,8%) Adenoma avanzado* = 111 (1,2%) Cáncer = 7 (8%) *adenoma avanzado es aquel que presenta vellosidades y/o el tamaño es ≥ 1 cm y/o tiene severa displasia
Edad	Cribado	Cáncer/ adenoma (fr/1000)	Odds ratio (IC95%)																																							
55-59	1.084	561 (50,6)	1 (referencia)																																							
60-64	9.630	607 (63,0)	1,26 (1,12 - 1,42)																																							
65-69	6.849	526 (76,8)	1,56 (1,38 - 1,77)																																							
70-74	4.047	322 (79,6)	1,62 (1,41 - 1,87)																																							
Edad	Cribado	Cáncer/ adenoma (fr/1000)	Odds ratio (IC95%)																																							
55-59	10.638	1.084 (101,9)	2,13 (1,92 - 2,37)																																							
60-64	10.428	1.271 (121,9)	2,60 (2,35 - 2,89)																																							
65-69	7.685	988 (128,6)	2,77 (2,48 - 3,08)																																							
70-74	4.297	511 (118,9)	2,53 (2,23 - 2,87)																																							
Sensibilidad	No facilitada	No facilitada																																								
Especificidad	No facilitada	No facilitada																																								
VPP	52,2 (11.241*) para cáncer o adenoma *personas con seguimiento diagnóstico y diagnosticados durante los 365 días posteriores al cribado positivo	No facilitada																																								
Mortalidad CCR	Datos no disponibles actualmente	Resultados para el 2008																																								
Aceptación (Compliance)	83,5% (64.658) sigmoidoscopia inicial	80,4% (n = 9.317) repetición sigmoidoscopia a los 3 años																																								
Complicaciones	No facilitada	No facilitada																																								
Grado evidencia	1+	Estudio dentro del PLCO																																								

	Estudio multicéntrico PLCO, Schoen et al (2006)⁴²				
Diseño	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 10 centros				
Período de reclutamiento	1993-2001				
Años de seguimiento	13 años y prosigue				
Población	Grupo cribado 77.465 hombres y mujeres de edades entre 55-74 años				
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios seguidos por el PLCO				
Participantes	64.658 sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia				
Intervención	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm Realizada por personal especialistas y enfermeras entrenadas				
Grupo comparación	No cribado				
Definición de cribado positivo	Detección de pólipo o masa				
% test positivos (n)	23,4% (15.150)				
Prueba diagnóstica en resultado positivo	No definidas en el protocolo las pruebas a realizar, en resultado positivo se derivaba a los médicos personales para seguimiento diagnóstico				
Estadios del CCR N (%)	No facilitado				
Prevalencia / Incidencia	Rendimiento diagnóstico				
		Pólipos ≥1 cm		Pólipos 0,5-0,9 cm	
		Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
	Cáncer	38 (6,3)	79 (6,5) 15	8 (0,6)	15 (0,7)
	Adenoma avanzado	326 (54,2)	663 (54,8) 1,8	207 (14,5)	348 (15,9)
Sensibilidad	No estudiada				
Especificidad	No estudiada				
VPP	No estudiada				
Mortalidad CCR	Datos no disponibles				
Aceptación (Compliance)	83,5% (64.658) sigmoidoscopia inicial				
Complicaciones	No facilitada				

	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan et al (2002)³⁹	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore et al (2004)⁴³
Diseño	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 6 centros: Arezzo, Génova, Turín, Milán, Biella, Rimini Aleatorización por algoritmos de n° aleatorios computarizados	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 6 centros
Período de reclutamiento	1995-1999	1995-1999
Años de seguimiento	Prosigue en la actualidad	
Población	Población 236.568 personas identificada a través de sus médicos de familia o directamente a través del registro del NHS. Hombres y mujeres de edades entre 55-64 años que residían en las 6 áreas del estudio	Población 851 personas que fueron remitidas para colonoscopia dentro del ensayo SCORE 625 personas cumplían los criterios de inclusión 581 aceptaron la colonoscopia 440 con colonoscopia completa 426 con histología distal disponible
Criterios inclusión / Criterios exclusión	Criterios inclusión: personas que respondieron al cuestionario y contestaban que probablemente o seguro se realizarían la sigmoidoscopia Criterios de exclusión: Los No respondedores al cuestionario; los respondedores que contestaban que probablemente o seguro no se realizarían la sigmoidoscopia; aquellos con historia personal de pólipos o cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal, con 2 o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal y las personas que informaron de haberse realizado sigmoidoscopia, colonoscopia en los 2 años anteriores al reclutamiento	Criterios inclusión: pacientes con pólipos > 5 mm en colon distal remitidos para colonoscopia en el ensayo SCORE Colonoscopia completa Colonoscopia definida como completa si se visualizaba el ciego en el primer examen o dentro de los 6 meses desde el cribado Criterios de exclusión: pacientes con colonoscopia completa sin histología del pólipo distal. Pacientes con CCR distal
Participantes	N = 34.292 se aleatorizaron en dos grupos: • Cribado = 17.148 • Control = 17.144	N = 426 sujetos con pólipos > 5 mm en colon distal, colonoscopia completa y estudio histológico distal disponible
Intervención	Colonoscopia 140 cm en 5 centros y Sigmoidoscopia en un centro	Colonoscopia realizada al mes de la sigmoidoscopia en la misma unidad de endoscopia. Enema baritado de doble contraste en aquellos pacientes con disconfort o con examen no completo por inadecuada preparación intestinal. Definición de cáncer = invasión de células malignas en las mucosas musculares. Los pólipos detectados en la sigmoidoscopia incluidas las lesiones localizadas más allá de la unión sigma-colon descendente, fueron clasificados como distales.
Grupo comparación	No cribado	
Definición de cribado positivo	No definido	Adenoma avanzado = adenomas \geq 10 mm, o con componente vellosa > 20% o severa displasia.

	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan et al (2002)³⁹	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore et al (2004)⁴³												
% test positivos (n)	No facilitado	No facilitado												
Prueba diagnóstica en resultado positivo	<p>Colonoscopia: Los pólipos > 5 mm fueron remitidos a colonoscopia.</p> <p>La colonoscopia también se indicó en aquellas lesiones que al realizar el estudio histológico presentaban severa displasia, componente vellosa > 20%, presencia de ≥ 3 adenomas o cáncer invasivo.</p> <p>La colonoscopia también se recomendó en pacientes con al menos un pólipo y preparación del intestino inadecuada</p> <p>Enema baritado de doble contraste si no se puede hacer la colonoscopia por disconfort del paciente.</p>	No facilitado												
Estadios del CCR Dukes N (%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>17 (31,5%)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>9 (16,7%)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>14 (25,9%)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>2 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>54 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>		N (%)	A	17 (31,5%)	B	9 (16,7%)	C	14 (25,9%)	D	2 (3,7)	Total	54 (100%)	No facilitado
	N (%)													
A	17 (31,5%)													
B	9 (16,7%)													
C	14 (25,9%)													
D	2 (3,7)													
Total	54 (100%)													
Prevalencia	<p>Colon Distal</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>*Pólipos</td> <td>515 (5,2%)</td> </tr> <tr> <td>Adenomas</td> <td>1.070 (10,8%)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer</td> <td>47 (0,5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Colon proximal</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pólipos</td> <td>174 (23,3%)</td> </tr> <tr> <td>Adenomas</td> <td>116 (15,5%)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer</td> <td>7 (0,9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*definición de pólipo distal: aquellos pólipos detectados por la sigmoidoscopia, incluidos los localizadas más allá de la unión sigma-colon descendente</p>	*Pólipos	515 (5,2%)	Adenomas	1.070 (10,8%)	Cáncer	47 (0,5%)	Pólipos	174 (23,3%)	Adenomas	116 (15,5%)	Cáncer	7 (0,9%)	<p>Pólipos proximales 87 (20,4%)</p> <p>Neoplasia avanzada proximal 29 (6,9%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer = 4 • Adenomas avanzados = 25
*Pólipos	515 (5,2%)													
Adenomas	1.070 (10,8%)													
Cáncer	47 (0,5%)													
Pólipos	174 (23,3%)													
Adenomas	116 (15,5%)													
Cáncer	7 (0,9%)													
Incidencia	Datos no facilitados actualmente	No estudiado												
VPP	No estudiado	<p>VP de Neoplasia proximal avanzada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pólipos distales pequeños*: 8/208 = 3,9% • Pólipos distales grandes**: 21/218 = 9,6% <p>OR = 2,66 (IC 1,09- 6,62)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo bajo riesgo: 4/160 = 2,5% • Grupo alto riesgo: 25/ 266 = 9,4% <p>OR ajustado = 3,19 (IC 1,06- 9,59)</p> <p>*Pólipos pequeños = diámetro entre 6 y 9 mm</p> <p>**Pólipos grandes = diámetro ≥10 mm</p>												
Mortalidad CCR	Datos no facilitados actualmente	No estudiado												

	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan et al (2002)³⁹	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore et al (2004)⁴³
Aceptación (Compliance)	El 24% de la población respondió al cuestionario El 18% de la población aceptó a participar en el estudio El 58% de los sujetos del grupo cribado aceptó la realización de la sigmoidoscopia	El 93% aceptó la realización de colonoscopia
Complicaciones	Sigmoidoscopia (n = 9.911): 1 perforación Colonoscopia (n = 775): 1 perforación 1 hemorragia	No facilitadas
Grado evidencia	+1	Estudio de pruebas diagnósticas dentro del SCORE

	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Bonelli et al (2006)			
Diseño	Estudio retrospectivo dentro del Ensayo SCORE			
Población	Población 8.445			
Criterios inclusión / Criterios exclusión	Criterios inclusión: sujetos del ensayo SCORE con sigmoidoscopia completa Criterios de exclusión: sujetos con sigmoidoscopia incompleta, tamaño o histología de las lesiones distales			
Participantes	N = 8.202 Sujetos con precibado negativo = 883			
Intervención	Sigmoidoscopia flexible			
Grupo comparación	No cribado			
Definición de cribado positivo	No definido			
% test positivos (n)	No facilitado			
Prueba diagnóstica en resultado positivo	<p>Colonoscopia: Los pólipos > 5 mm fueron remitidos a colonoscopia. La colonoscopia también se indicó en aquellas lesiones que al realizar el estudio histológico presentaban severa displasia, componente vellosa > 20%, presencia de ≥ 3 adenomas o cáncer invasivo La colonoscopia también se recomendó en pacientes con al menos un pólipo y preparación del intestino inadecuada</p> <p>Enema baritado de doble contraste si no se puede hacer la colonoscopia por disconfort del paciente</p> <p>*definición de pólipo distal: aquellos pólipos detectados por la sigmoidoscopia, incluidos los localizadas más allá de la unión sigma-colon descendente</p>			
Estadios del CCR N (%)	No facilitado			
Prevalencia		3-5 años	6-10 años	> 10 años
	Riesgo absoluto adenomas avanzados	1,5%	0,9%	0,9%
Incidencia	No estudiada			
VPP	No estudiado			
Mortalidad CCR	Datos no facilitados actualmente			
Aceptación (Compliance)	No facilitadas			
Complicaciones	No facilitadas			

Anexo 10. Características de los estudios sobre la sigmoidoscopia flexible incluidos en fuentes secundarias

	Estudio Telemark, Noruega Thiis-Evensen y col (1999), Thiis-Evensen y col (2001)	Estudio multicéntrico UKFSST (2002), UK										
Diseño	ECA	ECA										
Grado evidencia	Grado III-1 Seguimiento 10 y 13 años	Grado II										
Participantes	<p>Población 9.957 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 50-59 años obtenidos del registro de Telemark</p> <p>N = 799, aleatorizados en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cribado = 400 • Control = 399 <p>Edad media = 54,4 años</p> <p>Se incluyeron individuos con CCR previo.</p> <p>Criterios exclusión: individuos con retraso mental severo, con tratamiento neoplásico o condiciones anatómicas que imposibilitasen la realización de endoscopia</p>	<p>Población de 14 centros de Atención Primaria de UK, 375.444 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-64 años.</p> <p>Se les invitó mediante cuestionario postal a la participación del ensayo. El 55% (n = 170.432) aceptó participar en el ensayo.</p> <p>N = 170.432, aleatorizados en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cribado = 57.254 • Control = 113.178 <p>Criterios exclusión: individuos con antecedentes de cáncer colorrectal, adenomas o enfermedad inflamatoria intestinal; expectativa de vida < 5 años o sigmoidoscopia o colonoscopia en los 3 años anteriores</p>										
Intervención	Sigmoidoscopia flexible	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm										
Grupo comparación	No cribado	No cribado										
% test positivos	No facilitada	No facilitada										
Estadios del CCR (Dukes), Nº (%)	No facilitada	<table> <tr> <td>A</td> <td>55 (39)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16 (11)</td> </tr> <tr> <td>C1</td> <td>28 (20)</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>8 (6)</td> </tr> <tr> <td>NC</td> <td>33</td> </tr> </table>	A	55 (39)	B	16 (11)	C1	28 (20)	C2	8 (6)	NC	33
A	55 (39)											
B	16 (11)											
C1	28 (20)											
C2	8 (6)											
NC	33											

	Estudio Telemark, Noruega Thiis-Evensen y col (1999), Thiis-Evensen y col (2001)	Estudio multicéntrico UKFSST (2002), UK
Incidencia CCR	<p>(1999) Incidencia de CCR durante el cribado y en el seguimiento:</p> <p>G. Cribado: 2/400</p> <p>G. Control: 10/399</p> <p>RR = 0,20 (IC 95% 0,03- 0,95)</p> <p>p = 0,02</p> <p>(2001) Prevalencia de adenomas</p> <p>G. Cribado: 78 (37%) G. Control: 103 (43%)</p> <p>RR = 0,9; 95% IC 0,7-1,1; p = 0,3</p> <p>Tener 1 o 2 adenomas</p> <p>G. Cribado: 61 (29%)</p> <p>G. Control: 78 (32%)</p> <p>Tener 3 o más adenomas</p> <p>G. Cribado: 17 (8%)</p> <p>G. Control: 25 (10%)</p> <p>RR = 0,8; 95% IC 0,4-1,5; p = 0,5</p> <p>RR adenomas ≥ 5 mm 0,7; 95% IC 0,5-0,95; p = 0,03.</p> <p>Adenomas de alto riesgo (severa displasia, ≥ 10 mm de diámetro, componente veloso)</p> <p>G. Cribado: 16 (8%)</p> <p>G. Control: 32 (13%)</p> <p>RR = 0,6; 95% IC 0,3-1,0; p = 0,07.</p>	<p>Resultados de Incidencia para el 2008</p> <p>Prevalencia de pólipos y cáncer en el colon distal en el G. Cribado</p> <p>Pólipos</p> <p>1 o 2 = 10.258 (25,2%)</p> <p>3 o más = 2.021 (5,0%)</p> <p>pólipo ≥ 1 cm 1.293 (3,2%)</p> <p>Adenomas</p> <p>1 o 2 = 4.931 (12,1%)</p> <p>3 o más = 250 (0,6%)</p> <p>tubulovellosidades o vellosidades histológicas 964 (2,4%)</p> <p>displasia severa 301 (0,7%)</p> <p>Lesiones alto riesgo 1.905 (4,7%)</p> <p>Cáncer 131 (0,3%)</p> <p>Prevalencia de pólipos y cáncer en el colon proximal de las 2.051 personas que se sometieron a colonoscopia</p> <p>Pólipos</p> <p>1 o 2 = 462 (22,5%)</p> <p>3 o más = 102 (5,0%)</p> <p>pólipo ≥ 1 cm 93 (4,5%)</p> <p>Adenomas</p> <p>1 o 2 = 386 (18,8%)</p> <p>3 o más = 75 (3,7%)</p> <p>tubulovellosidades o vellosidades histológicas 70 (3,4%)</p> <p>displasia severa 23 (1,1%)</p> <p>Cáncer 9 (0,4%)</p>
Sensibilidad	No facilitada	No facilitada
Especificidad	No facilitada	No facilitada
VPP	No facilitada	No facilitada
VPN	No facilitada	No facilitada
Mortalidad CCR	<p>G. Cribado n = 55/400 (14%)</p> <p>G. Control n = 35/399 (9%)</p> <p>RR = 1,57; 95% IC 1,03-2,4</p> <p>p = 0,02</p>	Resultados para el 2008
Aceptación (Compliance)	No facilitada	<p>55%</p> <p>71% G. Cribado cumplimentó el cribado</p>
Complicaciones	No se registró ninguna	<p>5 perforaciones:</p> <p>1/40.332 (0,003%) sigmoidoscopias</p> <p>4/2.377 (0,17%) colonoscopias</p>

Anexo 11. Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado

	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan et al (2005)⁴⁸	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)⁴⁸
Diseño	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 5 centros geográficos	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 3 áreas geográficas
Período de reclutamiento	1999-2001	1 Febrero-24 Octubre 2004
Años de seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento con colonoscopia a los 3 años en pacientes con adenomas de alto riesgo* • Sujetos con TSOH positivo y colonoscopia negativa, repetición del TSOH a los 6 años <p>* adenomas de alto riesgo (tamaño > 10 mm, alto grado de displasia, componentes vellosos >20% o ≥ 3 adenomas)</p>	
Población	Población 28.319 personas, obtenidas del listado de pacientes de sus médicos de familia Hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-64 años que residían en las 5 áreas del estudio	Población obtenida de los registros de votos de la Oficina Electoral Commonwealth. Hombres y mujeres con edades entre: 50-54 años y 65-69 años
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	<p>Criterios inclusión: residentes de los cinco centros geográficos con edades entre 55-64 años y no habían sido reclutados en el ensayo SCORE.</p> <p>Criterios de exclusión: no autorización del consentimiento informado; enfermedad terminal; enfermedad inflamatoria intestinal; historia de pólipos o cáncer colorrectal; 2 familiares de primer grado con cáncer colorrectal; endoscopia colorrectal o TSOH en los 2 años previos al reclutamiento</p>	<p>Criterios inclusión: Personas asintomáticas con riesgo medio para CCR</p> <p>Criterios de exclusión: Personas sintomáticas; hª familiar o personal de CCR; endoscopia colorrectal o enema baritado en los 5 años previos al reclutamiento; TSOH en los 12 meses previos; serías comorbilidades; no hablar en inglés</p>
Participantes	<p>N = 26.255 sujetos se aleatorizaron en cinco grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TSOH por correo = 2.266 sujetos 2. TSOH por el médico de familia o por el centro de cribado = 5.893 3. Elección del paciente de TSOH o sigmoidoscopia = 3.579 4. Sigmoidoscopia = 3.650 5. Sigmoidoscopia + TSOH bienal = 10.867 	<p>N = 1.679 sujetos se aleatorizaron en 6 grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TSOH 2. TSOH y SF 3. Colonoscopia virtual 4. Colonoscopia 5. y 6. elegían el método de cribado <p>Sujetos elegidos = 1.333; excluidos = 278</p>

	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan et al (2005)⁴⁸	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)⁴⁸
Intervención	<p>TSOH-I Immudia-HemSp, Fujirebio Inc, Tokio No restricción de dieta</p> <p>Sigmoidoscopia 140 cm de colonoscopia Preparación del intestino No restricción de dieta</p>	<p>TSOH-I Inform, Enterix, Sydney, NSW Si test positivo se recomendaba colonoscopia</p> <p>TSOH-I/SF Inform, Enterix, Sydney, NSW</p> <p>Colonoscopia virtual Dosis total radiación < 5mSv por persona cribada</p> <p>Colonoscopia Misma preparación del intestino que colonoscopia (no describen la preparación)</p>
Grupo comparación	Varias técnicas de cribado	Varias técnicas de cribado
Definición de cribado positivo	TSOH-I: si la muestra daba una reacción de aglutinación: 1:8	TSOH-I: No definido SF: si pólipos biopsiados eran adenomas Colonoscopia virtual: pólipos < 5 mm o ≥2 pólipos de cualquier tamaño.
% test positivos (n)	TSOH-I: 122 (4,3%) resultado positivo	TSOH-I: 4/ 122 = 3,2% TSOH-I / SF: 6/52 = 11,5% CCT: 11/38 = 28,9%
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia si: TSOH-I positivo; en Sigmoidoscopia si pólipos grandes (≥ 10 mm) o pólipos de alto riesgo (< 2 adenomas, componente vellosos > 20% o alto grado de displasia); preparación intestino inadecuada y detección de al menos 1 pólipo Enema baritado de doble contraste: colonoscopia no completa por disconfort del paciente	Colonoscopia si: TSOH-I positivo o sigmoidoscopia positiva
Estadios del CCR	No proporcionado	
Prevalencia	<p>TSOH-I:</p> <p>Prevalencia general *cáncer colorrectal = 10 (3,5 por 1000) **adenoma avanzado = 39 (1,4%) Prevalencia de Neoplasia avanzada por grupos de edad Edad 55-59 años (referencia); 60-64 años ORajustado = 5,10 (IC 1,79-14,50)</p> <p>Sigmoidoscopia / sigmoidoscopia +TSOH bienal Pólipos = 18,6% Adenoma avanzado = 5,3% (492/4025) Cáncer = 3,5 por 1000 cribados (14/4025)</p> <p>Elección de sigmoidoscopia (grupo 3) Adenoma avanzado = 3,6% (16/441) Cáncer = 0,9% (4/441)</p>	<p>TSOH-I: Adenomas: 2/122 = 1,6% Adenomas avanzados: 1/122 = 0,8%</p> <p>TSOH-I / SF: Adenomas: 6/52 = 11,5% Adenomas avanzados: 0</p> <p>CCT: Adenomas: 4/38 = 10,5% Adenomas avanzados: 1/38 = 2,6%</p> <p>Colonoscopia Adenomas: 13/63 = 10,5% Adenomas avanzados: 5/63 = 7,9%</p>

	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan et al (2005)⁴⁸	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)⁴⁸
Incidencia	No datos	No datos
VPP	TSOH VPP para neoplasia avanzada (cáncer o adenoma avanzado) = 45,3% (rango 33,3%-62,5%)	
Mortalidad CCR	No estudiada	No estudiada
Participación	Tasa de participación por grupos 1, 2, 3, 4, y 5 fue 30,1% (682/2.266), 28,1% (1.654/5.893), 27,1% (970/3.579), 28,1% (1.026/3.650), y 28,1% (3.049/10.867), respectivamente	Global: 20,9% Por grupos: TSOH = 27,4% (64/234); TSOH/SF = 13,7% (31/224); CTC = 16,3% (35/215); colonoscopia = 17,8% (38/214); elección TSOH con kit = 18,6% (42/226); elección TSOH sin kit = 22,7% (50/220)
Aceptación (Compliance)	1. 30,1% 2. 28,1% 3. 27,1% 4. 28,1% 5. 28,1%	TSOH-I = 27,4% TSOH-I/SF = 13,7% CTC = 16,3 Colonoscopia = 17,8% Elección TSOH-I con kit = 18,6% y sin kit 22,7%
Complicaciones	Sigmoidoscopia Hemorragia autolimitada tras polipectomía = 5 (0,1%) Reacciones vagales (nauseas, mareos,..) = 16 (0,4%) 1 parada cardíaca reversible con alta hospitalaria a las 24 horas Colonoscopia Hemorragia = 9/332 (2,7%), 8 autolimitadas, 1 severa con ingreso hospitalario Reacciones vagales leves = 5 (1,5%)	Complicaciones de los procedimientos fueron evaluadas por el coordinador del estudio mediante contacto telefónico a las 4 semanas del procedimiento. No hemorragia, perforación u otras complicaciones serias Resultados cuestionario TSOH-I Menos desagradable que lo esperado = 82% Más desagradable que lo esperado = 1,4% SF Menos desagradable que lo esperado = 74,3% Más desagradable que lo esperado = 2,9% CTC Menos desagradable que lo esperado = 40,5% Más desagradable que lo esperado = 32,4% Colonoscopia Menos desagradable que lo esperado = 83,9% Más desagradable que lo esperado = 3,2%
Grado evidencia	-1	-1

Bibliografía

1. Clasificación internacional de Enfermedades. 9ª Revisión MC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (2ª ed) 1984.
2. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. 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; 2003. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes: INF2003/02.
3. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS) 2003.
4. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [en prensa].
5. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 533-43.
6. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp* 2003; 73: 2-8.
7. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia del cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit* 2001; 15: 380-8.
8. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2000. Centro Nacional de Epidemiología, 2000. En: <http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm>.
9. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Hakulinen T, Micheli A et al. **Toward a comparison of survival in American and European cancer patients.** *Cancer* 2000; 89: 893-900.
10. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical aspects of sporadic colorectal cancer. En: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal cancers*. Filadelfia: Saunders, 2003; 379-405.
11. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Micheli A and Mugno E. Measuring cancer prevalence in Europe: the EURO-PREVAL Project *Annals of Oncology* 2002; 13: 831-839.
12. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-52.

13. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. Philadelphia: Lippincott JB; 1992.
14. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. ANALES Sis San Navarra 2003; 26: 79-97.
15. Barreales L, Blasco JA, Sabés R. Eficacia del cribado colorrectal en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Agencia Laín Entralgo (UETS); noviembre 2005. IT02/2005.
16. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2001; 165 (2): 206-8.
17. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report N°: Public Health Paper 34.
18. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137: 96-104.
19. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53 (1): 27-43.
20. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology. 2003; 124 (2): 544-60.
21. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000; 95 (4): 868-77.
22. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4.
23. Gimeno-García A. Z, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, Quintero E. Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de detección de sangre oculta en heces. Gastroenterología práctica 2006; 15: 20-26.
24. Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for Colorectal cancer in adults. Agency for Healthcare Research and Quality. Systematic evidence review n° 7, Pub. n° 02-S003. July 2002.

25. Immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer screening. ECRI (Emergency Care Research Institute) Health Technology Assessment Information Service. April 2006. Issue n° 133.
26. Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4 (14).
27. Grading system en Levels of evidence and grades of recommendation. SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50. Mayo de 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
28. Oxman AD, Guyatt GH et al, User's Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-1371.
29. Downs SH, Black. N15. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1998; 52: 377-384.
30. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. User's guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. *JAMA* 1999; 281 (13): 1214-9.
31. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (7): 1674-80.
32. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *International Journal of Cancer* 2005; 115(3): 493-6.
33. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol* 2006; 7 (2): 127-31.
34. Guittet L et al. Comparison of a guaiac-based and an immunochemical fecal occult test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut* published online 4 Aug 2006.
35. Lachlan. Faecal occult blood testing for population health screening. Medical Services Advisory Committee (MSAC); 2004. Pub n°3533.
36. Kerr. J, Broadstock M, Day P, and Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature. New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) Report 2005; 8 (1).
37. Prorok PC et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21: 273S-309S.

38. Atkin WS et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300.
39. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of “once-only sigmoidoscopy” –SCORE. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94 (23): 1763-72.
40. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97 (13): 989-97.
41. Shoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003; 290: 41-48.
42. Shoen RE, Weissfeld JL, Pinsky PF, Riley T. Yield of advanced adenoma and cancer based on polyp size detected at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2006; 31: 1683-89.
43. Senore et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum* 2004; 1331-1340.
44. Bonelli L, Sciallero S, Senore C, Zappa M, Aste H, Andreoni B, Angioli D, Ferraris R, Gasperoni S, Malfitana G, Pennazio M, Atkin W, Segnan N; SCORE Working Group. History of negative colorectal endoscopy and risk of rectosigmoid neoplasms at screening flexible sigmoidoscopy. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Mar; 21(2): 105-13.
45. CT colonography (virtual colonoscopy) for colon cancer screening. Blue Cross Blue Shield Association 2006.
46. Virtual colonoscopy. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2002.
47. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). *Interventional Procedure Guidance* 129. NICE 2005.
48. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97 (5): 347-57.
49. The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Medical Journal of Australia* 2006; 184 (11): 546-50.
50. Gohagan JK, Levin DL, Prorok PC, Sullivan D, editors. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21 (6 Suppl): 249S-406S.

51. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635-42.



9 788445 113116

P.V.P.: 6 euros



www.msc.es
www.madrid.org/laintralgo