

Cribado poblacional del cáncer colorrectal: una revisión sistemática

L. Paz-Valiñas^a y G. Atienza Merino^b

^aAxencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento. Servicio Galego de Saúde. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bComplejo Hospitalario de Pontevedra. Servicio Galego de Saúde. Pontevedra. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal (CCR) supone un importante problema de salud pública debido a su alta frecuencia de aparición y su mortalidad. Presenta una serie de características que lo convierten en candidato idóneo para la realización de un cribado poblacional. El objetivo de este estudio es analizar el estado de conocimiento acerca de la eficacia/efectividad del cribado del CCR mediante el análisis de sangre oculta en heces (SOH), rectosigmoidoscopia y colonoscopia en personas asintomáticas para la enfermedad.

MÉTODO: Revisión sistemática de la bibliografía de cada uno de los métodos de detección temprana. Las bases de datos consultadas fueron, entre otras, MEDLINE y PREMEDI-NE (1966-2002), Embase (1980-2002), HTA y Cochrane. Se seleccionaron los artículos de acuerdo con unos criterios explícitos y se clasificaron en función de su nivel de calidad de evidencia científica.

RESULTADOS: El test de SOH es el mejor validado, con un mayor número de ensayos aleatorizados y controlados. Los resultados de sensibilidad y especificidad del test y de reducción de la mortalidad por CCR varían ampliamente dependiendo de la técnica empleada. El descenso en la mortalidad por esta causa en los grupos sometidos a cribado mediante SOH fue entre un 15 y un 33%.

El número y la calidad de los estudios realizados para valorar la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia como método de detección temprana son mucho menores. Si bien la tasa de detección de pólipos es mayor que con el test de

SOH, el valor de estas pruebas como técnicas de cribado no se ha analizado mediante ensayos aleatorizados y controlados.

CONCLUSIÓN: El cribado poblacional del CCR produce una reducción de la mortalidad por dicha causa. Sin embargo, existe una falta de consenso acerca de la elección del método de cribado y de su periodicidad.

La estrategia mejor avalada para utilizar como prueba primaria de detección es el test de SOH. La sigmoidoscopia y colonoscopia quedarían, hasta la fecha, únicamente como herramientas de diagnóstico debido, principalmente, a su carácter invasivo.

POPULATION SCREENING FOR COLORECTAL CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is a serious public health problem due to its high frequency and the mortality it provokes. This disease presents a series of characteristics that make it an ideal candidate for population screening. The aim of the present study was to analyze current knowledge on the efficacy/effectiveness of CRC screening through the fecal occult blood test (FOBT), rectosigmoidoscopy and colonoscopy in individuals without symptoms of this disease. **METHOD:** We performed a systematic review of the literature on each of the methods of early detection. The databases consulted were MEDLINE and PREMEDI-NE (1966-2002), Embase (1980-2002), HTA and Cochrane, among others. Articles were selected using explicit criteria and were classified according to their level of scientific evidence.

RESULTS: The best validated test is the FOBT, with the greatest number of randomized controlled trials. The results on the sensitivity and specificity of this test and reduction in mortality from CRC varied widely, depending on the technique used. The decrease in mortality from CRC in groups that underwent screening through FOBT was between 15% and 33%.

The number and quality of the studies performed to evaluate flexible sigmoidoscopy and colonoscopy as methods of early detection were much lower. Although the rate of detection of polyps is greater than with the FOBT, the value of

La presente revisión sistemática forma parte del proyecto de investigación del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III (expediente 01/10066), que lleva por título «Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud».

Correspondencia: L. Paz-Valiñas. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento. Servicio Galego de Saúde. Edificio Administrativo de San Lázaro, s/n. 15781 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
 Correo electrónico: lucinda.paz.valinas@sergas.es

Recibido el 26-1-2004; aceptado para su publicación el 30-3-2004.

these tests as screening techniques has not been analyzed through randomized controlled trials.

CONCLUSION: Population screening for CRC reduces mortality from this disease. However, consensus is lacking on the screening method of choice and on the frequency with which screening should be performed.

The method best supported by the evidence as a primary detection test is the FOBT. To date, sigmoidoscopy and colonoscopy should be used as diagnostic tests only, mainly because of their invasiveness.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) supone un importante problema de salud pública debido a su alta frecuencia de aparición y su mortalidad. En los países desarrollados es el segundo tipo de cáncer más frecuente, después del de pulmón en el varón y del de mama en la mujer¹. En el año 2000 se produjeron en España 6.448 fallecimientos por CCR en varones y 5.184 en mujeres, lo que representa el 3,43 y el 3,04% de las defunciones, respectivamente.

Entre los factores de riesgo del CCR figuran la edad superior a los 45-50 años, debido a una incidencia aumentada de la enfermedad a partir de esa edad, los individuos con pólipos adenomatosos, con colitis ulcerosa o granulomatosa, factores hereditarios como la poliposis familiar adenomatosa, el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot y el síndrome de Lynch. Varias situaciones parecen incrementar la frecuencia de aparición del CCR, tales como la radioterapia pélvica previa, la cirugía abdominal previa (antecedentes de colecistectomía o ureterosigmoidostomía) y los antecedentes personales de cáncer de colon.

Un hecho importante a tener en cuenta es que, cuando se producen los síntomas, el CCR suele encontrarse ya en una etapa avanzada², cuando existen pocas perspectivas para el tratamiento de intención curativa, de aquí la importancia de un diagnóstico temprano. Además, el CCR presenta, entre otras, la característica de ser una enfermedad en la cual el proceso de transformación de la mucosa colónica sana a carcinoma, pasando por la etapa intermedia que representa el adenoma colorrectal, es lento y lleva varios años, característica que lo convierte en un candidato idóneo para la detección temprana³.

Por otra parte, la reducción de la mortalidad y el aumento de la supervivencia están directamente relacionados con el estadio en que se encuentra el cáncer en el momento en que se descubre, por lo que la detección de los adenomas o carcinomas en su estadio asintomático mediante un programa de cribado bien diseñado podría reducir la mortalidad por CCR y aumentar la supervivencia.

Si bien existen diversas pruebas para el cribado del CCR, la más utilizada es el test de sangre oculta en heces (SOH); después estaría la sigmoidoscopia flexible, y por último, la colonoscopia óptica o convencional.

Al considerar la efectividad de un programa de cribado habrá que tener en cuenta no sólo la sensibilidad de la prueba utilizada y la efectividad del tratamiento ofrecido

a las personas a las cuales se les detecta la enfermedad⁴, sino también el intervalo transcurrido entre las pruebas (frecuencia de cribado), el intervalo de edad de las personas sometidas al cribado y el porcentaje de participación en él.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia/efectividad del cribado del CCR mediante el test de SOH, la sigmoidoscopia y la colonoscopia convencional en personas asintomáticas.

MÉTODO

La revisión sistemática de la bibliografía científica se ha realizado según el siguiente esquema:

1. Para el test de SOH, la búsqueda de la bibliografía científica existente se realizó en las bases de datos bibliográficas MEDLINE y PREMEDLINE (Ovid) desde 1966 hasta febrero de 2002, y en Embase (WebSpirs-Silver Platter) de 1980 a febrero de 2002.
2. Para la sigmoidoscopia y la colonoscopia, se llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE y PREMEDLINE (Ovid) desde 1966 hasta junio de 2002, y en Embase (WebSpirs-Silver Platter) de 1980 a junio de 2002.
3. Se establecieron restricciones por idioma, limitando la búsqueda a los artículos publicados en inglés, castellano, francés, portugués o italiano.
4. Las palabras clave utilizadas para la revisión de las publicaciones científicas del test de SOH fueron las siguientes: *colonic neoplasm, rectal neoplasm, colorectal neoplasm, colorectal cancer, screening, faecal occult blood, rehydrated hemocult, unhydrated hemocult*, Hemocult II, Hemocult Sensa (no se realizaron restricciones del tipo de técnica empleada en la detección de SOH).
5. Las palabras clave utilizadas para la revisión de la bibliografía científica sobre las pruebas diagnósticas sigmoidoscopia y colonoscopia fueron las siguientes: *colonic neoplasm, rectal neoplasm, colorectal neoplasm, colorectal cancer, screening, colonoscopy, sigmoidoscopy*.
6. Se realizó, además, una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de HTA (Health Technology Assessment), Healthstar, Cancerlit, Core Biomedical, Cochrane Data Base, CINAHL, Best Evidence y Teseo, además de una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

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

1. En cuanto al diseño, los criterios de inclusión fueron los siguientes: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios descriptivos y artículos de consenso referentes al cribado del CCR. Se establecieron los siguientes criterios de exclusión: estudios de casos y controles, revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales y comentarios.
 2. En cuanto a la población de estudio, se excluyeron aquellos trabajos cuya población de estudio eran individuos pertenecientes a cualquier grupo de riesgo de CCR.
 3. En cuanto a las variables de resultado, se incluyeron los estudios que analizaban, entre otras variables, la reducción de la incidencia del CCR, la supervivencia, la sensibilidad del test, el porcentaje de participación y las complicaciones producidas.
- Por último, con respecto a la calidad de los trabajos, se valoró según el diseño de los estudios, para lo que se estableció una jerarquía de evidencia científica de mayor a menor importancia siguiendo la clasificación de Jovell y Navarro-Rubio⁵.

RESULTADOS

El método que presenta un mayor número de estudios de calidad –basada en el nivel de evidencia científica– para la realización de un cribado poblacional del CCR es el de SOH⁶⁻¹⁰. Los resultados en cuanto a la reducción de la mortalidad y a la sensibilidad y especificidad de la prueba variaron ampliamente según las características de la técnica empleada (rehidratación o no del test, frecuencia de cribado, restricción de dieta para la extracción de las muestras, edad de los participantes, utilización de voluntarios), y el descenso de la mortalidad se situó entre un 15 y un 33% según el ensayo (tablas I y II)⁶⁻¹⁰.

TABLA I. Características de los ensayos que utilizan el test de sangre oculta en heces

	Estudio de Minnesota (EE.UU.) Mandel et al (1993) ⁶	Estudio de Göteborg (Suecia) Kewenter et al (1994) ⁷	Estudio de Nottingham (Reino Unido) Hardcastle et al (1996) ⁸	Estudio de Funen (Dinamarca) Kronbog et al (1996) ⁹ Jorgensen et al (2002) ¹⁰
N.º de individuos	46.551	68.308	152.850	Inicial: 140.000 (reales: 61.933)
Edad (años)	50-80	60-64	45-74	45-75
Período de cribado	1975-1982	Período de intervalo entre cribado: 16-24 meses (20 meses de media) 1985-1995 (estudio principal, pacientes de 50-74 años)	1981-1983 (estudio piloto, pacientes de 45-74 años)	1985-1998
Años de seguimiento	13	9	7,8 de media (4,5-14,5)	13
Tipo y características del test	Hemocult Cribado anual y bienal	Hemocult La mayoría rehidratados, parte del primer cribado y todo el segundo cribado	Hemocult II Cribado bienal No rehidratados (100%)	Hemocult II Cribado bienal No rehidratados (100%)
	Rehidratados (82,5%) y no rehidratados Dos muestras de 3 defecaciones consecutivas Con restricción de dieta	Dos muestras de 3 defecaciones consecutivas Con restricción de dieta	Dos muestras de 3 defecaciones consecutivas Sin restricción de dieta inicial si el test da positivo, restricción dietética 2 días y repetición del test	Dos muestras de 3 defecaciones consecutivas Con restricción de dieta
Criterios de inclusión/exclusión	No se admitieron personas que pudieran estar en grupos de riesgo (antecedentes familiares de CCR, poliposis familiar colónica y enfermedad inflamatoria intestinal)	No especificados	No se admitieron personas con una enfermedad grave o con diagnóstico de CCR en los 5 años previos al estudio No específica los grupos de riesgo	No se admitieron personas con diagnóstico de CCR o con adenomas, ni personas con metástasis de cualquier neoplasia
Aleatorización	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Individual de voluntarios asignados	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Ensayo clínico controlado y aleatorizado Muestra representativa de la población general	Ensayo clínico controlado y aleatorizado Muestra representativa de la población general
Grupos de estudio	Cribado anual (15.570): Mujeres: 8.081 Varones: 7.489 Cribado bienal (15.587): Mujeres: 8.143 Varones: 7.444 Control (15.394): Mujeres: 7.960 Varones: 7.434	Cribado: 34.144 Control: 34.164	Cribado bienal (75.253) Mujeres: 39.123 Varones: 36.130 Control (ciego) (74.998) Mujeres: 38.956 Varones: 36.042	Cribado bienal (30.967) Mujeres: 16.013 Varones: 14.864 Control (ciego) (30.966) Mujeres: 16.116 Varones: 14.850
Características entre grupos	Sin diferencias significativas en edad, sexo y lugar de residencia	No disponible	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo	Grupos homogéneos en cuanto a edad y sexo
Control de sesgos	Análisis por intención de cribado	Análisis por intención de cribado	Análisis por intención de cribado	Análisis por intención de cribado
Aceptación	Cribado anual: 75,2%	Cribado inicial: 63%	Fase piloto: 36,9%	Primer cribado: 66,7% (de los 30.967 del grupo de cribado).
Cribado completado o cumplimiento (100%)	Cribado bienal: 78,4% Cribado anual: 46,2%	Segundo cribado: 60% Cribado inicial: 63%	Estudio principal: 57% 38,2%	Último cribado (después de 7 vueltas): 36% (de los 30.967 del grupo cribado)
Prueba diagnóstica en tests positivos	Cribado bienal: 59,7% Colonoscopia Enema baritado de doble contraste combinado con sigmoidoscopia flexible	Segundo cribado: 60% Proctoscopia Rectosigmoidoscopia (60 cm) Enema baritado de doble contraste Colonoscopia	Colonoscopia Enema baritado de doble contraste combinado con sigmoidoscopia flexible	Colonoscopia Enema baritado de doble contraste
Valoración de la causa de la muerte	Evaluación ciega Criterios utilizados no referenciados Se utilizó un comité de expertos	Se realizó un seguimiento continuado a través del registro del departamento de patología, del registro de cáncer sueco y del registro de muertes (defunción)	Evaluación ciega Verificación de la causa de la muerte por criterios clínicos radiológicos e histológicos. En caso de duda se revisó por un segundo o tercer investigador	Evaluación ciega Verificación de la causa de muerte por criterios clínicos e histológicos. En caso de duda se revisó por un comité independiente
Nivel de evidencia científica	II	II	II	II

CCR: cáncer colorrectal.

TABLA II. Resultados de los ensayos que utilizan el test de sangre oculta en heces

	Estudio de Minnesota (EE.UU.) Mandel et al (1993) ⁶			Estudio de Göteborg (Suecia) Kewenter et al (1994) ⁷		Estudio de Nottingham (Reino Unido) Hardcastle et al (1996) ⁸			Estudio de Funen (Dinamarca) Kronbog et al (1996) ⁹ Jorgensen et al (2002) ¹⁰					
Test positivos (%)	Rehidratados: 9,8% No rehidratados: 2,4%			No rehidratados: 1,9% en el primer cribado Rehidratados: 5,8-8,0% en el primer cribado; 5,6-14,3% en el segundo		No rehidratados: 2,1% en el primer cribado; 1,2% en segundo cribado			No rehidratados: 1,0% en el primer cribado; 0,8% en el segundo; 0,9% en el tercero; 1,3% en el cuarto; 1,8% en el quinto; 3,8% en el sexto; 1,7% en el séptimo					
N.º de casos (casos/10.000)	Cribado anual: 323 (207,45) Cribado bienal: 323 (207,22) Control: 356 (231,71)			Cribado: 249 (73) Control: 235 (69)		Cribado bienal: 893 (118,67) Control: 856 (114,14)			Cribado bienal: 649 (210) Control: 637 (206)					
Estadios Dukes, n (%)	Cribado anual			Supervivencia a los 5 años (%)	Cribado			Control			Cribado bienal			
		Cribado bienal	Control			Control	Cribado bienal		Control	Cribado bienal	Control	Cribado bienal	Control	
	A	107 (30)	98 (27)	88 (22)	94,3	A	41 (14)	27 (11)	A	181 (20)	95 (11)	A	105 (22)	54 (11)
	B	101 (29)	95 (26)	120 (30)	84,4	B	99 (34)	88 (37)	B	286 (32)	285 (33)	B	164 (34)	177 (37)
	C	80 (23)	100 (27)	82 (21)	56,6	C	95 (33)	71 (30)	C	215 (24)	264 (31)	C	90 (19)	111 (23)
	D	33 (9)	41 (11)	65 (16)	2,4	D	57 (20)	49 (21)	D	192(22)	179 (21)	D	98 (20)	114 (24)
	NC	33 (9)	34 (9)	39 (10)	87,0					19 (2)	33 (4)	NC	24 (5)	27 (5)
Sensibilidad	Rehidratados anual: 92,2% No rehidratados anual: 80,8%			Rehidratados: 82%		57,2% (inicial) 53,6% (retest)			No rehidratados: 48%					
Especificidad	Rehidratados: 90,4% No rehidratados: 97,7%			No especificada		No especificada			No especificada					
Valor predictivo positivo	Rehidratados: 2,2% No rehidratados: 5,6%			5,97%		9,9% en el primer cribado; 11,9% en el segundo			17% en el primer cribado; 8% en el segundo; 16% en el tercero; 11% en el cuarto; 10% en el quinto (1996)					
OR de mortalidad (IC del 95%)	Anual: 0,67 (0,5-0,87) Bienal: 0,94 (0,68-1,31)			No disponible		Bienal: 0,85 (0,74-0,98)			Bienal: 0,82 (0,68-0,99) (1996) Bienal: 0,85 (0,73-1,0) (2002)					
N.º de muertes por CCR al final del seguimiento (muertes/10.000)	Cribado anual: 82 (52,66) Cribado bienal: 117 (75,06) Control: 121 (78,60)			No disponible		Cribado bienal: 360 (47,84) Control: 420 (56,0)			Cribado bienal: 292 (94) Control: 341 (110)					
Reducción de la mortalidad por CCR	Cribado anual: 33% Cribado bienal: 6% (21% tras 18 años de seguimiento)			No disponible		Cribado bienal: 15%			Cribado bienal: 18% (1996) Cribado bienal: 15% (2002)					
Pruebas diagnósticas realizadas (%)	Colonoscopia cribado anual: 80,9% de los positivos Colonoscopia cribado bienal: 81,7% de los positivos			Proctoscopia, rectosigmoidoscopia y enema baritado de doble contraste: 85% de los positivos del primer cribado; 88% de los positivos del segundo cribado Sólo sigmoidoscopia: 5% de los positivos del primer cribado; 4% de los positivos del segundo cribado		Colonoscopia: 4% del total de individuos cribados			Colonoscopia: 81,6-89,3% de los positivos. Durante los 7 cribados					
Complicaciones	15/12.246 (0,12%): 4 perforaciones de colon 11 hemorragias importantes			No disponible		No disponible			No disponible					

CCR: cáncer colorrectal; IC: intervalo de confianza; NC: no clasificados; OR: odds ratio.

Estudios que utilizan la prueba de sangre oculta en heces*Estudio de Minnesota (EE.UU.)⁶*

Es importante destacar que este ensayo se realizó en voluntarios y participó en él un total de 46.551 individuos. Durante los 13 años que duró la investigación se observó que la incidencia acumulada fue prácticamente idéntica en los 3 grupos de cribado (anual, bienal y grupo de control). La tasa de mortalidad acumulada para el CCR fue menor en el grupo de cribado anual (5,88 por 1.000) que en el grupo de cribado bienal (8,33 por 1.000) o en el grupo de control (8,83 por 1.000). La reducción de la mortalidad por CCR fue del 33% en el cribado anual y sólo del 6% en el cribado bienal. Sin embargo, tras 18 años de investigación¹¹, estos autores encontraron una reducción de la mortalidad del 21% con el cribado bienal. Una característica notable de este estudio fue el efecto producido por la rehidratación de las muestras sobre el resultado del test, ya que la tasa de resultados positivos se incrementó más de 4 veces, pasando de un 2,4 a un 9,8%.

Estudio de Göteborg (Suecia)⁷

En este estudio participó un total de 68.308 individuos con una edad comprendida entre los 60 y los 64 años. Se realizaron 2 cribados, con una media de 20 meses entre el primero y el segundo, y al final del estudio se diagnosticó un total de 249 carcinomas en el grupo de cribado y 235 en el grupo de control. Se perdieron 13 cánceres tras la realización del primer cribado sin rehidratación del test de SOH y 59 se detectaron cuando se optó por rehidratar el test, con lo que se obtuvo una sensibilidad del 82%. Este estudio no aporta datos acerca de la reducción de la mortalidad por CCR tras la realización del cribado.

Estudio de Nottingham (Reino Unido)⁸

Este estudio es el que incluyó a un mayor número de individuos: se aleatorizó a 152.850 personas, de las que finalmente participaron 150.251. Al final del estudio (7,8 años de media), se detectaron 893 casos de CCR en el grupo de cribado y 856 en el grupo de control. La tasa de detección para adenomas y cánceres fue más elevada en individuos con una edad igual o superior a los 65 años (3,4 frente a 1,1 CCR por 1.000 individuos sometidos a cribado) y en varones que en mujeres (2,3 frente a 1,5 CCR por 1.000 individuos sometidos a cribado). El número de muertes atribuibles al CCR fue menor en el grupo de cribado que en el grupo de control (360 frente a 420), y se encontró una reducción global del 15% en la mortalidad por CCR para el de grupo en el que el cribado se efectuó bienalmente.

Estudio de Funen (Dinamarca)^{9,10}

De los 140.000 habitantes de Funen, se aleatorizó a un total de 61.933 individuos que fueron incluidos en el ensayo, que comenzó en el año 1985. La edad de los partici-

pantes estuvo comprendida entre los 45 y los 75 años. Este estudio continúa en la actualidad. Se encontró una tendencia al alza en cuanto a la proporción de individuos con tests positivos, que varió de 0,8 a 3,8 en las últimas vueltas de cribado. La tasa de incidencia de CCR fue similar en ambos grupos, si bien la tasa de mortalidad por CCR fue significativamente menor en el grupo de cribado que en el de control (0,83/1.000 frente a 0,97/1.000 respectivamente), y se encontró una reducción de la mortalidad del 15 y el 18%, respectivamente.

Estudios que utilizan la sigmoidoscopia como técnica de cribado (tablas III y IV)¹²⁻¹⁴

En cuanto a la calidad de los estudios, la segunda posición la ocupa la sigmoidoscopia¹²⁻¹⁴, y en tercer y último lugar se encuentra la colonoscopia^{15,16}. La sigmoidoscopia flexible es muy sensible para detectar las lesiones que se encuentran a su alcance pero, obviamente, no detecta las neoplasias que se localizan en el colon proximal o derecho.

Estudio multifásico Kaiser Permanente¹²

Éste no es un estudio aleatorizado que tenga como finalidad evaluar la sigmoidoscopia como técnica de cribado, sino que lo que hicieron los autores fue volver a analizar los datos de varios exámenes de salud, llevados a cabo entre 1964 y 1982, para evaluar la diferencia entre grupos respecto a la realización de la sigmoidoscopia rígida de 25 cm. Revisaron los 110 casos incidentes de CCR ocurridos en 10.713 individuos, a los que se seleccionó de un total de 46.000 sujetos. Tras 18 años de seguimiento se encontró una incidencia de CCR de 4,3/1.000 en el grupo de estudio frente a un 6,7/1.000 en el grupo de control, lo que podría contribuir a una disminución de 1,4 muertes por CCR por 1.000 en el grupo de estudio frente a 2,7 en el grupo de control.

Estudio Telemark (Noruega)^{13,17}

En este ensayo se aleatorizó a individuos con edades comprendidas solamente entre los 50 y los 59 años. Tras 10 años de seguimiento¹⁷, se observaron 2 muertes en aquellos individuos que no realizaron el cribado mediante sigmoidoscopia (grupo de control más los que no respondieron) frente a ninguna muerte en el grupo de cribado. A los 13 años de investigación¹³, se diagnosticaron 12 individuos con CCR (2 en el grupo de cribado frente a 10 en el grupo de control), y el riesgo relativo fue de 0,2 (intervalo de confianza del 95%, 0,03-0,95).

Estudio Multicéntrico (Reino Unido)¹⁴

En este estudio se aleatorizó a individuos procedentes de 14 centros de diferentes zonas geográficas del Reino Unido. De éstos, a los interesados en realizar el cribado por sigmoidoscopia se les asignó al grupo de control (n =

113.178) o al grupo de cribado (n = 57.254). De los 40.674 individuos que finalmente realizaron el cribado, 131 sujetos presentaron 133 cánceres, la tasa de detección de cáncer fue del 0,3% y la de adenomas del 12%. En cuanto a las complicaciones, se registraron 5 perforaciones, una debida a la sigmoidoscopia y 4 a la realización de la colonoscopia. Habría que indicar que este estudio continúa en la actualidad y que los datos aportados son, por el momento, iniciales.

Estudios en los que la prueba utilizada fue la colonoscopia (tabla V)^{15,16}

La colonoscopia es la técnica más efectiva para detectar pólipos. De hecho, es la única prueba que permite visualizar el colon entero (se considera la prueba diagnóstica de referencia) y extraer al mismo tiempo los pólipos detectados.

Estudio de Imperiale et al¹⁵

En este estudio transversal realizado en EE.UU. se analizaron los datos de 1.994 adultos asintomáticos para la enfermedad, a los que se sometió a una colonoscopia. Los autores investigaron si existía asociación entre la presencia de pólipos de cualquier tamaño y un riesgo incrementado de neoplasias proximales histológicamente avanzadas. Se detectaron 61 (3,1%) neoplasias avanzadas en el colon distal y 50 (2,5%) en el proximal; de ellos, 12 fueron cánceres. El riesgo relativo de neoplasias proximales avanzadas, ajustado por la edad y el sexo, fue de 2,6 para los pacientes con pólipos hiperplásicos distales, de 4,0 para aquellos con adenomas tubulares distales y de 6,7 para aquellos con pólipos distales avanzados, comparados con los pacientes que no tuvieron pólipos distales (grupo de referencia). Con respecto a las complicaciones, se registraron una perforación y 3 hemorragias tras la colonoscopia.

Estudio de Lieberman et al¹⁶

De un total de 17.732 individuos reclutados de 14 centros de la Veterans Affairs se eligió a 3.196 para la realización de la colonoscopia, que se completó hasta el ciego en el 97,7% de los individuos. La enfermedad avanzada (adenoma con diámetro > 10 mm, con características vellosas, alto grado de displasia o cáncer invasivo) se presentó en 329 (10,5%) pacientes, de los cuales 30 individuos (1%) presentaban cáncer invasivo. El riesgo de tener una neoplasia avanzada en el colon proximal fue del 2,7% en los pacientes en quienes no se detectaron pólipos de ningún tipo en el colon distal. Se produjeron complicaciones

TABLA III. Características de los ensayos que utilizan la prueba de sigmoidoscopia

	Estudio multifásico Kaiser Permanente Selby et al (1988) ¹²	Estudio Telemark (Noruega) Thuis-Evensen et al (1999) ¹³	Estudio Multicéntrico (Reino Unido) UKSSTI (2002) ¹⁴
N.º de individuos	Iniciales: 46.000 (reales: 10.713)	799	Iniciales: 375.744 (reales: 170.432)
Edad (años)	35-54	50-59	55-64
Periodo de cribado	1965-1982	1983-1996	1996-1999 (continúa en la actualidad)
Años de seguimiento	18	13	Continua en la actualidad
Características de la prueba	Sigmoidoscopia rígida de 25 cm	Sigmoidoscopia flexible	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm Se insufló CO ₂
Criterios de inclusión/exclusión	No disponible	No se incluyó a individuos con retraso mental importante, residencia en el extranjero, con tratamiento antineoplásico o que no presentasen las condiciones anatómicas necesarias para la anestesia y procedimientos dilatadores para la endoscopia. Se incluyó a individuos con CCR previo	Sedantes raramente utilizados Tiempo de exploración: 5 min No se incluyó a individuos con: incapacidad para proveer un consentimiento informado; historia de CCR, adenomas o enfermedades inflamatorias intestinales; esperanza de vida < 5 años, o sigmoidoscopia o colonoscopia en los 3 años anteriores Ensayo clínico aleatorizado y controlado
Tipo de estudio y aleatorización	Análisis de datos a partir de un estudio en que se aleatorizó a los sujetos sometidos a un chequeo multifásico de salud	Ensayo clínico aleatorizado y controlado Aleatorización mediante el registro	Muestra representativa de la población general
Grupos de estudio	Grupo de estudio: 5.156	Grupo de control: 400	Grupo de cribado: 57.254
Control de sesgos	Grupo control: 399	Grupo de control: 113.178 (razón: 2 por cada uno cribado)	Análisis por intención de cribado
Aceptación	No disponible	Análisis por intención de cribado	55% (194.726 de 375.744)
Cribado completado o cumplimiento (100%)	Grupo de estudio: 30% Grupo control: 25% (tras 10 años de investigación)	71% (40.674 de 57.254)	Colonoscopia
Prueba diagnóstica en resultados positivos	No facilitada	Colonoscopia	II
Nivel de evidencia científica	II*	III	II

CCR: cáncer colorrectal; CO₂: anhídrido carbónico. *No cumple las condiciones de rigurosidad.

TABLA IV. Resultados de los ensayos que utilizan la prueba de sigmoidoscopia

	Estudio multifásico Kaiser Permanente Selby et al (1988) ¹²	Estudio Telemark (Noruega) Thiss-Evensen et al (1999) ¹³	Estudio Multicéntrico (Reino Unido) UKFSSTI (2002) ¹⁴
N.º de casos con cáncer (casos/10.000)	Total: 107 Con el alcance de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 22 (0,43) Grupo de control: 37 (0,67) Más allá de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 21 (0,41) Grupo de control: 27 (0,49) No especificados: 3	Grupo de cribado: 2 Grupo de control: 10 No respondieron: 1	140 (34,42): 131 distales (sigmoidoscopia) y 9 proximales (colonoscopia)
Estadios Dukes, n (%)	No especificados: 3 Diagnosticados como estadio B o mejor Con el alcance de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 19 (86) Grupo de control: 20 (54) Más allá de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 10 (48) Grupo de control: 13 (48) Con el alcance de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 7 (0,14) Grupo de control: 15 (0,27) Más allá de 20 cm del sigmoidoscopio: Grupo de estudio: 9 (0,17) Grupo de control: 13 (0,23) No disponible	Grupo de cribado No respondieron Control A: 1 C: 1 B: 5 C: 3 D: 2 NC 33 No disponible	A: 55 (39) B: 16 (11) C1: 28 (20) C2: 8 (6) No se registró ninguna
N.º de muertes por CCR al final del seguimiento (muertes/10.000)	No disponible	Colonoscopia en el 28% del grupo cribado en el primer año No se registró ninguna	Se realizó la colonoscopia en el 5% del grupo de cribado 5 perforaciones (1/40.332 sigmoidoscopias, 4/2.377 colonoscopias)
Pruebas diagnósticas realizadas (%)	No disponible		
Complicaciones			

CCR: cáncer colorrectal; NC: no clasificados.

graves (hemorragia intestinal, infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares) en 10 pacientes, sin que se registrara ninguna perforación.

En las tablas I-V se presentan las principales características metodológicas y los resultados de los estudios descritos anteriormente. Se establece, además, su nivel de evidencia científica según la clasificación de Jovell y Navarro-Rubio⁵.

DISCUSIÓN

El CCR cumple la mayoría de los criterios establecidos por Wilson y Jungner³ para ser incluido en un programa de cribado poblacional, ya que: *a*) es un problema importante de salud; *b*) la cirugía es un tratamiento efectivo (sobre todo si se practica en estadios iniciales); *c*) presenta un estadio asintomático (hemorragia); *d*) existen diversas pruebas para realizar el cribado, y *e*) es una enfermedad que presenta un proceso de transformación –de la mucosa colónica sana a carcinoma– lento, lo que permite su detección en estado presintomático.

No obstante, es preciso tener presente que, aun en el caso de que una enfermedad cumpla con todos los requisitos que permitan incluirla en un programa de cribado y de que se disponga de pruebas diagnósticas apropiadas, no por ello puede asegurarse que dicho programa sea necesariamente recomendable. Un programa de detección temprana no sólo ha de identificar la enfermedad en fase preclínica, sino que el tratamiento precoz debe disminuir la mortalidad y mejorar la supervivencia y calidad de vida en mayor medida que el tratamiento preclínico. Por ello, la decisión de la puesta en marcha de un programa de cribado poblacional necesita una estricta evaluación que indique no sólo su efectividad, sino también si es factible su realización en nuestro contexto sanitario¹⁸.

A pesar de la existencia de una elevada información sobre el cribado poblacional para el CCR, la enorme variabilidad de los estudios realizados, tanto en los objetivos planteados como en los métodos empleados y en los resultados aportados, hace que no sean concluyentes en cuanto a la utilización de una determinada prueba de cribado para el CCR. De dichos estudios podría extraerse la conclusión de que cualquiera de los métodos utilizados puede reducir la mortalidad por CCR en adultos asintomáticos para esta enfermedad. No obstante, la estrategia mejor avalada para la realización de un cribado poblacional, en cuanto a la reducción de la mortalidad y menor exposición de riesgo, sería la del test de SOH, en tanto que la sigmoidoscopia y la colonoscopia quedan, hasta la fecha, como herramientas de diagnóstico, ya que se necesitan más estudios de buena calidad metodológica que concluyan que estos métodos pueden utilizarse como pruebas de cribado. Obviamente, a todos los individuos que pre-

TABLA V. Características y resultados de los estudios que utilizan la prueba de colonoscopia convencional

	Imperiale et al (2000) ¹⁵	Lieberman et al (2000) ¹⁶
N.º de individuos	1.994	Iniciales: 17.732 Finales: 3.196
Edad (años)	59,8 ± 8,3	50-75
Período de cribado	1995-1998	1994-1997
Años de seguimiento	3	3
Tipo de estudio	Transversal	Transversal
Tipo de prueba	Colonoscopia completa	Colonoscopia completa
Criterios de inclusión/exclusión	Se incluyó a personas mayores de 50 años. Sin hemorragia rectal visible, sin cambios recientes en los hábitos digestivos, sin dolor abdominal, sin historia personal de CCR, sin pólipos colorrectales y sin enfermedad inflamatoria intestinal	Se excluyó a los individuos que presentaban: cualquier síntoma relacionado con el sistema digestivo, con historia familiar de enfermedades del colon o que se hubieran hecho alguna exploración de éste en los últimos 10 años. Aquellos que por sus características clínicas no pudieran realizar la colonoscopia. Tiene además otros criterios de exclusión no relacionados con la enfermedad en sí: mujeres en edad fértil, enfermedades psiquiátricas, individuos sin hogar, etc.
Grupos del estudio	Grupo de estudio: 1.994	Muestra no representativa de la población general Los individuos se seleccionaron de 3 maneras: de forma aleatoria de las listas clínicas de los centros según la edad; pacientes asintomáticos remitidos para un cribado por sigmoidoscopia, y aviso de pacientes con historia familiar de CCR Grupo de cribado: 3.196 Sin grupo de control
Características entre grupos	58,9% varones	96,8% varones
Cribado completado (100%)	El grupo de estudio	97,7% de los individuos elegidos
Nivel de evidencia científica	VIII	VIII
Resultados		
Cánceres y adenomas	12 cánceres (8 en varones y 4 en mujeres)	Cánceres: 30 (1%) Adenomas: 329 (10,55)
Estadios de Dukes, n (%)	<i>In situ</i> : 5 A: 1 B: 4 C: 2	Individuos (individuos/3.121 examinados) A: 9 (0,3) B: 13 (0,4) C: 6 (0,2) D: 2 (0,1)
N.º de muertes por CCR al final del seguimiento	No disponible	No disponible
Complicaciones	Se produjo una perforación y 3 hemorragias tras la colonoscopia No se produjeron muertes relacionadas con la colonoscopia	10 pacientes (0,3%) presentaron complicaciones graves No se registró ninguna perforación

CCR: cáncer colorrectal.

senten resultados positivos en el test de SOH habrá que someterles a una prueba diagnóstica de confirmación, generalmente la colonoscopia.

Otro aspecto que señala al test de SOH como primer método de cribado es el hecho de que es prácticamente inocuo. La sigmoidoscopia requiere la preparación del intestino y presenta un riesgo de complicaciones de aproximadamente una perforación por cada 10.000 exploraciones¹⁹. Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión sistemática muestran una tasa de perforaciones por sigmoidoscopia de 0,24 por cada 10.000¹⁴. En cuanto a la colonoscopia, también requiere preparación previa del intestino y es habitual la sedación del paciente, por lo que se necesitan unas instalaciones adecuadas para la recuperación. Entre las complicaciones se incluyen, además del riesgo que entraña la propia realización de la polipectomía, perforaciones, hemorragias, depresión respiratoria debido a la sedación, arritmia durante el procedimiento, dolor abdominal pasajero e infecciones nosocomiales. En general, aproximadamente uno de cada 1.000 pacientes sufre perforación, 3 de cada 1.000 presentan una hemorragia importante y de uno a 3 por cada 10.000 mueren como consecuencia del procedimiento. Estas tasas de complicaciones pueden ser más elevadas si se asocia la realización de una polipectomía¹⁹. Los estudios incluidos en la presente revisión muestran una tasa de perforaciones de 0,5/1.000, una tasa de hemorragias de 1,5/1.000 y una tasa de complicaciones graves de 3/1.000 individuos^{15,16}. Este punto es de suma importancia, puesto que una prueba de cribado está dirigida a una población en principio sana para esa enfermedad y, por tanto, no se la debe exponer a riesgos elevados, sino que debe procurarse garantizar que el programa de cribado causa más beneficio que daño⁴. Además, la participación de los individuos en un programa de cribado es un factor clave a la hora de conseguir su buen funcionamiento y resultado, y debe tenerse en cuenta que, a medida que el método de cribado incrementa el porcentaje de complicaciones, se produce un descenso en la tasa de participación. Este hecho es otro factor que apoya la elección del test de SOH como una estrategia primaria de cribado.

Por último, conviene recordar la reciente recomendación 2003/878/CE del Consejo de la Unión Europea sobre el cribado de cáncer (Diario Oficial de la Unión Europea L 327/34 de 16 de diciembre de 2003), que establece una serie de requisitos a cumplir para la puesta en marcha de un programa de cribado. En dicha recomendación la prueba que cumpliría los requisitos en el caso de implantarse un programa de cribado poblacional del CCR sería el test de SOH en varones y mujeres de 50 a 74 años.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A pesar de que la bibliografía revisada no establece de forma concluyente un determinado test o prueba para la realización de un cribado poblacional para el CCR, la evidencia encontrada apunta como prueba primaria idónea al test de SOH, que ha demostrado reducir la mortalidad

mediante estudios de buena calidad científica. Por su parte, la sigmoidoscopia y la colonoscopia quedarían por el momento como pruebas diagnósticas de confirmación; no se aconseja su utilización como prueba primaria para el cribado del CCR hasta que se valoren mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Una hipotética puesta en marcha en el Sistema Nacional de Salud de un programa de cribado poblacional para el CCR deberá tener en cuenta su gran complejidad, sin subestimar los recursos necesarios ni las dificultades de alcanzar y mantener de forma sostenida el nivel de calidad necesario para que el programa alcance su objetivo, que no es otro que reducir la mortalidad por CCR en adultos asintomáticos para esta enfermedad. Es por ello recomendable que, antes de la implantación nacional de un programa de cribado, se realicen estudios pilotos que estimen su factibilidad.

El programa de cribado deberá estar apoyado por una infraestructura sanitaria adecuada y efectiva, bien organizada y coordinada, que aborde de forma efectiva las demandas del programa, con un suministro adecuado de recursos, tanto económicos como físicos y humanos, para apoyar todos los aspectos del cribado. Antes de su inicio, deberá asegurarse también la disponibilidad de medios para la realización de la prueba diagnóstica de confirmación y el tratamiento de todos los pacientes susceptibles en un tiempo razonable.

Todos los participantes deberán estar perfectamente informados tanto de los beneficios como de los riesgos que entraña el cribado, y todos los aspectos de éste deberán estar sujetos a una continua monitorización y evaluación, con indicadores que permitan comparar los resultados con estándares preestablecidos para poder evaluar el cumplimiento de objetivos explícitos.

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

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Ángela García Caeiro, técnico de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, por su inestimable ayuda para la realización tanto del informe original como del presente artículo, y a la Dra. Teresa Cerdá Mota, jefa de Servicio de Programas Poboacionais de Cribado de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade, por la revisión externa del informe original.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer y otras causas en España 2000 [consultado 23/03/2003]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/cancer/mort2000.txt>
2. Díaz-Rubio M. Cáncer colorrectal. En: Plan de actualización en gastroenterología. Madrid: Editorial Médica Internacional, S.A., 1988.

3. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease [Public Health Paper 34]. Geneva: World Health Organisation, 1968.
4. Muir Gray JA. Cribaje. En: Atención sanitaria basada en la evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España, S.L., 1997; p. 51-9.
5. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-3.
6. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
7. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglund E, Ahrén C. Results of rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-73.
8. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-7.
9. Kronborg O, Fenger E, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
10. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger E. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
11. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.
12. Selby JV, Friedman GD, Colten MF. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanente Multiphase Evaluation Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:427-34.
13. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM V, Atn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20.
14. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (UKSSTI). Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-300.
15. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.
16. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
17. Hoff G, Sauar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE, et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1006-10.
18. Cerdá Mota T. Garantía de calidad en programas de cribado. Criterios para la puesta en marcha de programas de cribado. En: Aula abierta «avaliación e calidade». Santiago de Compostela: Secretaría Xeral do SERGAS, Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento, 1999; p. 161-70.
19. Agency for Health Care Research and Quality. Colorectal cancer screening [informe nº. 1997.3]. Rockville, USA: 1997, 1997.3.