

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Análisis de la participación y cumplimiento de la prueba de cribado en un programa de detección precoz de la neoplasia colorrectal. Influencia de la forma de contacto con la población diana.

Ricardo Courtier Bonafont

Director: Prof. José Manuel Sánchez Ortega

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2001.

Agradecimientos.

Ésta tesis, por su ámbito y objetivos es un estudio que se aparta en muchos aspectos de lo que es puramente el terreno de la Cirugía General y Digestiva, entrando en íntima relación con otros campos como son la Epidemiología, la Medicina Preventiva o la Salud Pública. En éste sentido quiero agradecer a todas las personas que de una u otra forma me han ayudado a la realización de la misma aportando sus mayores conocimientos en éstas disciplinas, a la consecución de uno de los objetivos básicos de toda tesis doctoral, como es que el doctorando concluya con un mayor nivel de conocimientos con respecto al inicio de la tesis. A todos ellos, gracias; especialmente a:

Al Profesor José Manuel Sánchez Ortega, que fue quién me dio la idea inicial de éste estudio, y me impulsó con la dirección de la tesis. Tampoco puedo olvidar la labor de docencia que desde su cargo de Jefe de Servicio de Cirugía General realizó y sigue realizando. Por todo ello mi más sincero agradecimiento

A la Dra. Montserrat Casamitjana y al Dr. Francesc Macià, que aportaron sus conocimientos epidemiológicos y su amplia experiencia en el terreno de los cribados poblacionales, sin cuya ayuda ésta tesis no hubiera sido posible (puedo asegurar que ésta frase nunca ha sido más cierta que en éste caso). Muy especialmente gracias, por haber encontrado en ellos no solamente la ayuda científica necesaria, sino también y sobre todo, a unos amigos.

Al Dr. Xavier Castells, al cuál hago extensivo lo dicho en el párrafo anterior, por su orientación metodológica, siempre precisa y acertada.

A todos los componentes de la sección de Endoscopia Digestiva del Hospital del Mar, por su profesionalidad en la realización de su labor. Sin olvidar al Dr. Miguel Nieto, quiero expresar mi especial agradecimiento al Dr. Agustí Panadés por la realización personal de la mayoría de las exploraciones endoscópicas efectuadas.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General del Hospital del Mar, y del Hospital de L'Esperança, excelentes profesionales, compañeros y amigos, con especial mención a la Dra. M^a José Gil y al Dr. Salvador Navarro, que con la lectura crítica de la tesis me han ayudado a la redacción final de la misma.

Al Dr. José Manuel Hidalgo, por su inestimable ayuda, a veces en aspectos no precisamente gratos de éste estudio (espero que no se cumpla en éste caso la asociación de los olores, con situaciones y personas). Gracias José.

Al Dr. Josep M^a Picas y al Dr. Josep Farrés, que en representación del Patronato de Asistencia de Empleados Municipales (PAMEM), autorizaron y colaboraron administrativamente para la realización de éste estudio en el ámbito de sus afiliados.

A Joan Vila, al que le debo el aporte estadístico de éste estudio.

A Cristina Hernández, Silvia Rodríguez y Eduard

A los Profesores Domingo Ruano y Antonio Tejedo, que hace más de veinte años pusieron todo de su parte (lamentablemente yo no), para haber optado entonces al grado de doctor.

A todos ellos muchas gracias.

Éste trabajo ha sido financiado en parte por una **Beca FIS 98/1429.** , con el título: *“Análisis de la participación y cumplimiento de la prueba de cribado en un programa de detección precoz del cáncer colorrectal. Influencia de la forma de contacto con la población diana”*.

Así mismo, se ha contado con la ayuda del **IMIM** para la finalización reprográfica de esta tesis.

1. INTRODUCCIÓN

| | |
|--|----|
| Patología y biología de la Neoplasia Colorrectal | 1 |
| Defecto de campo | 1 |
| Displasia | 2 |
| Criptas aberrantes. Microadenomas | 3 |
| Adenomas | 3 |
| Lesiones malignas | 4 |
| Carcinogénesis. Iniciación y promoción del Cáncer Colorrectal | 8 |
| Cambios genéticos asociados a la tumorigénesis Colorrectal | 8 |
| Alteraciones somáticas en los oncogenes | 9 |
| Alteraciones somáticas de los genes supresores tumorales | 12 |
| Inestabilidad de microsátélites en el cromosoma-2 | 14 |
| Proteínquinasa-C | |
| Magnitud del Problema | 16 |
| Pronóstico del CCR | 16 |
| -Diferenciación celular | 17 |
| -Infiltración tumoral. Afectación ganglionar | |
| Clasificación en Estadios | 18 |
| Grado de invasión en el momento del diagnóstico | 20 |
| Etiología y factores de riesgo | 22 |
| El medio intestinal | 23 |
| -Fecapentanos | 23 |
| -3-cetosteroides | 24 |
| -Productos de la pirolísis. Aminas heterocíclicas | 24 |
| -Ácidos biliares | 25 |
| -Otras sustancias | 25 |
| Factores dietéticos | 26 |
| -Ingesta de grasa | 26 |
| -Fibra | 26 |
| -Calorías | 28 |
| -Proteínas | 28 |
| -Calcio | 28 |
| -Agentes antioxidantes | 29 |
| Factores Genéticos | 32 |
| -CCR Hereditario asociado a la poliposis | 33 |
| -Síndrome de Gardner y CCR | 34 |
| -Síndrome de Peutz-Jeghers y CCR | 34 |

| | |
|---|-----------|
| -Poliposis familiar juvenil y CCR | 34 |
| -CCHNP | 35 |
| -Familiares en primer grado con neoplasia colorrectal | 35 |
| Enfermedad inflamatoria y CCR | 36 |
| -Colitis ulcerosa | 36 |
| -Enfermedad de Crohn | 36 |
| Factores personales | 36 |
| Prevención del CCR. Conducta a adoptar por la sociedad | 40 |
| Prevención Primaria | 41 |
| -Dieta y prevención del CCR..... | 41 |
| -Quimioprofilaxis del CCR | 43 |
| Prevención Secundaria. Diagnóstico precoz | 46 |
| Antecedentes del Cribaje Poblacional | 51 |
| Métodos de cribado para el CCR | 51 |
| -Examen digital (tacto rectal) | 51 |
| -Fibrocolonoscopia total | 51 |
| -Rectosigmoidoscopia | 52 |
| -Enema baritada de doble contraste | 53 |
| -Detección de sangre oculta en heces | 53 |
| -Métodos biogénéticos | 59 |
| Cribado poblacional basado en la detección de sangre oculta en heces | 61 |
| -Ensayo de Minnesota | 62 |
| -Ensayo de Göteborg | 64 |
| -Ensayo de Nottingham | 65 |
| -Ensayo de Funen | 67 |
| -Estudios no randomizados controlados | 69 |
| Revisión de los resultados conjuntos de los estudios controlados de detección precoz del CCR basados en la detección de sangre oculta en heces mediante métodos químicos | 70 |
| Métodos de intervención en la participación de la población general en los cribados del CCR basados en la detección de la sangre oculta en heces | 73 |
| -Factores asociados con la participación | 79 |
| -Razones de no-participación. | 82 |

| | |
|---|----|
| Estado actual del papel del cribado poblacional basado en la detección de sangre oculta en heces | 84 |
| -Tendencia Internacional sobre el cribado poblacional | 84 |
| -Antecedentes en España. Estado actual en nuestro país. | 85 |

2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

| | |
|-------------------------------------|----|
| Bases previas de la hipótesis | 88 |
| Hipótesis de trabajo | 89 |
| Objetivos | 90 |

3.PACIENTES Y MÉTODO.

| | |
|--|-----|
| Pacientes | 92 |
| Criterios de inclusión. | 92 |
| Criterios de exclusión. | 93 |
| Método | 94 |
| Randomización. Constitución de los grupos. | 94 |
| Llamada telefónica de refuerzo | 95 |
| Prueba de cribado | 95 |
| Actitud ante los casos negativos | 97 |
| Actitud ante los casos positivos | 98 |
| Actitud ante los resultados nulos | 99 |
| Encuesta telefónica sobre causas de no-participación | 99 |
| Cálculo del tamaño de la muestra | 101 |
| Análisis estadístico de los resultados | 101 |
| Aprobación de la metodología | 101 |
| Financiación | 101 |

4. RESULTADOS.

| | |
|--|-----|
| Características de los grupos a la entrada al estudio | 103 |
| Participación global de ambos grupos (Grupo total). | 103 |
| Correcta recogida de las muestras. Grupo total | 107 |
| Participación según grupo de aleatorización | 108 |
| Correcta recogida de la muestra. Grupo total | 109 |
| Efecto de la llamada de refuerzo según grupo de aleatorización | 110 |
| Resultados de la prueba de cribado | 111 |
| -Pruebas con resultado positivo | 111 |
| -Exploraciones derivadas de éstas pruebas | 112 |
| -Resultados de la FCS | 113 |
| -Patología detectada | 113 |
| Resultados de la encuesta autoadministrada | 119 |
| Resultados de la encuesta telefónica sobre causas de no-participación | 123 |

5. DISCUSIÓN

| | |
|---|-----|
| Características de los grupos a la entrada al estudio | 126 |
| Participación sobre el grupo total | 126 |
| Participación. Resultados del grupo estándar o control | 127 |
| Participación. Resultados del grupo de contacto directo o Estudio | 130 |
| Acción de la llamada de refuerzo. Comentarios | 132 |
| Correcta recogida de las muestras (Cumplimentación). Comentarios | 133 |
| Comentarios sobre los resultados de la prueba de cribado | 134 |
| -Adenocarcinomas detectados | 135 |
| -Adenomas detectados | 136 |
| -Valoración de la endoscopia digestiva baja total | 136 |
| Comentarios sobre el resultado de la encuesta autoadministrada | 138 |
| Comentarios sobre el resultado de la encuesta telefónica. Causas de no-participación | 139 |

6. CONCLUSIONES.

Conclusiones141

7. BIBLIOGRAFÍA.

Bibliografía143

8. ANEXOS

Anexos162

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla-1: <i>Pronóstico del CCR en función de su estadio</i> | 20 |
| Tabla-2: <i>Estadios del CCR en el momento del diagnóstico.</i> <i>Tabla de frecuencia</i> | 21 |
| Tabla-3: <i>Comparación entre métodos químicos e inmunológicos</i> | 59 |
| Tabla-4: <i>Porcentaje de participación y adherencia entre los principales cribados</i> ... | 75 |
| Tabla-5: <i>Principales estrategias de intervención en la participación</i> | 78 |
| Tabla-6: <i>Características del grupo control y del grupo estudio</i> | 95 |
| Tabla-7: <i>Composición de los grupos</i> | 101 |
| Tabla-8: <i>Participación del grupo Control+Estudio</i> | 108 |
| Tabla-9: <i>Participación por grupo de aleatorización.</i> <i>Riesgo relativo de participación</i> | 109 |
| Tabla-10: <i>Patología detectada en la fibrocolonoscopia</i> | 113 |
| Tabla-11: <i>Estadaje de los cánceres detectados</i> | 114 |
| Tabla-12: <i>Localización de los adenomas</i> | 116 |
| Tabla-13: <i>Localización de los adenomas en cada paciente</i> | 117 |
| Tabla-14: <i>Causas de no participación. Resultados de la encuesta telefónica</i> | 124 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Fig. 1: <i>Inducción de los cambios en el epitelio colónico</i> | 22 |
| Fig. 2: <i>Circuito del Estudio. Diagrama de actuación</i> | 101 |
| Fig. 3: <i>Participación en 1ª convocatoria y llamada de refuerzo</i> | 104 |
| Fig. 4: <i>Efecto de la llamada de refuerzo sobre la participación</i> | 105 |
| Fig. 5: <i>Respuesta de la llamada de refuerzo. Grupo total</i> | 106 |
| Fig. 6: <i>Porcentaje de correcta cumplimentación</i> | 108 |
| Fig. 7: <i>Efecto de la llamada de refuerzo por grupo de aleatorización</i> | 111 |
| Fig. 8: <i>Porcentaje de aceptación/rechazo de la fibrocolonoscopia</i> | 112 |
| Fig. 9: <i>Frecuencia de sangre en heces. Resultados de la encuesta</i> | 119 |
| Fig.10: <i>Frecuencia del antecedente de sangrado entre las personas</i> <i>con prueba positiva</i> | 120 |
| Fig.11: <i>Incidencia del antecedente de sangrado en el grupo de personas</i> <i>con prueba negativa</i> | 121 |

INTRODUCCIÓN

PATOLOGIA Y BIOLOGIA DE LA NEOPLASIA COLORRECTAL.

El cáncer colorrectal (CCR), se desarrolla a partir de una serie de cambios morfológicos que tienen lugar en el epitelio y en sus glándulas anejas.

La alteración con que se inicia el proceso es sutil, no siendo evidente en las observaciones histopatológicas pero sí detectable por medio de cambios en varios marcadores de la proliferación epitelial, diferenciación y muerte celular programada. Con la progresión de los cambios, las lesiones precursoras del adenocarcinoma se hacen evidentes en forma de criptas aberrantes (microadenomas) así como diminutos pólipos que protuyen hacia la luz sobresaliendo de la superficie de la mucosa circundante. Finalmente las lesiones premalignas y malignas se hacen evidentes microscópicamente como tales pólipos, masas tumorales o lesiones planas.

El hecho fundamental en el desarrollo del CCR es la secuencia displasia epitelial-adenocarcinoma, más frecuentemente teniendo lugar como secuencia adenoma-adenocarcinoma¹.

Defecto de campo:

Numerosos estudios utilizando variedad de técnicas han investigado la anatomía macroscópica y microscópica de la mucosa colorrectal normal de pacientes afectados de neoplasia colorrectal. Los hallazgos han sugerido la presencia de anomalías comunes a todo el epitelio colorrectal (defecto de campo), el cual puede representar un precursor de las lesiones displásicas² El marcador más comúnmente estudiado ha sido el incremento de la proliferación epitelial³⁻⁴. Sin embargo, también han sido descritos aumentos en varios parámetros de proliferación y una anormal expansión de la zona de proliferación de la parte basal de las criptas colorrectales.

Las alteraciones bioquímicas relacionadas con la proliferación que se han descrito, hacen referencia a los niveles de poliaminas y enzimas relacionadas con su síntesis⁵. Así

mismo, se han descrito alteraciones en la diferenciación⁶, metilación de varios genes⁷ y resistencia a la apoptosis⁸.

Estos hallazgos parecen reflejar una generalización de anomalías epigenéticas en el epitelio colorectal que pueden relacionarse con el desarrollo posterior de mutaciones genéticas específicas que conduzcan finalmente a la aparición de la neoplasia colorectal.

Displasia.

Es el término comúnmente utilizado para definir la proliferación neoplásica epitelial del colon y otros epitelios⁹.

El epitelio displásico se caracteriza por un aumento de celularidad y una anormal morfología incluyendo el desarrollo de núcleos fusiformes con hipercromasia, estratificación nuclear y pérdida de la polaridad de los núcleos.

La alteración citoplasmática en el epitelio displásico se manifiesta típicamente por una disminución en el contenido de mucina y la transformación del patrón mucoso de las células caliciformes hacia una apariencia de células columnares. La heterogeneidad es evidente en forma de un epitelio hipermucinoso displásico, con células caliciformes con la vacuola mucoide orientada basalmente y una anormal localización del núcleo en posición lateral o por encima del citoplasma¹⁰.

El término "displasia" se usa a veces como un término genérico que describe alteraciones histopatológicas que pueden ser secundarias a fenómenos de regeneración epitelial formando parte del proceso de reparación subsiguiente a una lesión fuese cual fuese el origen de ésta última. Este uso erróneo ocurre en parte porque las características histopatológicas de la displasia pueden ser idénticas a los cambios reactivos del epitelio. Además el uso histórico del término "displasia" incluye una gran variedad de lesiones patológicas no relacionadas con las neoplasias

El término de "neoplasia intraepitelial" es más preciso, siendo preferible al de displasia a

pesar de lo cuál no se ha generalizado su uso en la descripción histopatológica. La connotación tanto de displasia como de “neoplasia intraepitelial” es de benignidad de la lesión pero éstas anomalías pueden ser vistas también en asociación con el carcinoma ya sea en la misma lesión o en otra zona.

Criptas aberrantes. Microadenomas.

Se caracterizan¹¹ por estar formadas por grupos de criptas con aumento del diámetro, adelgazamiento del epitelio, hiper celularidad y alteración del patrón mucoso, hechos que pueden ser visibles tras la tinción de la mucosa colorectal con azul de metileno.

La histopatología de los microadenomas es sin embargo variable. La mayoría de éstas lesiones identificadas en seres humanos no están compuestas de epitelio displásico sino que se parecen a un pólipo hiperplásico (metaplásico) con sus características glándulas dentadas y el epitelio con glándulas caliciformes distendidas.

Adenomas.

Las características tanto macroscópicas como microscópicas de los adenomas son altamente heterogéneas, pudiendo variar en tamaño desde el microscópico de los microadenomas hasta alcanzar en ciertos casos tamaños enormes. En cuanto a su forma también pueden adoptar tanto la apariencia esférica a menudo pediculada, como constituir lesiones sesiles, planas o deprimidas.

Su arquitectura puede oscilar desde una configuración tubular en la que las glándulas neoplásicas imitan criptas, hasta la estructura vellosa con digitaciones del estroma recubiertas por epitelio displásico. La coexistencia de estos dos modelos de arquitectonía conduce a la clasificación de adenomas tubulo-vellosos con proporciones variables de ambos patrones.

La importancia o grado de la displasia puede variar desde muy leve hasta un alto grado con las características morfológicas del adenocarcinoma aunque sin evidencia de infiltración.

Hay cuatro características principales de los adenomas que hacen que se asocien con mayor frecuencia al adenocarcinoma:

1. Tamaño
2. Predominio del componente vellosa
3. Severidad de la displasia
4. Número de adenomas presentes

El adenocarcinoma puede encontrarse en pequeños adenomas tubulares con bajo grado de displasia, pero esto es muy poco frecuente. La asociación con el cáncer es mucho mayor en adenomas de gran tamaño, de estructura vellosa y con una displasia severa¹. Estas mismas características así como la existencia de adenomas múltiples ha sido reconocido como un factor que aumenta la probabilidad de lesiones metacrónicas en el seguimiento de estos pacientes.

La implicación que se infiere de estos hechos es que los factores responsables de la aparición y crecimiento de los adenomas, son también responsables de la tumorigénesis o bien concurren con los factores iniciadores.

Los adenomas son monoclonales y derivan de una sola "stem cell". La alteración molecular que constituye la raíz de la formación del adenoma esporádico, es una mutación genética adquirida posiblemente en el "locus" PAF del brazo largo del cromosoma 5. Los cambios morfológicos se inician con el reemplazamiento total o parcial de una cripta, por parte del epitelio adenomatoso. Entre esta lesión de una sola cripta (microscópica) y la lesión de 1-2 mm. ya visible por el endoscopista, se situarían los microadenomas ya descritos anteriormente.

Lesiones malignas.

La terminología empleada para las lesiones malignas es objeto de diferencias en el momento de su interpretación.

Adenocarcinoma: El prefijo "adeno" hace referencia a la formación de glándulas en el tumor o bien a la presencia de células malignas con las características de epitelio glandular (producción de moco en los carcinomas de células en anillo de sello). El término "carcinoma" implica que se trata de una neoplasia epitelial maligna caracterizada por su capacidad de infiltración, posibilidad de metástasis, y por tanto de ocasionar la muerte del paciente.

Adenocarcinoma "in situ": Se aplica a lesiones con las características histopatológicas de malignidad a nivel del epitelio, pero sin evidencia de invasión por debajo de la membrana basal de las criptas (un criterio que puede ser difícil de aplicar anatomopatológicamente).

Adenocarcinoma intramucoso: Se refiere a una lesión maligna que muestra invasión por debajo de la membrana basal pero no sobrepasa la "muscularis mucosae", lo que hace que el carcinoma permanezca confinado a la mucosa, no habiendo alcanzado la submucosa.

Las células del adenocarcinoma intramucoso tienen las características propias de las células cancerosas, no obstante, por factores que no están completamente explicados (la ausencia de linfáticos en la submucosa no es determinante), no poseen virtualmente la capacidad de metastatizar, al contrario de lo que ocurre en otras localizaciones como el estómago.

Aunque los términos de adenocarcinoma "in situ" y adenocarcinoma intramucoso colorectal están perfectamente definidos histopatológicamente, la World Health Organization recomienda no sean usados en dictámenes anatomopatológicos debido a su componente emotivo: los términos implican un diagnóstico de cáncer para el paciente a pesar de que la lesión no tiene riesgo de metástasis y está completamente extirpada¹³.

Adenoma con presencia de adenocarcinoma: Con la generalización de la polipectomía endoscópica, el hallazgo de focos de adenocarcinoma en el espécimen extirpado se observa con una frecuencia de alrededor del 3% de los pacientes¹⁴. Estos casos son el ejemplo paradigmático de la secuencia adenoma-adenocarcinoma, pero también tiene un

importante impacto clínico: ¿Cómo y cuándo definir que la exéresis endoscópica ha sido suficiente? ¿En que casos será necesario indicar una resección quirúrgica?

La selección de pacientes es problemática ya que los riesgos y ventajas de la cirugía deben ser valorados en relación a la probabilidad de persistencia de la enfermedad y el desarrollo de metástasis ganglionares.

Un gran número de estudios ha reconducido ésta situación¹⁵ habiéndose acordado atender a cinco criterios patológicos y endoscópicos para identificar a aquellos pacientes que van a beneficiarse de una resección. Estos criterios son: mala diferenciación del carcinoma, transección del carcinoma con el asa de polipectomía (exéresis incompleta), presencia de vasos sanguíneos invadidos por el tumor (permeación vascular), configuración sesil de la lesión (lo que acortaría el camino del cáncer a la pared del colon), Presencia de características infiltrantes (en éste caso se considera que es un adenocarcinoma polipoideo).

Estos cinco criterios tienen una alta sensibilidad para sospechar la presencia de metástasis en los ganglios regionales y un alto valor predictivo negativo, pero tiene por el contrario una baja especificidad y también un bajo valor predictivo positivo. Incluso en los casos con afectación del borde de sección de la polipectomía, es posible encontrar el espécimen quirúrgico sin rastro del proceso canceroso, probablemente debido a la cauterización realizada por el asa de polipectomía.

Como consecuencia, la morbilidad y mortalidad del procedimiento quirúrgico debe ser individualmente planteado ante el bajo porcentaje de metástasis linfáticas encontradas cuándo se ha indicado la intervención (5-15%).

Adenocarcinoma “de novo”: El concepto que sostiene que el adenocarcinoma no siempre se origina a través de la secuencia adenoma-adenocarcinoma permanece bajo la controversia¹⁶⁻¹⁷. En parte la discusión es debida a las definiciones confusas de términos y criterios morfológicos.

"De novo" se utiliza habitualmente para expresar que el carcinoma crece en ausencia de un adenoma identificable, pero su ausencia no implica que pueda estar presente una displasia epitelial. La biología del proceso neoplásico interviene en la explicación ya que a veces puede ser difícil de distinguir la displasia de una diseminación intraepitelial de células malignas en la periferia de un carcinoma.

La displasia en forma de adenoma parece ser el habitual precursor del CCR. Sin embargo, es evidente que la displasia sin adenoma, también representa una lesión precursora del carcinoma. El ejemplo más común de displasia no asociada al adenoma tiene lugar en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y esquistosomiasis). También puede ser invocada la displasia que aparece en los pólipos hamartomatosos, síndromes de la poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers.

CARCINOGENESIS. INICIACION Y PROMOCION DEL CANCER COLORECTAL.

El desarrollo del CCR es un proceso complejo que probablemente engloba dos tipos de factores determinantes: 1) Genéticos, y 2) Ambientales. Aunque se había progresado en el conocimiento y comprensión de los factores dietéticos y ambientales relacionados con éste proceso, éstos avances han sido eclipsados por los recientes progresos en el conocimiento de los cambios somáticos (esporádicos) y heredados que se hallan involucrados en el desarrollo del CCR.

Esta base genética del CCR tiene un doble interés ya que no sólo ha permitido adentrarnos en el camino, comprensión e incluso prevención de los individuos afectos de CCR hereditario (Poliposis Adenomatosa Familiar ó PAF y Cáncer de Colon Hereditario No asociado a la Poliposis ó CCHNP), sino que se han comprobado mutaciones somáticas en éstos mismos genes de los individuos afectos de CCR esporádico.

Mediante el estudio de lesiones en varios estadios de la progresión tumoral, algunos investigadores han podido identificar muchas de las alteraciones genéticas responsables de la tumorigénesis colorectal así como la sucesión en tiempo de éstos fenómenos, lo que ha permitido determinar aproximadamente el orden y secuencia de los cambios genéticos que típicamente tienen lugar en el desarrollo de las lesiones malignas.

Esquemáticamente podemos decir que las alteraciones genéticas que están presentes e involucradas activamente en el proceso de carcinogénesis, pueden ser heredadas (PAF y CCHNP) o bien adquiridas habiéndose favorecido su aparición por acción de factores dietéticos y medioambientales.

Cambios geneticos asociados a la tumorigenesis colorrectal.

Los tumores colorectales constituyen un excelente modelo de estudio de los cambios genéticos asociados con el inicio y progresión de los tumores humanos.

El CCR se origina en parte a partir de mutaciones de dos clases de genes:

1)Oncogenes: Son genes reguladores positivos del crecimiento celular, que resultan activados por la mutación somática de un sólo alelo.

2)Genes supresores tumorales: Genes recesivos que precisan la pérdida o inactivación de ambos alelos para dar lugar a un fenotipo.

Mientras la mucosa normal del colon se origina de numerosas "stem cells" y es por tanto policlonal, la del CCR tiene una composición monoclonal¹⁸. Incluso los más pequeños adenomas y cánceres intramucosos son monoclonales lo que sugiere su origen a partir de la expansión clonal de una sola "stem cell". Serán precisamente las sucesivas alteraciones genéticas las que podrán incidir sobre los dos tipos citados de genes (oncogenes y genes supresores tumorales), y actuando sobre éstas poblaciones celulares conducirán al CCR.

A continuación citaremos las alteraciones moleculares más frecuentemente observadas en CCR esporádico.

Alteraciones somáticas en los oncogenes.

1.Ras: El primer oncogen humano "ras", fue aislado a partir de un carcinoma de vejiga en 1982¹⁹. A continuación tres miembros de ésta familia de genes (H-ras, K-ras y N-ras), se han encontrado mutados en tumores humanos²⁰. Su implicación en la síntesis del DNA se deduce por el hecho que los anticuerpos que bloquean el p21"ras", inhiben la síntesis del DNA²¹.

En 1987, estudios de transferencia demostraron que las mutaciones específicas del "ras" detectadas en tumores colorectales conferían propiedades neoplásicas a las células receptoras²². Poco después otros estudios detectaron mutaciones de alelos "ras" en alrededor del 50% de CCR²³ y en una similar proporción entre los adenomas²⁴.

En el CCR, el 90% de las mutaciones "ras" se encuentran en el K-"ras" y sólo en el 10% en el N-"ras". Las mutaciones tienen lugar en un punto determinado de los codones 12, 13, y 61. Las proteínas mutantes p21"ras" son intrínsecamente activas ya que ellas ligan el GTP (guanina trifosfato) y resiste su hidrólisis a GDP (guanina difosfato). Por otro lado los genes "ras" mutados conducen a la activación de las alteraciones patológicas "ras"-dependientes. Un fenómeno parecido ocurre con las alteraciones de p21"ras". Clínicamente se evidencia por la frecuente alteración de las proteínas "ras" en el CCR y adenomas.

En los pólipos adenomatosos la presencia de mutaciones "ras" se correlacionan con el predominio del componente vellosos y con el mayor grado de displasia²⁴.

Mutaciones del "ras" han sido identificadas en aproximadamente el 50% de los CCR y en similar proporción en los adenomas mayores de un centímetro de diámetro, sin embargo su presencia baja a menos del 10% en adenomas más pequeños²⁵. Por el contrario en los CCR con componente mucinoso la presencia de mutaciones K-"ras" aumenta hasta el 83%²⁶.

Las mutaciones del K-"ras" también se encuentran en los microadenomas (criptas aberrantes) aunque en una proporción del 13 al 70% según los autores²⁷⁻²⁹. A diferencia de los pólipos adenomatosos los microadenomas no parecen representar un precursor del carcinoma excepto una minoría de casos en que la displasia es evidente²⁹. Por lo tanto mientras las mutaciones del K-"ras" puede representar un acontecimiento importante en el desarrollo de los microadenomas, la relación entre éstos hechos y su posterior progresión a adenoma y cáncer no ésta del todo clara.

2.C-myc: El oncogen "myc" fue originalmente identificado como el homólogo celular del retrovirus MC29, responsable de enfermedades en las aves. La familia "myc" está formada por numerosos miembros incluyendo N-myc, L-myc, y C-myc.

En cuanto a su función, se cree que la proteína C-myc es esencial para la proliferación celular³⁰. Dicha proteína llamada P62Cmyc, es una fosfoproteína nuclear involucrada en la regulación del proceso de transcripción. Cuando su presencia está incrementada es capaz de

transformar cultivos celulares e inducir tumores en animales³¹.

Un reciente estudio ha demostrado que el péptido "PuF", relacionado con el "C-myc" humano, tiene una secuencia de nucleótidos virtualmente idéntica al gen de la kinasa humana (nm23-H2 nucleósido-difosfato), que es un regulador negativo de las metástasis. Esto sugiere que al menos "in vitro", la proteína nm-23 puede regular la expresión transcripcional del C-myc³².

En el colon normal, la localización inmunohistoquímica de la proteína "myc tiene lugar en la zona proliferativa basal, sin embargo en los adenomas la tinción positiva se encuentra en todos los niveles de las criptas³³, sugiriendo que el aumento de la presencia de C-myc en los adenomas está ligada a la replicación celular y a la extensión de la zona proliferativa. Sin embargo en algunos carcinomas, la presencia de C-myc puede estar desligada de la proliferación celular³⁴.

Así mismo también se han descrito aumentos de la presencia de N-myc y L-myc en el CCR. Sin embargo, no hay datos suficientes que demuestren una relación causa efecto entre el aumento de la producción del RNA C-myc y el desarrollo del CCR.

3.C-src: El gen C-src es el homólogo celular del gen transformado del virus del "sarcoma de Rous" (v-src).

La proteína producida por éste gen es la "pp60-src", cuya función reside en la señal de transducción mitogénica, y cuya producción se encuentra aumentada (de 5 a 10 veces) en 70% de los CCR y también en los adenomas^{35,36}. Estos hallazgos han sido corroborados por muchos investigadores y puede ser un dato importante en la progresión neoplásica.

Entre los adenomas, la activación de pp60-src es mayor en los pólipos con diámetro superior a dos centímetros, en los cuáles el grado de activación enzimático se correlaciona con la presencia de componente vellosa y el grado de displasia³⁵. El mecanismo de activación de la enzima pp60-scr se desconoce.

Alteraciones somáticas de los genes supresores tumorales.

La pérdida de regiones cromosómicas específicas codificadas para genes concretos, es un hecho detectado frecuentemente en muchas enfermedades incluyendo el CCR. Estas pérdidas habitualmente sólo afectan a uno de los dos cromosomas del par, y pueden ser detectadas citogenéticamente o mediante técnicas moleculares, mediante las cuales pueden identificarse las pérdidas de alelos o pérdida de la heterocigosidad tumoral en relación a los tejidos normales, aunque debe tenerse en cuenta que dicha pérdida no será fenotípicamente evidente. En virtud de la teoría de Knudson (o teoría de los dos golpes), serán precisas dos mutaciones (una en cada alelo) para evidenciarse fenotípicamente.

Así para que se origine un proceso canceroso a través de un cambio somático (CCR esporádico), serán precisas dos mutaciones. La primera originará una lesión precancerosa y la segunda originará el carcinoma. En cambio en los cánceres familiares (heredados) el primer cambio ya se ha transmitido genéticamente y solo es precisa una mutación para que se desarrolle el CCR.

FEARON y VOLGESTEIN²⁵, han postulado que las pérdidas de heterocigosidad en los cromosomas 17p y 18q percibidas frecuentemente en el CCR, evidencian las mutaciones ocurridas en genes supresores tumorales concretos. Vamos a citar cuatro de ellos que son: p53, DCC, MCC, y APC.

1.p-53: En más del 75% de los CCR, se evidencia una pérdida de heterocigosidad del cromosoma 17p, siendo el lugar común de pérdida del alelo, el gen p53.

El producto del gen p53 es una fosfoproteína nucleica llamada "53-K-Da", la cual liga el DNA y se vincula en la transcripción de múltiples genes, pareciendo regular la progresión del ciclo celular haciéndolo progresar desde la fase final de G₁ hasta entrar en la fase S.

La adquisición de una mutación puntual en un alelo se piensa que es el paso definitivo a la inactivación de p53 y de aquí a la expansión clonal.

En general la inactivación de p53 es detectada con muy poca frecuencia antes de la formación del carcinoma. De hecho menos del 10% de los adenomas revelan ésta transformación³⁷.

Parece poco probable que las mutaciones de p53 juegen un papel importante en la formación de los adenomas. Sin embargo es probable que adquieran ésta importancia en los últimos pasos de la progresión del CCR. Varios trabajos han demostrado que la pérdida de heterocigosidad de 17p³⁸ o el aumento de la proteína nuclear de p53 se correlaciona con una peor supervivencia de los pacientes³⁹.

2.DCC: Las pérdidas del alelo del cromosoma 18q, se observan en más del 70% de los CCR y en cerca del 50% de adenomas avanzados. Por el contrario sólo se hallan presentes en el 10% de los estadios iniciales de los adenomas²⁴.

Se conoce como DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma), a un presunto gen supresor tumoral identificado en la región de pérdida de heterocigosidad del cromosoma 18q. A pesar de que la función normal del DCC permanece desconocida, múltiples indicios sugieren la hipótesis de que es un gen supresor tumoral en el CCR. Así es posible demostrar su reducción o ausencia en las líneas celulares estudiadas a partir de la mayoría de CCR⁴⁰.

3.APC y MCC: La mutación o pérdida de genes en el "locus" FAP, en el brazo largo del cromosoma 5, confiere susceptibilidad para los tumores colónicos a pacientes afectados de poliposis hereditaria así cómo a personas con adenomas esporádicos. Se cree que éstas alteraciones genéticas producen el primer paso en la génesis tumoral, es decir, el epitelio proliferativo.

En éste "locus" del cromosoma 5 se encuentran dos genes cercanos:

a)El gen MCC (Mutated in Colorectal Cancer). Hasta ahora su mutación sólo se ha relacionado con cáncer de colon esporádico pero no en los relacionados con poliposis.

b)El gen APC (Adenomatous Polyposis Coli), que es un "locus" de susceptibilidad para

los síndromes de poliposis.

Los pacientes con poliposis tienen mutaciones de la línea germinal del gen APC mientras que aquellos con cáncer de colon esporádico, adquieren mutaciones somáticas del APC y MCC⁴¹.

Inestabilidad de microsatélites en el cromosoma 2.

Si bien los datos anteriores podrían sugerir que la mayoría de los CCR se originan como resultado de la acumulación en las células de la activación de oncogenes y de la pérdida de genes supresores tumorales, un reciente descubrimiento ha proporcionado la excitante evidencia de la presencia de un fenotipo "mutador" en aproximadamente el 1% de los CCR. Este fenotipo "mutador" se caracteriza por una inestabilidad del genoma en secuencias del DNA⁴².

El mecanismo parece corresponder a una alteración de las cadenas del DNA durante la replicación, siendo consecuencia de una mutación del gen o genes responsables de la replicación y/o replicación del DNA. Las células que presentan el fenotipo "mutador", acumulan introducciones y deleciones en la repetición de secuencias. Este proceso dinámico genera millones de mutaciones en las células tumorales.

Si bien las características clínicas de los pacientes con CCR que poseen un fenotipo mutador son similares a los afectados por el síndrome de Lynch, también se encuentran casos correspondientes a CCR esporádicos predominantemente relacionados con la presentación en individuos jóvenes y de localización proximal. Está abierta una puerta a que mediante la clonación del gen mutador del síndrome de Lynch, se puedan llegar a conseguir las bases precisas para la obtención de un "test" genético no sólo para el síndrome de Lynch, sino con el tiempo también para los casos de CCR esporádico.

Proteínquinasa C.

La proteinquinasa C (PKC), es miembro de una familia de proteínas codificada por

determinados oncogenes, las cuales comprenden todo el espectro incluidas tirosinquinasa receptor y no receptor y quinasa citoplasmáticas serina/treonina.

La PKC se encuentra involucrada en el curso de la señal de transducción.

El activador endógeno de la PKC es el 1,2-diacilglicerol (DAG), el cuál es a su vez un segundo mensajero intracelular.

Dependiendo del tipo celular, la activación de la PKC conduce a varios cambios, incluyendo la modulación de la expresión de genes, cambios morfológicos y la estimulación o la supresión de la proliferación celular. La PKC ha sido inmiscuida en la carcinogénesis⁴³.

En CCR y adenomas humanos así cómo en CCR inducido en ratas se ha apreciado una disminución de la actividad de la PKC lo cuál constituiría un hecho precoz en la carcinogénesis colónica. Así mismo se encuentran también disminuidos los niveles de DAG intracelular. Se sugiere que en el CCR ya establecido, la PKC ejerce una influencia negativa en el crecimiento tumoral, pero que en la mucosa normal puede favorecer la carcinogénesis por medio de la acción de los ácidos biliares⁴⁴.

MAGNITUD DEL PROBLEMA.

El CCR es actualmente el segundo cáncer por orden de frecuencia en nuestro país detrás del de pulmón, afectando por igual a ambos sexos.

A pesar del factor protector que la dieta mediterránea nos ofrece, la reciente tendencia a adoptar hábitos alimentarios con comidas ricas en grasas y pobres en fibra hace que se vaya observando una creciente tendencia al alza de éste tipo de neoplasia. De hecho en los últimos años, se ha observado un aumento en la incidencia llegando en España a más de 11.000 casos nuevos diagnosticados cada año y con una mortalidad de 4.800 personas en el mismo período⁴⁵.

En Estados Unidos las cifras ascienden a 155.000 nuevos casos por año (en 1992), con 60.000 muertes anuales⁴⁶ y representando para su Nación un coste anual de tres billones de dólares (en 1989) sólo en el tratamiento, sin incluir las pérdidas secundarias a las bajas laborales, ni las pérdidas por disminución en expectativa de vida⁴⁷.

La probabilidad de desarrollar un CCR se ha estimado en un 6,0% en las mujeres y 6,2% para los hombres. A efecto comparativo diremos que la probabilidad de desarrollar cualquier tipo de cáncer a lo largo de la vida es del 39,2% para las mujeres y del 42,5% para los hombres⁴⁸.

Pronóstico del CCR.

Sabemos que en términos generales el CCR determina una mortalidad cercana al 50% a los cinco años.

Evidentemente, hay una serie de factores que pueden condicionar la modificación en uno u otro sentido de éste porcentaje. Los principales de éstos factores son:

1. Diferenciación Celular.

La clasificación de BRODERS mide el grado de diferenciación histológica del tumor y se basa en que el crecimiento tumoral está determinado por el grado de diferenciación celular⁴⁹. Los tumores bien diferenciados tienen un crecimiento lento mientras que los mal diferenciados crecen con rapidez.

Las características microscópicas del carcinoma bien diferenciado, incluyen la invasión de formaciones glandulares por debajo de la membrana basal por dentro de la lámina propia, submucosa muscular propia y además existe una evidencia de displasia celular.

Los criterios básicos para establecer la clasificación de la diferenciación celular son:

Grado I: Lesiones Bien Diferenciadas.

Grado II: Mayor invasión del tumor dentro de los elementos glandulares, infiltrando por debajo la muscularis mucosa con figuras mitóticas más numerosas y con formas más irregulares.

Grado III: Éstos tumores menos diferenciados presentan amontonamiento de células dentro de los elementos glandulares confiriéndole una arquitectura irregular a dichas glándulas.

Grado IV: Son tumores anaplásicos sin estructura glandular y con infiltración de capas celulares a través de la pared del colon. La linitis plástica, representa la forma extrema de la indiferenciación.

Los tumores coloides se asocian con lagos de secreción de mucina alrededor de las células tumorales, y cuando se localizan en el recto pueden manifestarse como abscesos perirectales. Dado que su diferenciación histológica varía mucho, éstos tumores se clasifican por separado⁵⁰.

A pesar de la excelente correlación existente en cuanto al pronóstico conferido por la clasificación de BRODRERS, en la práctica clínica su utilidad es limitada dado que la gran mayoría de los tumores pertenecen al Grado II, por lo que no se puede establecer diferencias entre ellos.

2. Infiltración Tumoral. Afectación Ganglionar. Clasificación en Estadios.

El propósito de la estadiación del CCR obedece a varios motivos como son el ayudar a definir los protocolos de tratamiento, facilitar la comunicación entre la clase médica, y el permitir una estratificación y análisis de los resultados del tratamiento así como la posibilidad de facilitar un pronóstico para el paciente y sus familiares.

Habitualmente la mayoría de clasificaciones en Estadios, hacen referencia al nivel de infiltración, afectación ganglionar, metástasis a distancia etc., pero otros factores histológicos y/o clínicos de gran importancia en la evolución del cáncer no están debidamente representados lo que supone una limitación del valor de éstas clasificaciones.

Clasificación de DUKES: El primer intento de clasificar el CCR se debe al cirujano londinense J.P. LOCKARTH-MUMMERY en 1927⁵¹. Éste autor propuso dividir los tumores rectales en tres categorías A, B y C según la profundidad de la infiltración tumoral en la pared rectal. Los porcentajes de supervivencia a los cinco años eran del 74% en el tipo A, 44% en el B y 44% en el C.

En 1930, C.E. DUKES ofrece la primera modificación del sistema de LOCHART-MUMMERY. En su trabajo original⁵², ofrece los resultados del tratamiento de 100 cánceres de recto e incluye el concepto de afectación ganglionar en la clasificación.

Clasificación de Dukes: 1930

Tipo A: Limitado a la pared del recto. No afectación ganglionar

Tipo B: Afectación del tejido perirectal. No afectación ganglionar

En 1936⁵³ el mismo autor propone añadir una subdivisión de la categoría C, quedando de la siguiente forma:

Modificación Dukes 1936:

C₁: Afectación ganglionar distal al punto de ligadura

C₂: Afectación de los ganglios en el punto de ligadura

El propósito de subdividir la categoría C, obedece a la habitual secuencia de progresión de la invasión linfática en el cáncer de recto, ya que primero se produce la afectación de los ganglios pericólicos y sólo más tarde avanza hacia el origen del tronco de los vasos mesentéricos. Ello justifica la mayor supervivencia cuándo se encuentran libres de enfermedad los ganglios proximales.

Un importante paso en ésta clasificación tiene lugar en 1967 con la introducción de la categoría D por TURNBULL⁵⁴ dónde se indica la incurabilidad por la presencia de metástasis a distancia.

Sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis): Paralelamente a éstos hechos, DENOIX presenta en 1954 su clasificación de tumores basado en la extensión de la enfermedad, utilizando información tanto clínica cómo patológica⁵⁵.

La principal ventaja de éste método es que cada columna de la clasificación TNM, no presupone acerca del estado de las otras partes. En otras palabras, permite un adecuado encuadre de los casos excepcionales que “se saltan” el camino normal de progresión tumoral.

De todas maneras, éste sistema TNM, cuándo se agrupa en Estadíos (0-IV) presenta una gran similitud con el sistema de DUKES (Tabla-1).

Tabla-1. Pronóstico del CCR en función de su estadio.

| Estadio | TNM | Supervivencia 5 ^a | Dukes |
|-------------|--|------------------------------|-------|
| Estadio-0 | pT _{is} pN ₀ pM ₀ | 100% | A |
| Estadio-I | pT ₁ pN ₀ pM ₀ | 100% | A |
| | pT ₂ pN ₀ pM ₀ | 85% | |
| Estadio-II | pT ₃ pN ₀ pM ₀ | 70% | B |
| | pT ₄ pN ₀ pM ₀ | 30% | |
| Estadio-III | Cualquier pT pN ₁₋₂ pM ₀ | 60% | C |
| | Cualquier pT pN ₃ pM ₀ | 30% | |
| Estadio-IV | Cualquier pT | 3% | D |
| | Cualquier pN pM ₁ | | |

Grado de invasión en el momento del diagnóstico.

Hemos visto cómo las tasas de supervivencia a cinco años se acercan al 100% cuando el tumor ha sido diagnosticado y tratado en las fases más precoces de la enfermedad. Inmediatamente se puede deducir que en gran parte la magnitud del problema que para la sociedad representa el CCR, vendrá determinada por cuál sea la proporción entre los tumores diagnosticados en fases potencialmente curables y aquellos descubiertos en fases avanzadas y por tanto gravados con una bajísima supervivencia a los cinco años.

Desdichadamente la contemplación de las estadísticas nos demuestran el porqué de

la mortalidad del CCR ya que según la importante revisión efectuada por CRISSMAN y colaboradores⁵⁶, se evidencia como en los estadios A y B sólo se diagnostican el 43,9% de los pacientes, mientras que la mayoría (56,1%) se diagnostican en presencia de metástasis ganglionares y/o viscerales (tabla-2).

tabla-2. Estadios del CCR en el momento del diagnóstico. Tabla de frecuencia.

| Nº | Dukes-A | Superv. 5a | Dukes-B | Suerv. 5a | Dukes-C | Superv. 5a | Dukes-D | Superv. 5a |
|------------------|-------------|------------|--------------|-----------|------------|------------|--------------|------------|
| Pacientes | | | | | | | | |
| 4855 | 656 (13,5%) | 84% | 1477 (30,4%) | 72% | 1648 (34%) | 38,8% | 1074 (22,1%) | 9,9% |

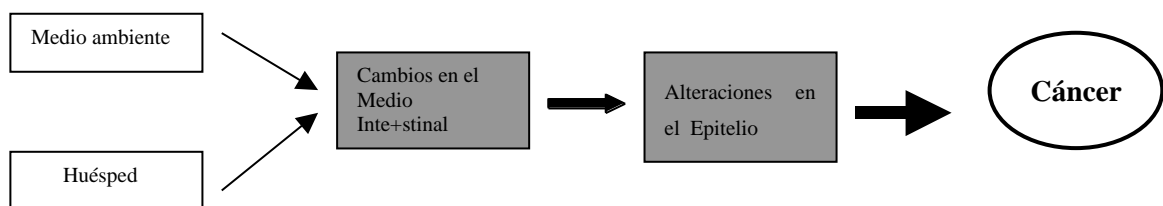
Es precisamente en éste punto dónde ya empezamos a poder deducir la gran rentabilidad de los esfuerzos destinados a conseguir un diagnóstico precoz del CCR, ya que se nos aparece como el método más adecuado para conseguir una disminución de la mortalidad por dicha neoplasia.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

La carcinogénesis colorectal es un proceso cuyo desarrollo implica años de duración, teniendo lugar durante el mismo modificaciones a múltiples niveles biológicos, desde la molécula a la célula, tejido, órgano y al organismo en su conjunto.

El complejo y dinámico proceso que comprende la génesis del CCR puede expresarse esquemáticamente como en la figura-1, pudiendo observarse como los factores medioambientales y del propio huésped inciden sobre el epitelio intestinal hasta determinar la formación del cáncer. En el esquema se observa como éstos factores van a determinar los cambios morfológicos del epitelio que culminarán con la formación del CCR. Sin embargo debe destacarse como en éste proceso de transformación tumoral, existe un paso intermedio que está representado por las alteraciones que tienen lugar en el medio intestinal. En otras palabras, éstos factores etiológicos exógenos y/o endógenos provocan en primer lugar unos cambios en el medio intestinal que preceden a los cambios morfológicos ya conocidos de la secuencia **displasia** → **adenoma** → **cáncer**.

Fig.1. Inducción de los cambios en el epitelio colónico.



El Medio Intestinal.

La importancia del medio colónico en la carcinogénesis fue inicialmente aducido por la obvia asociación existente entre la dieta y el CCR^{57, 58}. No se ha demostrado irrefutablemente la existencia de carcinógenos en la dieta, pero sí se ha elaborado la hipótesis que la dieta es una fuente de sustancias en principio inócuas pero que pueden ser metabolizadas “in situ” por las bacterias del colon convirtiéndolas en agentes mutágenos /carcinógenos⁵⁹.

Que el CCR sea causado por un factor luminal no es un hecho evidente en sí mismo pero hay un conjunto de hecho que van claramente a favor de ésta teoría.

El flujo de heces es importante en la carcinogénesis colorectal, y la derivación de la misma determina un cierto grado de regresión tumoral de la zona excluida⁶⁰. Así mismo, en modelos animales el uso de ratones libres de gérmenes o la supresión de la flora intestinal determina una considerable disminución del número de tumores comparado con los de los animales convencionales⁶¹.

La distribución del cáncer a lo largo del colon es congruente con la existencia de unos factores formados por la acción de las bacterias intestinales los cuáles se irán concentrando a lo largo del tránsito colónico. Éstos factores son principalmente los fecapentanos, los 3-Cetosteroides, aminas heterocíclicas (productos de la pirolísis), los ácidos biliares, y otras sustancias que se forman por acción bacteriana a expensas de un pH favorable especialmente en el ciego⁶².

1.Fecapentanos.

Descritos por BRUCE y colaboradores en 1977 como mutágenos presentes en heces de personas sanas⁶³. Éste autor demostró que su actividad mutágena disminuye con la dieta rica en fibra y se incrementa con las comidas grasas, a pesar de que estudios más recientes no encuentran dicha asociación⁶⁴.

La producción de fecapentano es el resultado de la acción de la flora anaerobia aunque se desconoce con exactitud el sustrato de dónde se origina si bien parece pudiera tratarse de glicéridos.

2.3-Cetosteroides.

Desde hace tiempo existen evidencias que sugieren que en ciertas circunstancias el colesterol puede ser un agente carcinogénico⁶⁵, siendo especialmente demostrativo el que para ejercer su acción carcinógena, sea precisa la actuación de tres enzimas dos de los cuales se hallan habitualmente presentes en las bacterias intestinales y el tercero se ha encontrado en proporciones relativamente altas en pacientes afectados de CCR^{59, 66}.

3.Productos de la Pirolísis. Aminas Heterocíclicas.

La presencia de mutágenos en el pescado y la carne asadas fue descrita por SUGIMURA⁶⁷ y COMMONER⁶⁸ respectivamente. Desde la primera información en 1977 hasta ahora, se han ido añadiendo nuevos mutágenos (Piridoimidazol, Quinolina, Piridina, Benzoxacina), originados a partir de la pirolísis de las proteínas o los aminoácidos durante la cocción de los alimentos.

La actividad mutagénica procedente de la pirolísis está presente en la mayoría de fuentes proteicas de la dieta que hayan sido cocinadas tipo “bien hecho”, aunque no hayan llegado hasta la carbonización, si bien el pescado suele contener menor concentración que la carne roja. Así mismo deberá tenerse en cuenta los residuos de las cacerolas u otros utensilios de cocina, e incluso los humos de la coción. En realidad las aminas heterocíclicas son pro-mutágenos que necesitan ser activados por la acción de los enzimas microsomales presentes en la mucosa intestinal.

Aún a falta de estudios epidemiológicos más completos, no debe olvidarse el trabajo de GERDARDSON y colaboradores⁶⁹ llevado a cabo sobre 559 casos y 505 controles en que confirmó la asociación de CCR con el consumo de carne asada y

correlacionó el grado de riesgo de enfermedad con el grado de cocción, estableciendo el riesgo relativo para el cáncer de recto y de colon en 6,0 y 2,8 respectivamente para aquellos consumidores habituales de carne más “pasada” de cocción.

4.Ácidos Biliares.

El primer mecanismo propuesto para explicar la relación entre la comida rica en grasas y el CCR todavía sigue vigente y se basa en el metabolismo de los ácidos biliares como eje central en la etiología del cáncer colónico⁷⁰; éste punto ha sido más recientemente desarrollado y se basa en que el incremento en la ingesta de grasas da lugar al aumento de la producción de ácidos biliares resultando un aumento de la concentración en el colon de ácidos biliares conjugados, los cuales son desconjugados y los ácidos biliares primarios se convierten por deshidroxilación en las forma secundarias de los ácidos biliares, (ácido desoxicólico y ácido litocólico) los cuales actúan sobre las células induciendo su proliferación⁷¹.

5.Otras Sustancias.

Existen pocos datos acerca de otros agentes genotóxicos involucrados en la carcinogénesis colónica. Sin embargo un grupo de sustancias es digno de mención. Se trata de las antraquinonas, que son sustancias integrantes de muchos de los laxantes habitualmente utilizados. Las antraquinonas han demostrado “*In vitro*” tener acción genotóxica y mutágena⁷² siendo capaz de desarrollar neoplasias en ratas.

En humanos, la “*melanosis coli*” se produce como consecuencia del abuso de laxantes que contienen éstas sustancias. En éstos pacientes se ha descrito un aumento de la incidencia de neoplasias colorectales, tanto de adenomas como de cáncer⁷³

Factores Dietéticos.

1. Ingesta de Grasa.

Los datos epidemiológicos, indican que el consumo de grasas en la dieta se asocia con un incremento de la presencia del CCR, existiendo una correlación lineal entre la grasa consumida y la mortalidad por éste tumor en diferentes países⁷⁴.

Las dietas ricas en grasa han provocado un incremento de la incidencia del CCR en animales de laboratorio⁷⁵, aunque no se ha conseguido demostrar la relación entre niveles séricos de colesterol y el aumento del CCR a pesar de haberse estudiado éste punto por diversos autores en varios países⁷⁶.

Los mecanismos bioquímicos propuestos para explicar la acción de las grasas en la carcinogénesis no han sido bien establecidos aunque se han propuesto varias teorías que van desde la mediación de los esteroides biliares en la hiperproliferación del epitelio colónico, hasta cambios de la flora intestinal inducidos por las grasas. Recientemente se ha iniciado un estudio multicéntrico auspiciado por el National Cancer Institute (EEUU), para determinar si una dieta baja en grasas (20% de las calorías) y rica en frutas y vegetales es capaz de reducir la incidencia de adenomas de colon⁷⁷.

Deberemos tener en cuenta que el riesgo de aparición de cáncer de colon depende no sólo del total de grasas consumidas sino también del tipo de grasa, ya que se ha demostrado que grasas de pescado y el aceite de oliva puede incluso disminuir la incidencia de ésta neoplasia⁷⁸.

2. Fibra.

La hipótesis que una dieta rica en fibra puede proteger frente al CCR fue propuesta por BURKITT y TROWELL⁷⁹ que observaron como los negros africanos que consumían una dieta rica en fibras, presentaban una incidencia mucho más baja que los blancos que consumían una dieta más escasa en fibras.

Desde entonces muchos han sido los trabajos publicados bajo éste concepto si bien no todos han podido demostrar ésta relación. Una circunstancia que dificulta la consistencia de éstos estudios, radica en que la fibra no es una entidad química específica sino que está constituida por un grupo de diversos componentes cuyo único nexo de unión es su origen vegetal y que son resistentes a la acción de los enzimas digestivos humanos.

Distintos tipos de fibras tienen diferentes propiedades fisicoquímicas y pueden incidir en el medio colónico y en su epitelio de distintas maneras.

El mecanismo por el cual la fibra protege a la mucosa colónica del CCR no ha sido bien dilucidado. Las probabilidades incluyen: 1) disminución del tiempo de tránsito colónico reduciendo la exposición de la mucosa a los carcinógenos intraluminales, 2) fijación y dilución de los carcinógenos en la luz del colon neutralizando sus efectos, 3) cambios en la flora bacteriana condicionando alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares, y 4) disminución del pH colónico determinando a desionización del potencial dañino de los ácidos grasos libres y ácidos biliares.

Un reciente estudio epidemiológico que analiza la correlación entre el peso de las heces y la incidencia del cáncer colorrectal en doce países, revela una fuerte vinculación negativa entre ambos factores (a mayor volumen de heces, menor incidencia del CCR)⁸⁰.

Acerca de cuál es el componente de la fibra más efectivo en su papel protector, GRAF y EATON⁸¹ propusieron que éste papel le correspondería al inositol hexafosfato (ácido fítico), el cuál es un potente inhibidor de la producción de radicales hidroxilo interviniendo en éste proceso el hierro como mediador, El fitato es capaz de quelar una serie de metales y entre ellos y de manera especial el hierro, suprimiendo de manera casi total la generación de radicales hidroxilo así como la peroxidación lipídica. De ésta forma el quelato constituido por fitato y hierro es inocuo incluso en presencia de formas reducidas de oxígeno. Aunque el contenido de fibra y fitato está estrechamente relacionado, existen alimentos con importantes variaciones en ésta proporción, lo que

explicaría las diferencias observadas en la incidencia del CCR entre países consumidores de parecida cantidad global de fibra, pero con diferencias en la constitución de la misma.

3. Calorías.

Ya en 1940, TENNENBAUB⁸² afirmó que existe una relación entre la obesidad y el aumento de incidencia del cáncer de diversos órganos y entre ellos del colon y recto. Estudios más recientes han demostrado que el sobrepeso puede llegar a duplicar el riesgo de desarrollar un CCR⁸³.

4. Proteínas.

Además de las grasas, el contenido proteico de la dieta también se ha relacionado con un incremento del riesgo al CCR. Esta relación se ha establecido especialmente con la carne roja. El mecanismo por el cual una dieta rica en proteínas puede aumentar el riesgo de CCR no está claro. Ya se ha mencionado con anterioridad la acción de mutágenos producidos durante la cocción de los productos proteicos animales, pero a parte de ellos también se debe mencionar la aparición de sustancias citolíticas originadas por una transformación de las hemoporfirinas cárnicas llevada a cabo por las bacterias del colon⁸⁴.

5. Calcio.

El calcio ha sido citado como un posible inhibidor de la acción inductora/promotora de las grasas. El calcio puede unirse a los ácidos y sales biliares del intestino y bloquear su acción citotóxica al convertirlo en una sustancia insoluble⁸⁵. Esta atractiva teoría ha promovido numerosos estudios la mayoría de los cuáles en sus resultados han dado soporte a la misma⁸⁶.

A pesar de todo ello son necesarios estudios más concluyentes ya que se han publicado resultados discordantes sobre la acción inhibitoria que al calcio puede determinar a nivel del epitelio colónico y sobre los adenomas⁸⁷.

6. Agentes Anti-Oxidantes.

Un campo excitante de investigación durante los últimos 25 años ha sido el estudio de la acción perjudicial de las sustancias oxidantes y por extensión la acción protectora ejercida por los agentes anti-oxidantes.

Se ha considerado que la acción nociva se basa en los radicales libres producto de las reacciones oxidativas, las cuales serían capaces de actuar a través de metabolitos generados en reacciones intermedias, afectando a los ácidos nucleicos, proteínas y membranas lipídicas⁸⁸.

Se han descrito diversas sustancias contenidas en los alimentos, y dotadas de acción anti-oxidante en base a las cuales han sido propuestas como protectores frente a la aparición del CCR.

Vitamina A: Es un grupo de sustancias que tienen como característica común su actividad retinol. Las hortalizas y las frutas son las fuentes principales de carotenoides (precursores de la provitamina A), y aportan el 25% de la vitamina A presente en la dieta de los países occidentales.

Los estudios para demostrar una relación directa entre la ingesta de vitamina A y la prevención de adenomas y/o CCR, han dado resultados dispares tanto en estudios epidemiológicos como en los experimentales^{89, 90}.

Hay datos a favor del uso de ciertos retinoides en la prevención o tratamiento de algunos cánceres. Sin embargo en el caso del CCR, hacen falta más evidencias para justificar una acción en éste sentido.

Vitamina C: Se trata de una vitamina hidrosoluble entre cuyas propiedades está la de ser capaz de estimular el sistema inmunitario y actuar como anti-oxidante. Así mismo también es capaz de bloquear el paso de nitritos y nitratos a nitrosaminas.

El conjunto de resultados obtenidos de estudios epidemiológicos, sugieren un papel de esta vitamina en la prevención del CCR especialmente en su localización rectal⁹¹. A pesar de ello no existe evidencia de que la administración suplementaria de vitamina C pueda disminuir la incidencia de CCR.

Vitamina E: Es una vitamina liposoluble, que actúa como “depredador” de los radicales libres y también como anti-oxidante lipídico, habiéndose postulado que estas propiedades podrían ser origen de una acción antitumoral.

Los estudios experimentales y epidemiológicos han presentado resultados dispares si bien existen datos que avalan ésta teoría.

Vitamina D y Calcio: Dado el papel de la vitamina D en la homeostasis del calcio, los posibles efectos de éstos micronutrientes siempre han sido valorados en su conjunto. GARLAND y colaboradores⁹², encontraron que el índice calcio/vitamina D poseía una correlación significativa inversa al riesgo de CCR durante los 19 años de seguimiento del estudio.

Así mismo también se ha demostrado que el calcio y la vitamina D poseen efectos antiproliferativos sobre el epitelio colónico tanto cuando se trata de mucosa normal como adenomatosa⁹³.

Selenio: El selenio es un oligoelemento esencial que se integra en el sistema de la glutatión peroxidasa, actuando como cofactor de ésta en la destrucción de las hidroxiperoxidasas lipídicas, pudiendo también intervenir en la síntesis de prostaglandinas y anticuerpos⁹⁴, así como ha demostrado ser tóxico para las células que han entrado en división rápida durante el proceso carcinogénico⁹⁵.

Hierro: El hierro en su condición de catión bivalente, contribuye a la síntesis de radicales hidroxilo y otros oxidantes a partir de los superóxidos y peróxidos⁹⁶.

Los humanos absorbemos menos del 10% del hierro ingerido. El resto del hierro

de la dieta permanece en la luz del colon junto con los lípidos, durante un largo período de tiempo. Las concentraciones en el medio colónico son pues muy superiores a los de ninguna otra parte del organismo.

Experimentalmente se ha demostrado que altas cantidades de éste mineral, administrado tanto por vía oral como parenteral, aumenta el riesgo de CCR⁹⁷.

Prostaglandinas: Como ya se ha mencionado, ciertos tipos de grasas pueden tener un efecto protector frente al CCR, especialmente el aceite de pescado que contiene una alta proporción de ácidos grasos polinsaturados n-3 (omega.-3). Cuando éstos se han administrado a voluntarios sanos y a pacientes con antecedentes de pólipos adenomatosos, se ha hecho evidente una disminución de la actividad proliferativa del epitelio rectal, siendo la opinión más aceptada que ello ocurre a través de una disminución en la síntesis de prostaglandinas⁹⁸.

Éste mecanismo podría explicar la probable acción protectora de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos frente al CCR basándose en su acción inhibitoria de las prostaglandinas-E₂.

Alcohol: Existen factores ya conocidos que pueden hacer pensar que el consumo de alcohol puede incrementar el riesgo de CCR. Dichos factores serían tanto generales (inmunosupresión, alteración de la capacidad enzimática del hígado, cambios en la composición de la bilis, efecto de las nitrosaminas), como locales a nivel del medio colónico (estimulación de la proliferación de la mucosa, activación de pro-carcinógenos intestinales, acción química de los asbestos),

Apoyándose en ésta presunción se han elaborado multitud de trabajos que han estudiado la relación entre consumo de alcohol y CCR. En 1992 KUNE⁹⁹ analizó los resultados de las principales investigaciones que sobre ésta relación se desarrollaron en los 35 años previos, y concluye tras este análisis que el consumo de alcohol es un factor de riesgo para el CCR, si bien éste efecto predisponente es débil (alrededor de dos veces

en relación con el individuo abstemio).

Tabaco: Mientras si que se ha citado una relación positiva entre el tabaquismo y los adenomas colorectales¹⁰⁰, no podemos decir lo mismo sobre el CCR. Los estudios en éste sentido no son concluyentes, y los más atrevidos asocian el hábito tabáquico de más de 35 años de evolución con un riesgo de 1,47.

Factores Genéticos.

La herencia juega un papel muy importante en la patogénesis del CCR y de los adenomas . Con los conocimientos actuales, se supone que los factores genéticos pueden determinar una susceptibilidad mayor a desarrollar CCR y/o adenomas, por lo que los factores medioambientales especialmente la dieta al actuar sobre estos individuos predispuestos consigue con mayor facilidad el inicio de la tumorigénesis en la mucosa colorrectal. Cuanto mayor sea la predisposición genética, menos intensa deberá ser la actuación de los factores exógenos medioambientales para que se inicie éste proceso de paso de la mucosa normal a microadenomas, adenomas y cáncer.

Ésta susceptibilidad genética heredada, la podemos clasificar según esté ligada a síndromes de poliposis (Poliposis Adenomatosa Familiar, síndrome de Gardner, Poliposis Familiar Juvenil), y le llamaremos *Cáncer Colorrectal Hereditario Asociado a la Poliposis* (1% de los casos). Sin embargo también puede presentarse en ausencia de éstos síndromes de poliposis y entonces se denomina *Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a la Poliposis* (4% de los casos). El restante 95% de los casos de CCR es atribuido al denominado *Cáncer Colorrectal Esporádico*, a pesar que existe evidencia de familias mucho más afectadas por ésta enfermedad de lo que la estadística pueda prever, ya que se ha comprobado como los familiares de primer grado tienen de dos a tres veces más probabilidades de desarrollar un CCR.

CCR Hereditario Asociado a la Poliposis.

Aquí se incluyen aquellos cánceres colorectales originados a partir de la degeneración de una Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) o de un Síndrome de Gardner. Aunque con menos representación por su frecuencia también deben ser así considerados los derivados de los síndromes de Peutz-Jeghers y el de la Poliposis Juvenil.

Cáncer Colorrectal Hereditario Asociado a la PAF.

La PAF es una enfermedad familiar heredada como un gen autosómico dominante localizado en el cromosoma 5q. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el intestino grueso. Si el colon y el recto no se extirpan preventivamente, la aparición de un cáncer en ésta localización es prácticamente inevitable. El paciente que hereda el gen de la PAF está generalmente asintomático hasta la pubertad, momento en que empiezan a aparecer los pólipos. En una serie histórica de casos de PAF, la edad promedio de aparición de los pólipos fue de 25 años pero los síntomas no comenzaron hasta los 33 años. La edad promedio de diagnóstico de los pólipos fue de 36 años apareciendo el cáncer a los 39 años y la muerte por ésta enfermedad a los 42 años. El 90% de los casos de PAF se identifican hacia los 50 años, sin embargo, un estudio reciente centrado en el diagnóstico precoz informó que un 50% de los portadores del gen de la PAF (detectados por medio de nuevas técnicas genéticas), pueden tener pólipos hacia los 15 años¹⁰².

El CCR debe considerarse una consecuencia inevitable de la historia natural de la PAF. El desarrollo de los marcadores genéticos y las técnicas moleculares (Restriction Fragment Length Polymorphisms –RFLP-), pueden ayudar en la identificación de los portadores del gen que todavía no hayan desarrollado los pólipos¹⁰². Los cánceres tienen el mismo grado de malignidad y patrón de distribución que los observados en la población general, sí bien tienden a ser sincrónicos con mayor frecuencia (48% de los casos)¹⁰¹.

Síndrome de Gardner y CCR.

El Síndrome de Gardner es una variante de la PAF que se caracteriza por la asociación con osteomas en mandíbula, cráneo y huesos largos así como una variedad de tumores benignos (quistes epidermoides) en tejidos blandos y otras manifestaciones extraintestinales. La PAF y el Síndrome de Gardner son manifestaciones variables de una enfermedad que se rastrea en un solo "locus" genético y no se diferencian apenas en cuanto a su progresión hacia el CCR.

Síndrome de Peutz-Jeghers y CCR.

Se trata de un síndrome familiar descrito por PEUTZ en 1921 y por JEGHERS en 1949, caracterizado por la asociación de pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal (preferentemente en intestino delgado aunque también frecuente en otras localizaciones). El gen responsable de éste síndrome todavía no ha sido identificado ni mapeado, si bien parece tratarse de un gen autosómico dominante pleiotrópico con penetrancia variable e incompleta.

Poliposis Familiar Juvenil y CCR.

Éste raro síndrome familiar, se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos habitualmente en número entre cinco y diez aunque no es rara la presencia de un pólipo único en el recto. La herencia es probablemente autosómica dominante, aunque se han observado casos esporádicos. Los pólipos se caracterizan por tener un estrecho y largo pedículo que cuándo se localizan en el recto pueden llegar a prolapsar y en ocasiones llegar a expulsarse si se rompe dicho pedículo¹⁰³.

Se acepta que el riesgo de desarrollar un cáncer gastrointestinal es del 13% y en el caso de otras neoplasias es del 9%.

Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a la Poliposis (CCHNP).

Éste tipo de CCR está constituido por los denominados Síndromes de LYNCH tipo I y tipo II. Se trata de una susceptibilidad hereditaria autosómica dominante al cáncer colorrectal, de aparición temprana (alrededor de los 44 años). La localización predominante es en colon proximal (70%), y posee gran tendencia al sincronismo y metacronismo. El síndrome de LYNCH tipo II, se caracteriza además por la predisposición a otras neoplasias como son las de endometrio, estómago y aparato urinario.

Los criterios de diagnóstico para éste CCHNP fueron establecidos en 1991 por el International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer y son conocidos como “criterios de Amsterdam¹⁰⁴” y son los siguientes:

1. Tres o más familiares afectados de CCR, uno de los cuales sea familiar de primer grado de los otros dos.
2. CCR que afecte como mínimo a dos generaciones.
3. Uno de los casos de CCR haya sido diagnosticado antes de los 50 años

La frecuencia de éstos síndromes está alrededor del 4% de todos los casos de CCR¹⁰⁵, aunque si atendemos a su frecuencia entre los pacientes jóvenes afectados de CCR, la cifra aumenta hasta el 30%¹⁰⁶.

Familiares en Primer Grado con Neoplasia Colorrectal.

Aún en ausencia de síndromes polipoideos o del síndrome de LYNCH, se ha demostrado que los familiares de pacientes afectados de CCR tienen un riesgo más elevado que la población general a padecer ésta neoplasia (de tres a cinco veces)¹⁰⁷.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y CCR

Colitis Ulcerosa.

Aunque históricamente se había atribuido una alta incidencia de CCR en el contexto de la Colitis Ulcerosa, en la actualidad éste criterio no puede ser refrendado en toda su amplitud, puesto que los datos objetivos de que disponemos hablan sólo de una probabilidad acumulada a los 25 años del 9%, siendo más alto el riesgo para los casos de más de diez años de evolución, y siempre que se trate de una afectación extensa (pancolitis)¹⁰⁸. En los individuos que podríamos considerar de bajo riesgo, la probabilidad sólo sería el doble de la población general¹⁰⁹.

Enfermedad de Crohn.

Se ha informado que el riesgo de CCR en pacientes con enfermedad de Crohn es de cuatro a veinte veces mayor que en la población general. En éste sentido abogan los trabajos de HAMILTON¹¹⁰ y de EKBOM¹¹¹, encontrándose no solo ésta asociación, sino también una elevada frecuencia de carcinomas mucinosos (50%) frente a los que se presentan en el grupo control (9%). Así mismo se apreció una disminución en la edad de presentación del CCR.

Factores personales.

Se ha hecho ya referencia en apartados anteriores a la influencia que sobre la aparición del CCR puede suponer tanto la dieta como otros factores no dietéticos como el tabaco.

Sin embargo a parte de éstos factores, existen otros factores personales que han de ser invocados en mayor o menor medida en la etiología en la etiología del CCR.

Colecistectomía.

A partir de que en 1978, CHAPRON¹¹², evidenció que la práctica de la

colecistectomía predisponía al CCR, se postularon teorías para justificar éste hecho. La colecistectomía, provocaría una secreción continua de bilis al tracto digestivo, lo que provocaría un aumento en la circulación enterohepática. La bilis vertida sería degradada a ácidos biliares secundarios por la flora colónica.

Sin embargo los últimos trabajos publicados al respecto no parecen confirmar la existencia de una relación CCR/Colecistectomía. Especialmente demostrativo es el trabajo de FRIEDMAN¹¹³ que en un estudio de casos (5898) y controles (27687) no encuentran datos que permitan afirmar la existencia de esta relación.

Peso Corporal.

En EEUU dónde abundan más las grandes obesidades, se ha estudiado ésta relación mediante ensayos epidemiológicos muy importantes por el número de individuos estudiados y controles. A pesar de ello los resultados no son concluyentes aunque parece existir una tendencia que sugiere un aumento de la incidencia del cáncer de colon en las personas con un Índice de Masa Corporal más elevado aunque ello no se cumple para el cáncer de recto dónde el riesgo es mayor para la persona de menor estatura y peso^{114,115}.

Actividad Física.

Se ha extrapolado el factor del ejercicio físico intentando separarlo del peso corporal a pesar de sus evidentes imbrincaciones.

Así parece existir una disminución del riesgo de CCR para aquellas personas con hábitos más deportistas en detrimento de aquellas más sedentarias. Parece muy determinante que el hábito no sea de reciente adquisición pues entonces su influencia no tiene relevancia. El mecanismo de actuación puede ser múltiple, desde el aumento del peristaltismo, secreciones hormonales, e incluso el impacto sobre el sistema inmunitario¹¹⁶.

Antecedentes personales de otros cánceres.

El poseer antecedentes de otros tipos de cánceres como son los de mama, ovarios y útero, ha sido considerado como un factor predisponente para el CCR. Una posible explicación para éste hecho ha sido el considerar que todos éstos tipos de cánceres tienen factores de riesgo comunes como son la dieta y los factores hormonales. Sin embargo las cifras o índices de éste riesgo no están a menudo claramente definidos.

Cáncer de mama: En una revisión llevada a cabo por el “Connecticut Tumor Registry”¹¹⁷, al analizar el Riesgo Relativo (RR) después de un cáncer de mama, encuentra cifras del 1,5 para el colon y 0,9 para el recto, aunque parece que también debería tomarse en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer de mama. Otros estudios más recientes no han podido modificar sensiblemente éstas cifras, si bien un estudio caso-control¹¹⁸ ha encontrado un RR de 2,48 para el adenoma colorrectal.

Cáncer de ovario: A propósito de los datos obtenidos por el antes citado “Connecticut Tumor Registry”, se realizaron estudios centrados en el cáncer de ovario¹¹⁹ obteniéndose unas cifras de RR de 1,3 para el colon y de 1,1 para el recto (sin significación estadística. Sin embargo, éstas cifras sí alcanzaron la significación cuando se analizaron pacientes que habían sido irradiados (RR=2,8.)

Cáncer de útero: Los estudios epidemiológicos acerca de la relación cáncer de “útero/CCR”, han demostrado unos resultados similares a los del cáncer de ovario, aunque con un RR algo más elevado (1,4-1,9 para el colon y 0,9-2,4 para el recto), apreciando los valores más altos cuándo se ha practicado radioterapia pélvica.

Antecedentes de radioterapia pélvica.

Ya hemos adelantado en el apartado anterior la sospecha que la irradiación

pelviana supone un incremento del Riesgo Relativo para el CCR¹¹⁷⁻¹¹⁹, y aunque se ha visto como la práctica totalidad de CCRs asociados a irradiación previa nacían de una mucosa afectada histológicamente por la radioterapia, también se ha comprobado como la mayoría de éstos pacientes estaban asintomáticos de su afectación rádica. Así mismo hasta ahora no se ha podido correlacionar la dosis administrada con el incremento del RR para el CCR.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORECTAL. CONDUCTAS A ADOPTAR POR LA SOCIEDAD.

“Si la gente está cayendo por el borde de un acantilado, ocasionándose gravísimas y mortales heridas, podemos enfrentarnos al problema de dos formas; estacionando ambulancias al pie del precipicio o colocando vallas en la cima. Por desgracia nos estamos esforzando mucho en la provisión de ambulancias y muy poco en construir barandillas.”

Pensamos que ésta frase del cirujano irlandés Denis Burkitt, resume a la perfección la postura de nuestra Sociedad para enfrentarse a un problema tan grave como es el CCR.

Mientras que los costos para adecuar el tratamiento del CCR no hacen sino aumentar (en vidas, tiempo y dinero), el porcentaje de esfuerzos destinados su prevención y/o diagnóstico precoz es ridículo. Ello es especialmente grave ya que el CCR es una neoplasia susceptible de prevención tanto primaria como secundaria debido a una serie de características como son:

1-Existencia de “precursores” del CCR (adenomas), susceptibles de diagnóstico (FCS) y fácil tratamiento (polipectomía endoscópica). Se conseguiría romper la secuencia Adenoma-Cáncer.

2-Etiología relacionada claramente con hábitos dietéticos susceptibles de modificación.

3-La biología del CCR con su largo período de evolución hace posible la detección precoz.

4-Existencia de una prueba de cribado fácilmente aceptable por la población y por los profesionales, capaz de detectar adenomas y CCR en estadios precoces.

5-El tratamiento de los CCRs en fase precoz, se corresponde con un aumento de la supervivencia.

6-La alta incidencia de neoplasia colorectal (adenomas y cáncer), junto con su elevado costo social, justifica absolutamente el uso de todos los medios posibles para conseguir disminuir sus efectos.

A la vista de todo ello pensamos que es el momento de empezar a colocar vallas en la cima del precipicio, con la seguridad de que ello redundará en que sean necesarias muchas menos ambulancias aguardando al pie del abismo.

Existen dos líneas de actuación preventiva contra el CCR:

1-Prevención Primaria: Intenta conseguir la disminución de la incidencia de la neoplasia colorectal.

2.Prevencción Secundaria: Procura el diagnóstico precoz de la neoplasia colorectal.

Prevención primaria.

La prevención primaria puede conseguirse ya sea evitando la actuación de los factores etiológicos conocidos, adecuando la dieta, y recurriendo a la acción protectora de determinadas sustancias.

Dieta y prevención del CCR.

Desde 1982, diversos grupos de trabajo y organizaciones de salud, han emitido recomendaciones dietéticas destinadas a disminuir la incidencia del cáncer digestivo en general. Todas las recomendaciones son parecidas y confluyen en una serie de puntos bastante conocidos¹²⁰.

-Reducir el consumo de grasas saturadas e insaturadas del 40% al 30%.

- Incluir la fruta, verduras y cereales integrales en la dieta diaria.
- Disminuir al máximo la ingesta de alimentos conservados en salazón, ahumados y en escabeche.
- Evitar la presencia de carcinógenos conocidos (conservantes, colorantes) en la dieta.
- Usar alimentos frescos siempre que sea posible.
- Utilizar la cocción por asado, horno o al vapor antes que los fritos.
- Consumo moderado del alcohol.

Así mismo la Comunidad Europea a través de su “*Programa Europeo Contra el Cáncer*”, ha formulado un código conocido popularmente como el “*Decálogo*” o “*Los Diez Mandamientos*”, que en su apartado de la dieta recomienda¹²¹; 1)disminuir la ingesta de grasa, 2)incrementar la ingesta de fibras y alimentos completos y 3)incrementar la ingesta de frutas y vegetales.

A pesar de todo ello, las recomendaciones que se han efectuado hasta ahora son de tipo general contra el cáncer. Encontramos a faltar una guía específica para el CCR. Así mismo las recomendaciones son muy genéricas sobre grupos de alimentos, lo que puede ser de difícil interpretación para mucha gente. Haría falta una mayor precisión sobre cada uno de los alimentos en concreto. En éste sentido es algo más concreta la conocida “*Pirámide de la Correcta Alimentación*” elaborada por el “*U.S. Department of Agriculture*”, que especifica las recomendaciones diarias y semanales de los diversos alimentos.

La gran pregunta a responder sería: **¿Es posible con la dieta prevenir el CCR?**

Existen muchas líneas de evidencia que sugieren que circunstancias ambientales (entendiendo por ambiental como opuesto a congénito o genético), son factores muy

importantes en la etiología del CCR (aquí se incluirían factores dietéticos, obesidad, actividad física etc.)

-Variaciones geográficas en la incidencia del CCR. La incidencia puede ser más de diez veces mayor de un país a otro.

-Cambios de tendencia. En muchos países, la incidencia del CCR ha experimentado un crecimiento muy importante. En Japón la mortalidad ha aumentado más del 40% desde 1969 a 1981 y en Shanghai, China, el aumento ha sido del 75%¹²².

-Migración. Numerosos estudios migratorios demuestran que cuando se produce un desplazamiento de población desde un lugar de baja incidencia a otro de alta incidencia o viceversa, los niveles de presentación tienden a adaptarse a los del país de destino¹²³.

Quimiopprofilaxis del CCR.

La quimiopprofilaxis del cáncer se define como el uso de compuestos químicos con el objetivo de prevenir, inhibir o reducir los fenómenos de la carcinogénesis.

La acción de la quimiopprofilaxis puede tener lugar desde el momento inicial en que las células aún poseen su morfología normal hasta la aparición del cáncer invasor.

En apartados anteriores hemos discutido la acción preventiva de la dieta. En su sentido más amplio, la quimiopprofilaxis abarca la acción preventiva de la dieta, sin embargo, en forma estricta la quimiopprofilaxis se define más apropiadamente como el uso de determinadas sustancias más específicas y no presentes habitualmente en la dieta; es decir sustancias desarrolladas para uso clínico como son los fármacos en general. Esta definición descarta las vitaminas, oligoelementos y otros antioxidantes naturales presentes en la dieta y que ya han sido citados.

Muchos mecanismos han sido propuestos para justificar la acción preventiva

sobre la carcinogénesis.

*Modificación de la interacción de los carcinógenos a través de inhibir la activación, facilitando la desactivación e interfiriendo con el mecanismo celular alterado.

*Modulación del proceso biológico que contribuye a la proliferación y progresión de las células precancerosas. Inhibición de la señal aberrante de transducción induciendo la diferenciación terminal y apoptosis o facilitando la vigilancia inmunitaria restableciendo la función de supresión tumoral. Especialmente aclaratorios son los trabajos de VOLGENSTEIN Y FEARON ya mencionados en otro capítulo²³⁻²⁵.

La verdadera importancia de la quimioprolifaxis queda reflejada en el interés que organizaciones como el “*National Cancer Institute-NCI-*” y el “*U.S. Food and Drug Administration*” han demostrado al desarrollar un programa que regula y conduce los esfuerzos científicos que tienen lugar sobre éste campo (Ensayos controlados en fase I,II y III).

Sería prolijo enumerar todas las sustancias conocidas que actualmente se consideran potencialmente preventivas del CCR. Enumeraremos sucintamente las más importantes.

*Sustancias presentes en la Dieta:

-Calcio^{85, 86}

-Vitamina A^{89, 90}

-Vitamina C⁹¹

-Vitamina E¹²⁴

*Fármacos:

-Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).

-Aspirina¹²⁵

-Ibuprofeno¹²⁶

-Piroxicam¹²⁶

-Sulindaco¹²⁶

-DFMO (2-Difluorometilornitina)¹²⁷

-Oltipraz¹²⁸

-Ácido Ursodesoxicólico¹²⁹

-Inhibidores de la HGM-CoA reductasa¹³⁰

El futuro próximo de la quimioprevención de la carcinogénesis del CCR, precisa de estudios controlados actualmente en fase II que demuestren la eficacia de las sustancias antes mencionadas. Como es evidente tres aspectos críticos determinan el éxito de éstos ensayos, por un lado el uso de agentes de mecanismo de acción bien conocido, cohortes bien constituidas, y biomarcadores fiables que permitan medir la eficacia. Estas sustancias prometedoras requieren datos experimentales y epidemiológicos que demuestren su eficacia en la quimioprevención del CCR, así como su inocuidad cuando sean administradas crónicamente. En el CCR, los adenomas son el estándar en el que los biomarcadores precoces deben ser evaluados.

Prevención secundaria. Diagnóstico precoz.

El cribado consiste en la aplicación de pruebas en sujetos procedentes de la población general y por tanto teóricamente sanos, que se prestan voluntariamente a ello con el objetivo de separarlos en grupos de alta y baja probabilidad de padecer la enfermedad; en éste caso el CCR

En el campo de la prevención lo que llamamos cribado debe diferenciarse de la “detección temprana” o también llamado “búsqueda de casos”. El cribado habitualmente se refiere a Programas de Salud Pública dónde el objetivo es la modificación de la frecuencia de una enfermedad o muerte, es decir está dirigido a la población como unidad de acción, mientras que a la detección temprana tiene por objeto el individuo.

Éstos términos pueden a veces confundirse si se utiliza una terminología distinta. Al Cribado se le apellida Universal o masivo al aplicarse a todo un grupo poblacional (población diana), mientras que a la detección temprana o búsqueda de casos a menudo se le asocia con el término de cribado oportunístico.

Otro aspecto que se presta a confusión en el caso del CCR, es la actuación sobre los pólipos. De hecho en el sentido estricto de los términos cuando en un programa de cribado diagnosticamos la existencia de adenomas y se procede a la polipectomía, en realidad estamos aplicando una prevención primaria del CCR, ya que al eliminar los precursores, evitamos su progresión y en consecuencia en el grupo de población así tratado disminuye la incidencia del CCR¹³¹. Sin embargo, nosotros hemos tenido en cuenta que todos los programas de cribado van dirigidos tanto al CCR como a sus precursores y en consecuencia deberíamos hablar de Programas de Cribado de la Neoplasia Colorectal, englobando en éste concepto tanto los adenomas cómo los cánceres, sin embargo en la práctica, y para evitar confusiones y hacer más claro el mensaje a la Sociedad, se prefiere utilizar el término de “Programa de Detección Precoz del Cáncer Colorectal” ya que éste es el fin último perseguido. Así nosotros lo hemos

utilizado aún y sabiendo que no somos exactos desde el punto de vista terminológico.

Para justificar un programa de cribado deben cumplirse una serie de condiciones como son:

1. Debe de tratarse de un problema de salud relevante.

No creemos que esté en duda la importancia social del CCR y ya en apartados anteriores hemos expuesto las cifras de incidencia y mortalidad por ésta patología.

2. Debe de conocerse la historia natural de la enfermedad.

De hecho la historia natural del CCR es frecuentemente empleada para ilustrar la evolución de los procesos malignos, ya que es de las mejor conocidas.

La mayoría de los CCRs se piensa que asientan en un pólipo adenomatoso. El 95% de éstos pólipos permanecen en éste estado sin crear mayores problemas, pero en el 5% restante progresan a un grado severo de displasia y posterior malignización. Ésta estrechísima relación entre cáncer y pólipo es parte fundamental del éxito de los programas de cribado.

3. Debe de existir un estadio temprano reconocible.

En el caso del colon, los pólipos son reconocibles por endoscopia y en menor medida por la sangre oculta en heces. Ya se ha discutido el grado de eficacia de éstos métodos.

4. El tratamiento del cáncer en estadios tempranos debe ser más eficaz que en estadios más avanzados.

Prácticamente en todos los cánceres, la detección precoz mejora la supervivencia, pero debe tenerse en cuenta que el beneficio observado es posible que no se deba solamente a éste hecho sino que son susceptibles de presentarse sesgos importantes que

deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar los resultados de los programas de cribado.

*"Sesgo del adelantamiento": Sólo con diagnosticar el cáncer antes de su fase clínica, aunque no modifiquemos su evolución natural, ya implica un cierto grado de aumento de supervivencia. Por ésta razón no es suficiente con observar la supervivencia para aconsejar el cribado, pues éstas diferencias pueden estar segadas por el adelantamiento en el diagnóstico.

Para evitar éste sesgo se han debido realizar ensayos clínicos aleatorios, comparando la mortalidad y no la supervivencia entre las personas que realizaron la prueba de cribado (adelanto diagnóstico) y un grupo control que no se practicó la prueba.

*"Sesgo de la evolución lenta" o "duración": En teoría puede argüirse que en los cribados tienden a diagnosticarse casos precoces que en realidad son procesos de evolución lenta y por tanto menos agresivos, puesto que los que tienen una evolución más rápida podrían aparecer clínicamente en la fase intercribado. Es esperable que los primeros cánceres tengan mejor pronóstico, falseando los beneficios del cribado. Ésta es otra razón por la que para evaluar la eficacia del cribado se debe comparar la mortalidad en la totalidad del grupo al que se ha ofrecido el cribado, independientemente de su aceptación o no, y la del grupo control.

Todo ello se cumple favorablemente en el caso del CCR¹³².

5. Debe de existir una prueba adecuada.

Una prueba de cribado es adecuada cuando tiene un buen rendimiento, es decir, a) clasifica bien a la población estudiada, en potencialmente sanos y enfermos y b) es fácil de aplicar y de interpretar.

Más adelante cuando hablemos de cribado discutiremos con detalle éste apartado, pero la utilidad de la fibrocolonoscopia está fuera de toda duda, y la detección de sangre

oculta en heces, ha demostrado últimamente su eficacia¹³².

6.La prueba debe de ser aceptable por la población.

La aceptabilidad de la prueba depende en gran parte de factores como la accesibilidad geográfica, económica y cultural. En el caso del CCR, la detección de sangre oculta en heces por los métodos químicos clásicos, que obligan a una dieta previa de tres días, podría haber representado un obstáculo; a pesar de ello, también está demostrado que ha sido posible conseguir unos buenos índices de aceptación¹³².

El uso de los más recientes métodos inmunológicos, que no precisan de la dieta previa, pueden hacer esperar de ellos una mejoría en la aceptación y cumplimiento de la prueba de la sangre oculta en heces¹³².

7.Deberían de existir recursos adecuados para la confirmación diagnóstica y para el tratamiento.

Un programa de cribado o diagnóstico precoz, sólo es admisible si como parte integrante de él se han organizado todos los dispositivos asistenciales necesarios para evaluar a los pacientes que han resultado positivos al practicarse la prueba. Es evidente que no puede aceptarse un retraso diagnóstico por culpa de una mala planificación, cuándo lo que se pretende con éstos programas es justamente lo contrario. Así mismo debe ofrecerse el tratamiento con un estándar de calidad y adecuación en el tiempo.

8.En enfermedades de comienzo insidioso, el cribado se debe repetir periódicamente al ritmo que determine su historia natural.

Éste es uno de los criterios más difíciles de establecer. Afortunadamente en el CCR, MANDEL¹³² ha demostrado que el máximo beneficio del cribado basado en la sangre oculta en heces, se obtiene cuándo la prueba se ofrece anualmente, si lo comparamos con la realización bianual de la misma.

9.El riesgo de producir un daño a la persona cribada, debe ser menor que su posible beneficio.

En el caso del CCR, dado que los positivos deben de ser estudiados mediante fibrocolonoscopia total, el riesgo está presente ya que existe una incidencia de perforación que en algunos centros ha llegado al 5 por mil.

Sin embargo hoy en día los resultados han mejorado con la estandarización de la técnica y la mayor preparación de los endoscopistas. De hecho en el ensayo clínico citado llevado a cabo por MANDEL, de un total de 12.246 colonoscopias, no ocurrió ninguna muerte aunque sí cuatro perforaciones (0,3 por mil) y 11 sangrados severos (0,8 por mil)¹³².

ANTECEDENTES DEL CRIBAJE POBLACIONAL.

Métodos de Cribado para el CCR.

La "World Health Organization" ha establecido unas directrices que deben seguir los métodos de screening. Siguiendo sus criterios, un procedimiento adecuado, debe cumplir las siguientes condiciones:

1. Debe mejorar los índices de mortalidad así como mejorar la calidad de vida
2. Debe ser sencillo y barato así como fácil de realizar por la población a estudiar.
3. Amplia aceptación por parte del grupo estudio.
4. Los beneficios a largo plazo deben superar a los inconvenientes.
5. Certeza de que el grupo estudiado va a gozar de estos beneficios.
6. La relación costo/beneficios y costo/eficacia debe ser conocida.

Examen digital (tacto rectal).

Aproximadamente el 10% de los CCRs, se presentan en la zona rectal accesible a la exploración digital¹³³. La práctica del tacto rectal en las personas mayores de 50 años es una medida adecuada dentro del contexto de una exploración física de tipo general. Sin embargo la escasa sensibilidad para el diagnóstico del CCR, ha sido determinante para que como medida aislada no haya sido usada nunca como prueba de cribado.

Fibrocolonoscopia total.

Parece evidente que el mejor método de que disponemos en la actualidad para el diagnóstico del cáncer colorectal es la fibrocolonoscopia pues no sólo permite un diagnóstico de certeza mediante la toma de biopsias, sino que además hace posible la exéresis de pequeños adenomas. Sin embargo muchas son las razones que dificultan su

utilización "en masa" como método de screening. La necesidad de una engorrosa preparación mecánica del colon, la dificultad para completar una pancolonoscopia, el tiempo empleado y las molestias que frecuentemente sufre el paciente, sin olvidar la posibilidad de infrecuentes pero graves complicaciones, hacen poco indicado el uso indiscriminado de la colonoscopia como método de screening. Parece en éste sentido haber un consenso para reservar su uso a aquellos casos en que haya una sospecha de existencia de patología colorectal (presencia de síntomas o segunda línea del screening).

Rectosigmoidoscopia.

La rectosigmoidoscopia flexible (60cm.) es más fácil y rápida de realizar y menos molesta para el paciente, pero por la longitud del instrumento, sólo nos va a permitir el diagnóstico del 50-70% de las posibles neoplasias. El resto quedará más allá de su alcance¹³³. Además tiene los inconvenientes del costo de la prueba (es un método caro), y de la necesidad de la preparación mecánica del colon.

A pesar de éstas limitaciones, la sigmoidoscopia como método de "screening" se introdujo sobre todo en USA basándose en dos estudios que luego resultaron poseer importantes fallos en sus diseños^{134,135}. Sin embargo, se han publicado recientemente dos estudios "caso-control", que constituyen la totalidad de estudios publicados de tipo observacional sobre la sigmoidoscopia como método de "screening", que sugieren su utilidad. El primero de éstos estudios¹³³, fué bastante reducido e incluyó sólo 21 casos de cáncer rectosigmoideo. Entre éstos 21 casos y sus correspondientes controles, se cita una "odds ratio" de 0,23 sugiriendo una reducción de la mortalidad por CCR del 77% en el grupo sometido a rectosigmoidoscopia.

En el otro estudio "caso-control"¹³⁶, llevado a cabo en el contexto del "Kaiser Permanente Medical Care Program", se comparó el grupo de casos (n=261) frente al correspondiente grupo control (n=868), encontrándose una reducción de la mortalidad entre el 59 y el 75% para los cánceres localizados en la zona de alcance del sigmoidoscopio.

No se dispone de ningún estudio controlado randomizado sobre la sigmoidoscopia. Actualmente, el National Cancer Institute está iniciando un estudio de éstas características que aparte de la sigmoidoscopia periódica incluye el "screening" de cánceres de otras localizaciones (pulmón, próstata y ovario). Este estudio pretende englobar a 148.000 personas mayores de 50 años y seguirlas durante 16 años, lo cual concederá un poder estadístico suficiente para ser capaz de demostrar una reducción de la mortalidad por CCR a partir del 20% en el grupo objeto del "screening". Sin embargo, la realidad es que en éste momento no disponemos de ningún estudio randomizado y que no tendremos resultados de ninguno como mínimo hasta el año 2008.

Enema baritado de doble contraste.

El uso del enema de bario cada 3-5 años ha sido considerada como una estrategia posible en el "screening" de la neoplasia colorectal. Mediante el uso del doble contraste realizado por personal con alta experiencia ha sido posible conseguir la detección del 90% de CCR y el 80% de adenomas mayores de 1cm¹³⁷.

Sin embargo, es un método tan caro y molesto para el paciente como la sigmoidoscopia, sin las ventajas de ésta última. Todo ello hace que el enema de bario con doble contraste no sea considerado por sí sólo como un método homologable para un programa de screening y su papel se circunscribiría a completar el estudio de aquellos casos positivos en que no ha sido posible completar una pancolonoscopia..

Deteccion de sangre oculta en heces.

El volumen de sangre perdido con las heces en sujetos normales es de 0,5+0,4 ml/día. Esta cifra aumenta significativamente en casos de cáncer colorectal y en adenomas, en razón de localización, tamaño, y estadio¹³⁸.

El sangrado suele ser el signo más inicial y constante de las neoplasias colorectales y es el motivo principal por el que el enfermo acude al médico. Sin embargo

ya sabemos que si esperamos a hacer el diagnóstico en esta fase de evidencia clínica, los resultados serán poco satisfactorios. Lo ideal sería poder evidenciar las pérdidas hemáticas por las heces cuando éstas fuesen mínimas, es decir cuando aún el paciente no puede percibir este hecho.

En la actualidad, se dispone de dos tipos de métodos para la detección de la sangre oculta en las heces.

1.Métodos químicos

2.Métodos inmunológicos.

1.METODOS QUIMICOS

Estos métodos se basan a su vez en dos posibles tipos de reacciones:

a)Prueba del Guayaco (Hemoccult):

Se basa en la detección de peroxidasas, reaccionando con el grupo hemo ya sea en su forma libre o ligado a sus apoproteínas (globina, mioglobina, o citocromos).

Evidentemente los "tests" del guayaco, reaccionan con cualquier peroxidasa presente en las heces incluyendo aquellas procedentes de la dieta.

La primera comunicación en que se cita el uso de tiras reactivas impregnadas en guayaco como método de diagnóstico precoz del cáncer colorectal data de 1967¹³⁹. Desde entonces múltiples son los trabajos en los que se intenta demostrar la utilidad de éste sistema (Hemoccult^R), existiendo cinco estudios controlados a largo plazo en los que se ha aplicado el "test" a una gran masa de población asintomática a fin de demostrar que es posible conseguir una disminución significativa de la mortalidad por cáncer colorectal^{131,140-143}. De los resultados que éstos estudios han reportado, se extraen

las siguientes conclusiones:

- 1.El screening basado en la detección de sangre oculta en heces es posible aplicarlo en amplios programas consiguiendo un amplio grado de aceptación (50%-75%).
- 2.El valor predictivo de los tests positivos para las neoplasias colorectales se situa entre el 22% y el 58%.
- 3.Los cánceres detectados en la población estudiada corresponden a estadios más iniciales que los encontrados en la población general.
- 4.Los estudios de sobrevida, indican una mayor supervivencia para los cánceres diagnosticados en el grupo estudiado.

Sin embargo éste método químico de detección de sangre oculta, presenta una serie de inconvenientes basados en su mecanismo de acción, que deriva en una proporción importante de falsos positivos. Así pueden aparecer falsos positivos determinados por la existencia de sustancias parecidas a las peroxidasas y presentes en la dieta como son ciertas legumbres y vegetales, medicación con hierro, o reaccionar con la hemoglobina y miohemoglobina animal procedente de carnes rojas (no especificidad). A pesar de una engorrosa dieta previa, la elevada proporción de estos resultados que la literatura cifra entre el 17% y el 81% encarecen y disminuyen de forma muy importante el rendimiento de los screenings.

Así mismo los falsos negativos, oscilan entre el 40% y el 60%; la consecuencia de ello es una importante dificultad para alcanzar los objetivos propuestos y en consecuencia un retraso sensible en el diagnóstico de la enfermedad.

Todo ello ha determinado la existencia de criterios divergentes acerca la utilidad del diagnóstico precoz mediante los tests de sangre oculta en heces ya que junto a los resultados favorables, otros dudan de su utilidad debido a las muchas exploraciones colonoscópicas derivadas de los falsos positivos así como del poco número de cánceres

diagnosticados en fase realmente inicial.

Afortunadamente, los resultados recientemente publicados de tres grandes estudios prospectivos randomizados demuestran que el "screening" del cáncer colorectal basado en la detección de sangre oculta con pruebas del guayaco, es un método efectivo que consigue una reducción de la mortalidad derivada del cáncer colorectal entre el 15% y el 33%^{132, 140-143}.

Fuera de toda duda la utilidad del "screening" del cáncer colorectal, es evidente que la prueba del guayaco presenta unas limitaciones que implican la existencia de una proporción importante de falsos positivos y falsos negativos lo que impide unos mejores resultados en la detección precoz del cáncer colorectal. Esta evidencia ha impulsado la búsqueda nuevos métodos de detección de sangre oculta, así se ha desarrollado el HemocultSENSA, que se basa en la misma reacción de las peroxidasa, con una mayor sensibilidad pero que en la practica no ha mejorado los resultados¹⁴⁴, poseyendo además los mismos inconvenientes derivados de la necesidad de dieta previa.

b)Prueba de la Hemo-Porfirina (HemoQuant):

Esta prueba es específica para las porfirinas dicarboxílicas y detecta no sólo el grupo hemo (libre o como hemoproteína), sino también sus productos de degradación¹⁴⁵.

Su valoración cuándo ha sido comparada su eficacia frente al hemocult y a los métodos inmunológicos no ha sido favorable¹⁴⁴.

2.METODOS INMUNOLOGICOS.

Para intentar resolver los problemas anteriores, desde 1983 se vienen publicando diversos trabajos basados en la detección de la sangre oculta en heces mediante métodos inmunológicos basados en distintas reacciones que pretenden detectar la hemoglobina específica humana en bajas concentraciones, con ello se consigue obviar

el problema de falsos positivos motivados por la dieta y la sangre animal, siendo posible conseguir menos exploraciones endoscópicas inútiles y al mismo tiempo detectar pérdidas hemáticas más pequeñas y por tanto diagnosticar más precozmente las lesiones.

En éste sentido se ha recurrido a varios procedimientos como son el inmunoensayo enzimático (EIA), la hemoaglutinación, y la inmunodifusión para la hemoglobina y albúmina humanas. Con todos éstos procedimientos se ha demostrado una sensibilidad para el cáncer colorectal alrededor del 94% y del 60% para adenomas mayores de un centímetro, datos estadísticamente mejores que los obtenidos por métodos químicos (88% y 31% respectivamente). Así mismo la especificidad de los procedimientos inmunológicos son mejores si los comparamos a los métodos químicos (98% y 96% respectivamente)^{144,145}.

Sin embargo éstos métodos inmunológicos, presentan el inconveniente de precisar una técnica de laboratorio individual, que si bien se adapta para un número corto de determinaciones lo convierte en dificultoso y caro para un estudio "en masa".

En 1985 se cita una técnica descrita en 1983 que parece reunir las ventajas sin los inconvenientes antes citados. Se trata de la detección de la hemoglobina humana mediante la reacción de aglutinación del látex. y ha sido ya comprobada su eficacia en diversos trabajos publicados, aunque no se disponga aún de un ensayo a gran escala.

El test de aglutinación del látex al igual que el resto de métodos inmunológicos, permite no sólo evitar la dieta restrictiva los días anteriores a la prueba sino que además es muy selectiva para las hemorragias colorectales.

A pesar de las ventajas de éstos métodos todavía persisten algunos inconvenientes que justificarían en parte los falsos negativos a pesar de la alta sensibilidad de éstas técnicas.

Varias son las razones aducidas:

a.-Pérdida de la capacidad antigénica de la hemoglobina por acción de las enterobacterias¹⁴⁴. Estas determinan el cambio de hemoglobina a globina.

b.-Degradación de la hemoglobina por acción de las proteasas de las heces¹⁴⁵.

c.-Pérdida de la capacidad antigénica de la hemoglobina debido a su contacto con la mucina y otros elementos viscosos de las heces¹⁴⁵.

d.-Efecto prozona de los métodos basados en la aglutinación por el látex, por lo que concentraciones muy altas de hemoglobina pueden dar resultados falsamente negativos¹⁴⁵.

La mayoría de las condiciones anteriores pueden presentarse de forma más marcada cuándo el tumor asienta en ciego-colon ascendente, por lo que es en ésta localización dónde pueden presentarse mayor número de falsos negativos.

Para intentar solventar éstos inconvenientes, se han publicado varios trabajos en los cuales se procede a detectar no sólo la hemoglobina humana, sino que se determina también de forma conjunta la transferrina, usando a ésta como otro marcador de sangrado.

La transferrina es una glicoproteína que tiene la propiedad de ser altamente resistente tanto a la degradación bacteriana cómo a la digestión por los enzimas, conservando así mismo su capacidad antigénica a pesar del contacto con la mucina fecal¹⁴⁵.

Comparación entre los tests de sangre oculta.

Diversos estudios comparan diferentes tipos de tests de sangre oculta en heces observando su rendimiento frente a casos de neoplasia ya conocidos.

Un único estudio, compara los tres distintos tipos de test (guayaco, detección de hemo-porfirinas, y métodos inmunológicos¹⁴⁶ (ver tabla-3).

El resto compara dos de estos "tests" entre sí. Principalmente compara los métodos clásicos del guayaco, con los métodos inmunológicos¹⁴⁷⁻¹⁵⁰, y en todos ellos destaca la superioridad de los métodos inmunológicos, tanto para el diagnóstico de cáncer, cómo de adenoma.

Nakayama¹⁴⁶, estudia y compara la sensibilidad y especificidad de ambos métodos encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de los tests inmunológicos.

Tabla-3. Comparación entre métodos químicos e inmunológicos.

| | Test Inmunológico | Test Químico |
|-------------------------|----------------------|-----------------|
| Sensibilidad(%) | 66,5# | 53,0 |
| Cáncer Precoz | 44,0# | 32,0 |
| Cáncer Avanzado | 89,0# | 74,0 |
| Especificidad(%) | 96,0## | 86,0 |

*de Nakayama y cols¹⁴⁶.

#p<0,001, ##p<0,00

Metodos biogenéticos.

La posibilidad de tests en heces que detecten mutaciones de los genes (especialmente el "ras", "p53"), es un interesante y prometedor campo de investigación

actual en el campo del diagnóstico precoz de adenomas y cáncer colorectal. Sin embargo hoy en día las importantes limitaciones derivadas de la falta de universalidad de los cambios genéticos (no más del 75% de los cánceres presentan alteraciones del "ras"¹⁵¹), hacen que sea éste todavía un método en fase de experimentación.

Otra línea de investigación es la detección en heces del DAF (decay-accelerating factor). El DAF es una glicoproteína de membrana, que interviene en el metabolismo del complemento, inhibiendo la formación y promoviendo el catabolismo de las convertasas C3 y C5. El DAF se encuentra en lágrimas, orina y plasma y esporádicamente en el epitelio colónico. Se vió que su presencia en el epitelio afectado por un CCR, presentaba un fuerte incremento. Se ha asumido que su detección por métodos inmunológicos a partir de muestras de heces, podría ser un buen marcador de CCR. Sin embargo, los estudios en éste campo no han sobrepasado las fases experimentales¹⁵².

CRIBADO POBLACIONAL BASADO EN LA DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES.

El uso y generalización de los “tests” para determinar la presencia de sangre oculta en heces, con el fin de diagnosticar precozmente el CCR, fue estimulado por GREGOR¹⁵³ en 1967. Desde entonces se abrió un interesante y enconado debate entre los partidarios del “screening” o cribado del CCR y sus detractores. Los primeros observaban como al realizar la determinación de la sangre oculta en heces, conseguían diagnosticar un número determinado de CCRs que en general presentaban un estadiaje más favorable que el promedio habitual que se daba en el contexto hospitalario habitual. Sin embargo a los detractores, hasta hace relativamente poco no les ha faltado argumentos, así se ponía en duda la relación costo/beneficio, se opinaba que los cánceres que se diagnosticaban eran los de una evolución más lenta y por lo tanto de pronóstico más favorable, se decía que los cánceres detectados no se debían a la utilidad de la prueba diagnóstica sino que era debido al azar, o al alto número de colonoscopias que se generaban en éstos programas, en definitiva se afirmaba que no existía evidencia de que el cribado poblacional consiguiera su fin último que debe ser conseguir disminuir la mortalidad secundaria al CCR en la población cribada. En esto último es en lo único en que no se equivocaban ya que efectivamente dadas las características biológicas de crecimiento de las neoplasias colorrectales, para demostrar científicamente este hecho, era preciso desarrollar un estudio de cohortes con dos grupos randomizados uno control y otro estudio y demostrar que en el grupo estudio se producía una disminución de la incidencia y mortalidad del CCR. Además el número de personas participantes en éstos estudios deberían ser decenas de miles para una adecuada potencia estadística y además esperar más de diez años para conocer los verdaderos falsos positivos. En resumen debía diseñarse un estudio cuyos resultados definitivos tardarían quince años en conocerse.

¿Cuál es la verdadera sensibilidad y especificidad de los tests de sangre oculta y cuál es el valor predictivo positivo para el CCR y el adenoma?

¿Qué porcentaje de CCR se diagnosticarían por éste procedimiento en la población asintomática?

¿Cuál sería el grado de participación de la población en un estudio de éstas características?

¿Cuál sería el costo de éstos programas? ¿Cuál la relación costo/beneficio? ¿Sería económica y organizativamente asumible por la Sociedad?

Éstas y muchas otras preguntas parecidas durante mucho tiempo flotaron en el aire de los ambientes y revistas científicas. Pero sobre todo la gran y definitiva pregunta era:

“¿Es capaz el cribado poblacional basado en la detección de la sangre oculta en heces, de disminuir la incidencia y mortalidad del CCR en la población objeto del cribado”.

Para contestar a éstas preguntas se pusieron en marcha entre 1975 y 1985 cuatro grandes estudios controlados (Minnesota, Göteborg, Nottingham y Funen).

Ensayo de Minnesota¹³².

El primero de éstos ensayos controlados¹³² se inició en Minnesota en 1975. Un total de 46.551 participantes de edad comprendida entre 50 y 80 años fueron reclutados entre 1975 y 1977 siendo randomizadamente asignados a un programa de cribado anual, bianual o a un grupo control. Los asignados a los grupos anual y bianual, recibieron seis tiras impregnadas de guayaco (Hemoccult^R), preparadas para la toma de dos muestras de heces diarias durante tres días consecutivos. Los participantes fueron advertidos de la necesidad de guardar dieta previa absteniéndose de la ingesta de carnes rojas, pollo, pescado y determinadas frutas y vegetales así como aspirina y vitamina C al menos desde las 24 horas previas al inicio de la toma de las muestras. El proceso de las muestras fue modificado durante el estudio de forma que a poco de iniciado éste se

procedió a la rehidratación de las muestras con una gota de agua desionizada a fin de reestablecer la sensibilidad que podría haberse alterado debido a la deshidratación. Los participantes que presentaron al menos una de las muestras con reacción positiva fueron invitados a un proceso diagnóstico que incluía una colonoscopia.

Los participantes de los tres grupo recibieron un cuestionario por correo cada año con el propósito de conocer 1) el estado de salud, 2) La presentación de pólipos o CCR en el grupo control, y 3) lesiones colorectales diagnosticadas en los grupos estudio así como el resultado de las pruebas efectuadas en las personas que habían presentado alguna reacción positiva en la prueba de cribado.

Los casos de muertes ocurridas durante el estudio fueron revisadas por un comité especial que se creó a tal efecto. Además un nosologista independiente al estudio codificó las causas de muerte de acuerdo con los datos oficiales.

El seguimiento se prolongó durante 14 años con un cumplimiento del 100%. La mortalidad acumulada por CCR en la población fue un 33% menor en el grupo de cribado anual comparado con el grupo control, alcanzando significación estadística. La mortalidad por CCR en el grupo de cribado bianual fue un 10% menor que el grupo control. Ésta menor reducción de la mortalidad en el grupo bianual fue atribuida a en parte a un incremento del número de muertes ocurridas en los primeros años del estudio lo que se relacionó únicamente al azar. Cuando los datos fueron analizados con el seguimiento iniciado al sexto año del estudio, la reducción de la mortalidad fue del 30% en el grupo bianual, comparado con el control. Para el grupo anual, la reducción ascendió del 33% al 40%.

Se detectó una reducción del 48% y del 35% de los CCRs estadio D de Dukes en los grupos anual y bianual respectivamente en relación con el grupo control. Este dato es especialmente notable dado que la presencia de éstos cánceres contribuyen sustancialmente a la mortalidad debido a su mal pronóstico, especialmente si tenemos en cuenta que que la supervivencia a los cinco años de los estadios D fue solo del 2,5%. Un

total del 75% y 66% de los grupos anual y bianual de cribado fueron respectivamente Dukes A y B comparados al 59% del grupo control. Los cánceres de intervalo fueron parecidos en los grupos estudio y control (59% y 55%).

Los autores razonan que probablemente el 33% de reducción de la mortalidad observado en grupo de cribado anual es una subestimación de la verdadera reducción debido a que sólo el 46% de los participantes del grupo anual completaron todas las pruebas, así como al hecho de que durante un periodo de tres años se detuvo el programa.

A éstos resultados se opusieron algunas críticas como las de LANG et al¹⁵⁴, que opinan que éste tipo de estudios debido a lo que ellos consideran un alto grado de positividad (10%), lo único que realmente hacen es seleccionar al azar la práctica de la colonoscopia. Estas manifestaciones fueron convenientemente contestadas por MANDEL et al¹⁵⁴ descartando el factor “suerte” en la selección de la indicación de colonoscopia. Posteriormente el mismo autor en colaboración con EDERER et al¹⁵⁶ publica un importante y complejo estudio bioestadístico en que demuestran que la “suerte” juega un papel menor en la detección de lesiones, siempre inferior al 25% de las lesiones detectadas.

Ensayo de Göteborg¹⁴³.

Todos los 68.308 habitantes de Göteborg nacidos entre 1918 y 1931 fueron enrolados y de forma randomizada se asignaron al grupo estudio o al grupo control. Tres tiras reactivas impregnadas de guayaco (Hemoccult II), fueron enviadas por correo a los participantes del grupo estudio, quienes recogieron dos muestras diarias en tres días consecutivos que fueron devueltas por correo. Los participantes fueron advertidos de la necesidad de evitar la ingesta de alimentos ricos en peroxidasas en los dos días previos al inicio de la recogida de las muestras, así como carnes rojas, medicación con hierro, y vitamina C. Un nuevo cribado fue llevado a cabo entre 16 y 24 meses después (20 meses de promedio), después del cribado inicial. La mitad de las muestras del primer cribado así como la totalidad de las pertenecientes al segundo, fueron rehidratadas. Debido al

gran número de pruebas positivas y el consecuente incremento de exploraciones generadas, los participantes en el último grupo que tuvieron una prueba positiva, fueron nuevamente valorados con hemocult II y sólo los que dieron nuevamente positivo fueron examinados. Las exploraciones protocolizadas fueron un tacto rectal, una proctoscopia, una sigmoidoscopia (60 cm.) y una enema de doble contraste. Todas las neoplasias detectadas fueron extirpadas endoscópica o quirúrgicamente.

La tasa de participación fue del 63% en el primer cribado y del 60% en el segundo. Igual que ocurría en el ensayo de Minnesota, el porcentaje de positividad fue más alta en las pruebas rehidratadas que en las no rehidratadas (6% versus 1,9%) La sensibilidad para las muestras rehidratadas fue un 83% mayor que en las no rehidratadas.

Desde el inicio del primer cribado hasta el final del segundo se encontraron 117 CCRs y 419 adenomas en el grupo estudio, mientras que en el grupo control y durante el mismo período se diagnosticaron 44 CCRs y 51 adenomas. La distribución de los estadios de los cánceres detectados clasificados según DUKES, fue significativamente mejor en el grupo estudio que en control. De forma significativa, se diagnosticaron más cánceres Dukes-A y menos Dukes-D en el grupo estudio. Durante el período de seguimiento, se diagnosticaron también menos cánceres y adenomas en el grupo estudio.

Ensayo de Nottingham¹⁴⁰.

El Ensayo de Nottingham sobre el Cribado de cáncer colorrectal, empezó en 1984, fue designado para enrolar a 156.000 personas asintomáticas con edades comprendidas entre 50 y 74 años, las cuales fueron randomizadas y asignadas a un grupo control o a un grupo estudio. Los participantes en el estudio, fueron extraídos de las listas de pacientes de los médicos de cabecera y fueron sorteados por domicilios (a fin de englobar en el mismo grupo a los miembros de una misma familia), y entonces fueron estratificados según el número de miembros elegibles, sexo y edad (se estratificó en cinco grupos de edad). Aquellos paciente de los que se conocían antecedentes de patología colorrectal, fueron excluidos del estudio.

Los participantes en el primer cribado, fueron nuevamente cribados cada dos años mediante una prueba de sangre oculta en heces (Hemoccult). Las pruebas iniciales fueron llevadas a cabo en tres días consecutivos sin restricción de la dieta y sin rehidratación. Desde 1985, los participantes con una prueba positiva, fueron invitados a repetir la prueba durante un período de seis días ahora sí con dieta restrictiva para las peroxidadas. Al principio del estudio, el protocolo de exploración comprendía un tacto rectal, una proctoscopia, una sigmoidoscopia (60 cm.), y un enema de doble contraste. Más tarde aquellos con una segunda prueba positiva, se les practicó una colonoscopia y en aquellos que ésta no era completa, se les indicó una enema de doble contraste.

En Noviembre de 1996 se publicaron los resultados definitivos de éste estudio¹⁴⁰, obteniendo una participación del 59,6%. Esta cifra se desglosa en un 38,2% de la población que completó todos los “tests” solicitados y un 21,4% que completó alguna pero no todas las muestras solicitadas. Un 40,4% de la población no participó en el programa. El porcentaje de positividad fue del 2,1%.

Durante el estudio, se detectaron 236 casos de CCR en el grupo de cribado a través de la prueba de sangre oculta en heces, mientras que en el mismo grupo se detectaron 249 casos de intervalo, así como 400 casos entre las personas de éste grupo que rechazaron la realización de la prueba de cribado. En el grupo control y en el mismo período se diagnosticaron 856 casos de CCR.

La proporción de tumores en estadio A fue significativamente más alta en el grupo de cribado que en el grupo control (20% *versus* 11%), mientras que la proporción de tumores en estadios avanzados fue significativamente más baja en el grupo estudio de cribado que en control (46% *versus* 52%).

El dato más importante de éste estudio, al igual que el de Minnesota es que se encontró un aumento de la supervivencia específica para el CCR en el grupo estudio en relación con el grupo control (15% de reducción, $p=0,026$).

Ensayo de Funen.¹⁴³

En 1985, 30.970 residentes de Funen de edades comprendidas entre los 45 a 75 años de edad, fueron asignados de forma randomizada a un grupo de cribado bianual con Hemocult^R y 30.968 fueron asignados de la misma forma como grupo control.

El ámbito de éste estudio fueron personas obtenidas a partir del Censo de la ciudad de Funen. Para descartar personas con antecedentes de cáncer colorectal y/o adenomas, se utilizaron los archivos médicos de la misma localidad. Sin embargo. Dos muestras iguales fueron randomizadamente seleccionadas entre las exclusiones para comparar la prevalencia de éstas patologías en la población.

Seis tiras de Hemocult II fueron obtenidas en tres días consecutivos de las heces de los pacientes, a los que previamente se les había advertido de la necesidad de observar el regimen dietético típico de las peroxidases.

Se desarrollaron tres fases de cribado entre 1985 y 1990 con un intervalo de dos años. Sólo aquellas personas que habían completado el cribado previo recibieron la nueva invitación para participar en los sucesivos, a pesar de que para mantener la integridad del grupo randomizado todas las personas integrantes deberían haber recibido la invitación en cada cribado.

Las personas con algún "test" positivo, fueron exploradas mediante colonoscopia. Se practicó una enema opaca de doble contraste cuando la colonoscopia fue incompleta o fue rechazada por el interesado.

Las causas de muerte fueron evaluadas por profesionales que desconocían el grupo de randomización, según criterios debidamente preestablecidos. Un comité determinó cuándo la causa de muerte fue debida al CCR.

La proporción de muertes debidas al CCR fue del 0,17% en el grupo control,

0,34% entre los no participantes y 0,30% en el grupo control.

Hubo un mayor porcentaje de Dukes A en el grupo de cribado que en el control (23% vs 12%). La suma de Dukes A y B fue del 55% en el grupo de cribado y del 45% en el grupo control. El porcentaje de Dukes D fue similar en los dos grupos (alrededor del 25%).

Los resultados definitivos de éste estudio demuestran una reducción de la mortalidad por CCR en el grupo de cribado del 18% (RR de 0,82, CI de 0,68-0,69).

La participación fue del 67% en la primera ronda . El 46% completaron las cinco rondas del estudio.

Hubo un mayor porcentaje de casos diagnosticados en fase Dukes A en el grupo de cribado que en el control (25% vs 9%). Los casos Dukes A+B sumaron 55% en el grupo de estudio frente al 45% en el control. Los cánceres Dukes D alcanzaron alrededor del 25% en ambos grupos.

Así mismo se detectó una más favorable distribución de los cánceres diagnosticados durante el cribado (51% Dukes A, 6% Dukes D), con respecto a los cánceres de intervalo (18% Dukes A, 22% Dukes D), cánceres en los no participantes (11% Dukes A, 41% Dukes D), y cánceres en los no participantes (9% Dukes A, 24% Dukes D).

Los resultados definitivos de éste estudio demuestran una reducción de la mortalidad del 18% (RR 0,82, IC:0,68-0,99) secundaria al cáncer colorrectal, en el grupo de estudio (cribado bianual), y una más favorable distribución de los estadios en el grupo de cribado frente al grupo control y los no participantes.

Estudios No Randomizados Controlados.

Estudio de Borgoña (Francia).

Un estudio en Borgoña (Francia), fue iniciado en 1988 y los resultados sobre participación han visto la luz en 1997¹⁵⁷.

Entre 1988 y 1996, fueron realizadas cinco rondas de cribado entre una población de 45 a 74 años. La prueba de cribado fue ofrecida gratuitamente por los médicos de atención primaria. En cada campaña, se invitó a participar a toda la población incluida en los grupos de edades antes citados. La participación en cada uno de los períodos de cribado, fue del 52,8%, 54,0%, 57,3% 58,3% y 56,2% respectivamente. Fue más alta en las mujeres que en los hombres, así como también fue mayor en el grupo de edad entre 50-69 años y en las personas que habitaban en ciudades con respecto a las zonas rurales. Un 68,7% cumplimentó al menos una ronda y el 37,2% realizaron las cinco.

La participación fue mayor cuando la invitación la realizó directamente el médico de cabecera (85,2%-94%) en relación a cuando la invitación fue hecha por carta (26%-33,7%).

Los resultados definitivos en cuanto a mortalidad no han sido aún publicados, aunque un estudio caso-control, anidado en el citado ensayo ha dado unos resultados de disminución de la mortalidad del orden del 33%¹⁵⁷.

Estudio de New York.

Este estudio controlado no randomizado¹⁵⁹, se desarrolló entre 1975 y 1984 y tuvo el objetivo de evaluar la efectividad de la prueba de sangre oculta en heces en combinación con la sigmoidoscopia.

Los resultados definitivos publicados en 1993, evidencian una participación inicial del 80% y del 70% respectivamente en los dos grupos del estudio aunque fue disminuyendo

rápidamente a lo largo del mismo.

En uno de los grupos la reducción de la mortalidad fue del orden del 43% (p=0,053).

Revisión de los resultados conjuntos de los Estudios controlados de detección precoz del CCR basados en la detección de sangre oculta en heces mediante métodos químicos.

En este resumen basado en el trabajo de Towler y cols.¹⁵⁹, hemos utilizado los datos de los cuatro estudios randomizados controlados y los dos no randomizados que anteriormente hemos descrito.

Los ensayos randomizados, engloban 330.000 personas en Dinamarca, Inglaterra, Suecia y Estados Unidos, y los no randomizados hacen lo propio con 113.000 personas en Francia y Estados Unidos. El estudio no randomizado de New York, evalúa el Hemoccult junto con la sigmoidoscopia que fue ofrecida a todos los participantes.

Las edades de los participantes varía en cada estudio aunque en todos se inicia como mínimo a los 40 años.

En los seis estudios, los participantes recibieron instrucciones para restringir su dieta o medicaciones durante el período de recogida de las muestras a fin de reducir las posibilidades de un falso positivo. La mayoría de las muestras no fueron rehidratadas dando como resultado un bajo índice de positividad (0,8%-2,4%), y un alto valor predictivo para el CCR (5,6%-17,7%) comparado con la rehidratación del test, para el cual el índice de positividad fue del 4,8%-9,8% y el valor predictivo fue del 2,2%-4,2%. La randomización fue bien realizada en cuatro de los estudios dando como resultado unos grupos de estudio comparables. El estudio de New York fue no randomizado y por

lo tanto los grupos no comparables. El número de participantes por grupo no fue proporcional al tiempo de reclutamiento y hubieron diferencias entre los grupos respecto a edad, sexo, y síntomas, sugiriendo un sesgo en la ubicación de los participantes en un grupo u otro del estudio.

En el estudio de Borgoña, todos los residentes en determinadas áreas o distritos, fueron invitados a participar en el cribado. Los controles fueron residentes de áreas de similares características de un departamento vecino. El criterio de selección de ciudades y distritos no ha sido explicado. Los datos acerca de la homogeneidad de los grupos no está aún disponible para éste estudio.

La sensibilidad estimada para el Hemocult para el CCR varía desde el 46% (muestras sin rehidratación en el estudio de Funen), hasta el 92% (muestras rehidratadas en el estudio de Minnesota). La sensibilidad fue definida como la proporción de todos los CCRs que fueron detectados por el cribado, con todos los CCRs, siendo la suma de los cánceres detectados (verdaderos positivos) y los cánceres de intervalo (falsos negativos).

El porcentaje de personas incluidas en el grupo de cribado que completaron al menos un prueba varía desde el 60% en el estudio de Nottingham, hasta el 90% en el de Minnesota. La participación fue en todo caso mayor en los estudios norteamericanos que en los europeos.

Debido a la acción de diagnóstico precoz del cáncer atribuida al cribado, son esperables un aumento de los cánceres detectados en el período inicial. Éste fue el caso de cuatro de los cinco estudios de los que disponemos de este dato. No está claro por qué no sucedió esto en el estudio de Minnesota. Es posible que algunos cánceres fueran detectados "por suerte" y esto asociado con una subestimación de la mortalidad por CCR pudiera ser la explicación.

Era esperable también como resultado del cribado, un cambio favorable en el porcentaje de cánceres detectados en estadios más precoces. Los cinco estudios han

referido una mayor proporción de cáncers Dukes A y una menor proporción de Dukes C y D en los grupos de cribado en relación con los grupos control. Esto ocurre a pesar de que solo el 25%-50% de los CCRs del grupo estudio fueron detectados por el cribado.

Las cifras de mortalidad fueron publicadas en los estudios de Minnesota, Nottingham, Funen y New York. El ensayo de Minnesota, refiere un reducción de la mortalidad del 33% para el CCR en el grupo de cribado anual (RR de 0,67 (IC 95% intervalo 0,51 a 0,89)), y un 5% de reducción con el cribado bianual (RR de 0,95 (0,74-1,23)). Los estudios de Nottingham y Funen refieren reducciones en la mortalidad con un cribado bianual del 14% (RR 0,86 (0,74-0,99)) y 18% (0,82 (0,68-0,99)) respectivamente.

Los ensayos de Göteborg y Borgoña, no han publicado todavía sus resultados sobre la mortalidad. Datos no publicados indican para el estudio de Göteborg, una disminución de la mortalidad del 12% con el cribado bianual (RR 0,88 (0,69-1,12)).

En el meta-análisis realizado por Towler y cols¹⁵⁹, se deduce que a partir de los resultados de Minnesota (33% de reducción de mortalidad para el cribado anual y 5% con el bianual), resulta una reducción global del 19% (RR, 0,81 (0,65-1,02)).

Los resultados de la mortalidad de los cuatro ensayos randomizados y controlados, no parecen ser heterogéneos y una comprobación formal para la heterogeneidad, lo confirma (Test del chi cuadrado para la heterogeneidad 0,37, $df=4$, $P>0,5$). Si combinamos los resultados de mortalidad de éstos cuatro ensayos, el meta-análisis demuestra una significativa reducción de la mortalidad del 16% (RR 0,84 (0,77-0,93)). Cuando se ajusta el RR de participación en los cribados, la cifra global de reducción de la mortalidad fue del 23% (RR 0,77 (0,57-0,89)). Si se incluyen los resultados del estudio no randomizado de New York en el meta-análisis, los resultados no sufren ningún cambio.

Si se ofrece el cribado a 10.000 personas, 8,5 (IC 95%, 3,6-13,5) muertes por CCR serían prevenidas por un período de 10 años, en otras palabras el número de

personas invitadas para prevenir una muerte por CCR por 10 años es de 1173 (741-2807).

La evidencia derivada de la combinación de datos de los estudios randomizados, sugieren que el cribado es efectivo en cuanto a reducir la mortalidad derivada del CCR. La reducción estimada es del 16%, aunque pudiera llegar a ser del 23%

Un importante tema a considerar es la fiabilidad de la prueba de cribado. El Hemoccult, tiene un bajo valor predictivo para el cáncer. Desde que éstos estudios fueron iniciados, otras pruebas de sangre oculta en heces, han sido desarrolladas con unos valores de sensibilidad y especificidad que superan claramente al Hemoccult, lo cual debería de disminuir los falsos positivos y por tanto disminuiría el número de colonoscopias y por tanto mejoraría el rendimiento de éstos programas de cribado.

Métodos de intervención en la participación de la población general en los cribados del cáncer colorrectal basados en la detección de la sangre oculta en heces.

Ha quedado antes expresada la enorme importancia que posee el conseguir un nivel de participación alto a fin de alcanzar el objetivo de disminuir la mortalidad por CCR en un programa de detección precoz de éste tipo de cáncer. Por lo tanto es lógico que a partir de la constatación de la verdadera efectividad de la detección de sangre oculta en heces en la población asintomática, el segundo paso a efectuar, sea el intentar aumentar la participación.

De todos los estudios efectuados y cuyos resultados se conocen, el más ilustrativo es probablemente el que aún se está desarrollando en Borgoña (Francia), y del que si bien no dispone de sus resultados definitivos si que se han ido publicando resultados preliminares siendo especialmente completos los referentes a participación.

El interés especial de éste estudio, reside en primer lugar en la proximidad geográfica con respecto a nuestro país, así como también en el aspecto cultural. Esto es especialmente cierto si tenemos en cuenta que en el momento de extrapolar resultados, las cifras alcanzadas en Inglaterra, Norte de Europa (Dinamarca, Suecia) o EEUU, sean difíciles de conseguir hoy por hoy en España mediante el método estándar empleado de invitación y envío de los "tests" por correo. Además en éste estudio francés, se han empleado diversas formas de contacto e invitación para conseguir la participación final, lo que permite evaluar éstos distintos procedimientos.

En éste estudio^{157,160}, al inicio de la campaña, se remitió una carta y un díptico informativo a los integrantes de la población diana, a fin de transmitir información sobre cuatro puntos básicos: (1) el CCR es una grave y frecuente enfermedad, (2) puede curarse si se diagnostica precozmente, (3) un pólipo es un precursor del cáncer (4) La determinación de sangre oculta en heces es capaz de detectar precozmente el cáncer y a los pólipos de un mayor tamaño. Al mismo tiempo, se puso en marcha un esquema de información y anuncios en la prensa, radio y televisión locales. También se colocaron posters informativos en las consultas de los médicos de cabecera y en lugares oficiales. Éste punto es importante de conocer ya que como veremos, el grado de información previa es un factor que condiciona la participación. No sabemos cuál era el grado de información-sensibilización antes de iniciarse la campaña y cuál hubiera sido la participación basal en éste caso.

Previamente al inicio de la campaña, los profesionales médicos fueron informados de los detalles de la misma. Fueron organizados reuniones informativas y se efectuó también de persona a persona cuándo fue necesario.

La participación ya hemos visto que fue del 54,0% en el primer cribado y del 55,5% en el segundo. La prueba a realizar era entregada por los médicos de cabecera (se compararon dos métodos) y los que no acudían lo recibían en su domicilio así como dos cartas recordatorias si no se recibía el "test" cumplimentado.

Cuándo el test lo ofreció directamente el médico de cabecera, la participación fue del 81,4% en el primer cribado y 82,9% en el segundo. A través del correo la participación fue mucho más baja (33,8%, y 28,5% respectivamente).

La participación conjunta en los dos cribados fue más baja en los hombres (43,3%) que en las mujeres (48,7%), y en los grupos de edad más jóvenes y ancianos (39,3%), que en los otros (48,8%).

De los datos ofrecidos por un estudio muy parecido desarrollado en Calvados (Francia)¹⁶¹, se observa como la participación está en función también de las características de la zona. Así la participación fue del 65,5% en medio urbano, y del 27,7% en medio rural. Aquí también ña participación fue más alta entre las mujeres (57%) que entre los hombres (45%), y entre los mayores de 60 años (53,9%) que entre los menores de ésta edad (49,2%).

Tabla-4. Porcentaje de participación y adherencias en los principales cribados

| Estudio | Minnesota | Göteborg | Nottingham | Fünen | New York | Borgoña | Calvados |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Participantes | 46.551 | 63.308 | 144.103 | 61.938 | 22.000 | 91.000 | 170.000 |
| Participación | 85% inicial | 63% inicial | 53% inicial | 67% inicial | 74% inicial | 54% inicial | 51% inicial |
| Adherencia | 75% adh. | 77% adh. | 77% adh. | 93% adh. | 86% adh. | 84% adh | No citado |

En el programa desarrollado en la región de Florencia (Italia)¹⁶², y en un estudio caso-control efectuado en su marco, se obtuvo una participación inicial de 36,7% y una adherencia a posteriores fases del 29,2%. Pensamos que éstas cifras deben acercarse má a las esperadas en nuestro país y pueden ser tomadas como referencia especialmente si tenemos en cuenta la escasez de estudios parecidos desarrollados en el sur de Europa.

A partir de los datos de participación obtenidos en los principales programas de cribado (tabla-4), muchos son los estudios en que se ha intentado modificar la forma de contacto con la población diana a fin de observar la acción que la forma de invitación puede determinar en la participación en éste tipo de programas.

La tabla-5, resume la información más relevante de los ocho estudios más importantes, que comparan diversas estrategias de intervención con el fin de aumentar la participación en los programas de cribado de CCR baso en la detección de sangre oculta en heces¹⁶³⁻¹⁷⁰.

Algunos de éstos estudios presentan características de cribados oportunisticos^{169,170}, lo que limita su extrapolación a cribados poblacionales, pero el resto de estudios¹⁶³⁻¹⁶⁸, están efectuados en población general siendo perfectamente válidos a efectos comparativos.

La mayoría de estudios, usaron randomización o sistemática asignación de individuos, domicilios, médicos de cabecera u otras estrategias de grupos de intervención. En algunos estudios, no aparece excesivamente clara la forma de invitación^{165,169}.

La mayoría de estrategias de intervención dirigidas a la población general, raramente sobrepasan una participación del 50% (tabla-5). En los estudios en que se emplearon estrategias mínimas o impersonales sobre el grupo control, la participación osciló entre el 10%-30%^{163,164}. En general la participación y adherencia, fue menor cuando los participantes, debían acudir a recoger la prueba de cribado (“test”), o cuando para recibirla en su domicilio, debía remitir previamente una solicitud. Estrategias en que se usó una carta firmada por el propio médico de cabecera¹⁶⁴, consiguieron aumentar la participación en un 50% comparado con el grupo control. En éstos casos se adjuntaban los “tests” de sangre oculta, y se realizaban llamadas telefónicas de refuerzo.

Nichols et al¹⁶⁷, evaluaron el efecto de la inclusión de un folleto educacional en relación con cinco diferentes formas de contacto y no encontraron un efecto positivo aplicable a la acción de la información extra (tabla-5).

El uso de una segunda carta de recuerdo incrementó la participación en todos los casos¹⁶⁵.

Myers et al¹⁷¹, estudiaron población no-voluntaria y no encontraron efecto positivo del uso de información escrita en términos de beneficio-perjuicio para el invitado según participara o no en el estudio. Sin embargo si que se encontró un efecto positivo en la participación cuando se recurrió a un contacto directo para la invitación.

Las mayores cifras de participación obtenidas por Weinrich et al¹⁷², probablemente es el resultado de que se utilizaron voluntarios, lo que les permitió alcanzar un 61%.

Muchos investigadores^{163,173}, han evaluado el efecto que tiene la necesidad de efectuar dieta, para una correcta realización de los tests de sangre oculta, en las cifras de participación y adherencia. Y si bien algunos encuentran solo una modesta repercusión, otros¹⁷³, encuentran un efecto muy sustancial. Así mismo éstos mismos autores, evaluaron la influencia de la duración del período de recogida de las muestras (3 días versus 6 días), no encontraron diferencias, pero sí que las hubo cuando se valoró la posibilidad de usar un método inmunológico de un solo día. El tipo de test utilizado no ha parecido tener influencia en la participación¹⁷⁴.

Un solo estudio examinó los efectos de una intervención en la adherencia a un screening continuado. Myers et al¹⁷⁵, ofrecieron un segundo ciclo de screening con test de sangre oculta un año después del primero, a la misma población de miembros de una organización de promoción de la salud. La participación inicial fue del 23% y el porcentaje de repetición del test fue del 56%. Cuatro diversas estrategias de contacto fueron estudiadas pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla-5. Principales estrategias de intervención en la participación.

| Autor | Localización | Intervención | Participación % | Número |
|---------------------------|---------------------|---|------------------------|---------------|
| Elwood ¹⁶³ | U.S. | 1)Envío Información +Test | 15 | 2007 |
| | | 2)Información previa por correo | 13 | 2032 |
| | | 3)Envío Información. Recogida del test si estaban interesados | 9 | 4100 |
| | | 4)Reuniones informativas | 29 | 1751 |
| | | 5)Visitas al domicilio | 20 | 1225 |
| Hardcastle ¹⁶⁴ | U.K. | 1)Carta del Departamento de Salud | 26 | 1260 |
| | | 2)Carta del Médico Cabecera | 38 | 9492 |
| | | 3)Carta Educativa previa | 47 | 415 |
| | | 4)Entrevista personal | 52 | 756 |
| Lallemand ¹⁶⁵ | U.K. | 1)Carta+test+llamada | 36/44 | 3361 |
| | | 2)Carta+Charla informativa para recogida test+llamada | 10/19/37 | 927 |
| Lee ¹⁶⁶ | U.K. | 1)Contacto directo enfermeras en revisión laboral | 45 | 989 |
| | | 2)Carta para recogida del test | 22 | 1431 |
| Nichols ¹⁶⁷ | U.K. | 1)Carta Médico +test | 38 | 8136 |
| | | 2)Carta+cita | 48/50 | 3698 |
| | | 3)Carta+invitación para cita | 26/29 | 2142 |
| | | 4)Carta+invitación recogida a domicilio del test | 19/15 | 421 |
| | | 5)Consulta médica (Habitual) | 57/58 | 3427 |
| Pye ¹⁶⁸ | U.K. | 1)Carta Médico+test | 55 | 385 |
| | | 2)Carta+test+Información | 46 | 385 |
| | | 3)Carta+test+Cuestionario | 48 | 387 |
| | | 4)Información previa+Carta+test | 51 | 388 |
| | | 5)Cuestionario previo a carta | 48 | 385 |
| Slater ¹⁶⁹ | Israel | 1)Carta+Invitación a recogida personal del test | 19 | 2640 |
| | | 2)Información durante visita médica habitual | 42 | 324 |
| Sontag ¹⁷⁰ | U.S. | 1)Contacto directo Enfermeras durante consulta | 30 | 2650 |
| | | 2)Folleto entregado en Admisiones sin explicación | 18 | 8497 |
| | | 3)Información en el Admisiones | 27 | 2375 |
| | | 4)Contacto Directo de enfermera que explica cómo realizar el test | 93 | 75 |
| | | 5)Grupos de reunión informativa+test | 43 | 3400 |

Otros estudios poseen como población diana a grupos muy específicos que limitan la generalización de los resultados. Es el caso de Tilley et al¹⁷⁶, que lleva a cabo un programa de prevención y detección precoz del CCR para trabajadores de la industria del automóvil. A pesar de todo las conclusiones que éste utiliza, son coherentes en el sentido de sugerir que una adecuada estrategia basada en aumentar la información, determinará un aumento de la participación y/o adherencia en éstos programas de cribado.

Factores asociados con la participación.

Es realmente difícil conocer cuál es el porcentaje de participación de la población general a través de los datos de la bibliografía. Ello es debido a varios factores. En primer lugar a la naturaleza de los trabajos “per se” ya que en cada uno de ellos se utiliza un ámbito distinto para reclutar a los participantes en los programas de cribado. Unas veces el cribado es en realidad un cribado oportunístico (realizado en la consulta médica cuándo el paciente acude por otros motivos), y otras es entre voluntarios. Otras veces se realiza entre trabajadores de una empresa (en el contexto de una revisión laboral), u otras entre miembros de una mutua sanitaria. Además, cada uno de los trabajos está efectuado en países y continentes distintos y ya hemos visto en apartados anteriores como el grado de participación es distinto de un país a otro. Incluso dentro de un mismo país, no es lo mismo realizar la invitación entre individuos con domicilio urbano o si viven en el campo.

Todo ello es cierto, precisamente por que existen una gran cantidad de factores que determinan una predisposición individual y colectiva a participar o a no participar en éste tipo de programas de cribado. En última instancia, todos conocemos que existen personas muy interesadas en su propia salud y otras que no desean conocer ningún dato sobre ella.

Cuando el investigador, ya previamente convencido de la utilidad del cribado para el CCR desea hallar una estrategia para aumentar su efectividad consiguiendo una mayor

participación, se encuentra en la necesidad de conocer cuáles son los múltiples factores que determinan ésta participación.

1.Grado de Percepción del Riesgo frente al CCR.

Las personas que piensan que son más susceptibles a desarrollar una enfermedad, se cree que son también más predispuestas a adoptar conductas tendentes a prevenir o diagnosticar precozmente la enfermedad sobre la que piensan tienen una mayor predisposición. Éste principio es común a todas las teorías de conducta sanitaria y justifica las intervenciones destinadas a promover campañas de salud en base a aumentar la percepción y sensibilidad¹⁷⁷. Sin embargo, estudios realizados, demostraron que las personas a menudo fallan en reconocer su propia susceptibilidad a la enfermedad, llegando a veces a obrar de acuerdo a una creencia de propia invulnerabilidad¹⁷⁸. De hecho muchas conductas pueden explicarse por éste erróneo optimismo, ya que se ha visto como las personas muchas veces son capaces de reconocer los factores que hacen disminuir sus posibilidades de contrer una enfermedad, pero en cambio fallan en reconocer los factores que le hacen más susceptible a la misma¹⁷⁹.

1.1.Relación con el entorno del CCR.

Especialmente ilustrativo, es el trabajo de Blalock et al.¹⁸⁰, en el cual se compararon el grado de percepción del riesgo y la participación en un programa de cribado, entre dos grupos de personas, uno de riesgo promedio frente a otro de familiares en primer grado de pacientes afectos de CCR (grupo de alto riesgo). A pesar de que se informó que el parentesco confiere una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, el grupo de riesgo, sólo alcanzó a reconocer su status en un 20% de los casos. Sin embargo ello fue suficiente para aumentar ligeramente su participación en el cribado. Las mínimas diferencias que se encontraron entre los grupos de riesgo alto y promedio, pone de manifiesto la precaución con que se han de tomar los intentos de aumentar la sensibilización frente a los problemas de salud en base a un amento de la información sobre el tema.

1.2. Grado de información previa del CCR y del cribado.

Varias han sido las intervenciones efectuadas para demostrar que el aumento de información previo sobre el CCR y las posibilidades y beneficios del cribado, son capaces de aumentar la participación en éstos programas. A pesar de que existen estudios con resultados no concluyentes, la mayoría parecen estar de acuerdo en éste punto¹⁸¹, aunque no ha existido consenso sobre la estrategia a utilizar, y ello determina que hayan sido ensayadas tantas modalidades como estudios se han efectuado¹⁶³⁻¹⁷⁰.

2. Características Demográficas.

Han sido comunicados patrones de participación y adherencia a los programas de cribado basados en edad y sexo^{161,182,183} del grupo poblacional estudiado. Las categorías de edades, varían según cada estudio, lo que dificultan las comparaciones, sin embargo en los cribados basados en la detección de sangre oculta en heces, en general la participación fue más baja en las personas mayores de 70 años¹⁸³, sin embargo, esto no ha sido uniformemente observado ya que otros estudios encuentran otras diferencias o bien no se alcanza significación estadística¹⁶¹.

Respecto del sexo, podríamos hacer las mismas consideraciones, pues si bien suele haber una mayor tendencia a la participación entre las mujeres^{140,141,156,160,161}, ésta no suele ser determinante y depende en todo caso del ámbito del estudio. En estudios experimentales sobre intervenciones para incrementar la participación y adherencia, no se ha encontrado relación consistente entre sexo y participación¹⁴⁰.

Los resultados de éstos mismos estudios sobre la participación por raza, tampoco son concluyentes y están sujetos a múltiples factores condicionantes.

Las diferencias basadas en la localización de la población (Urbana/ Rural), ha sido ya discutida anteriormente y parece bastante clara una mayor participación en las zonas urbanas¹⁶¹.

3.Características Sociales.

La asociación entre participación y nivel socioeconómico, ha sido estudiada con menos frecuencia.. Sin embargo en uno de éstos trabajos¹⁸⁴, en que se tomaron en cuenta el nivel ocupacional, y el nivel educacional, se asocia una mayor participación entre los grupos socioeconómicos más favorecidos.

Así mismo, pocos son los estudios que entran a valorar la asociación entre participación y estado marital y mientras unos encuentran correlación positiva en la participación del grupo de personas casadas^{184,185}, otros no encuentran dicha asociación¹⁸⁶.

4.Estrategia de Invitación.

Hemos visto con anterioridad (Tabla-5), como la forma de invitación es fundamental y determinante en la consecución de un nivel u otro de participación. En todos los estudios de intervención sobre la participación, aquellos que emplean una forma u otra de contacto directo suelen presentar unos porcentajes participativos más elevados¹⁶³⁻¹⁷⁰.

Razones de no participación.

En el programa de detección precoz del CCR que se lleva a cabo en Borgoña (Francia)¹⁸⁷, se remitió a los no-participantes un cuestionario para determinar cuáles fueron las razones que le indujeron no participar en el cribado. El cuestionario, contenía 13 razones de no-participación y la frecuencia con que fueron aducidas fue la siguiente:

-No deseo conocer nada más sobre mi salud (34,3%)

-No me interesa por qué me encuentro muy bien (29,1%)

-
- Es desagradable para mí manipular las heces (29,1%)
 - El test es demasiado complicado para que pueda hacerlo (21,9%)
 - Me es imposible hacerlo ahora por problemas de tiempo, trabajo, viaje, etc (14,3%)
 - No se lo que se pretende con la realización del test (13,8%)
 - No quiero hacerlo por que es una violación de mi intimidad (12,4%)
 - No estaba en mi domicilio cuando se llevó a cabo la campaña (11,4%)
 - Pienso que todo esto es inútil (10,5%)
 - Estaba enfermo cuando debía realizar el test (10,0%)
 - No tengo confianza en la seguridad del test (9,5%)
 - Me recomendaron que no me hiciera el test (2,3%)
 - Las explicaciones anexas no estaban claras (1,4%)

En éste estudio se recogieron también las razones que hicieron a lo participantes, decidirse a realizar el test, y se observa una gran influencia en la recomendación del médico de cabecera, así como en la publicidad a través de los folletos enviados por correo, y la opinión oída en televisión, radio y prensa.

En la totalidad de estudios semejantes consultados^{173,181,188,189}, las razones esgrimidas pueden ser encuadradas en uno de los apartados anteriores y con unas proporciones semejantes.

Parece evidente que la participación y adherencia, es un punto fundamental, a fin

de conseguir los mejores resultados posibles en los cribados para el CCR, y es por ello que pensamos que uno de los puntos importantes de investigación en éste campo es hallar la metodología que permita obtener los mayores índices de participación en la población general, a un coste asumible.

Estado actual del papel del cribado poblacional basado en detección de sangre oculta en heces.

Tendencia Internacional sobre el cribado poblacional.

Los métodos adecuados de cribado, pueden hacer posible prevenir la mayoría de muertes debidas a CCR.

La mayoría de CCRs, nacen a partir de un pólipo adenomatoso que se desarrolla durante un período de varios años. Durante éste tiempo, éstos pólipos pueden ser detectados y extirpados mediante polipectomía endoscópica¹³¹.

La U.S. Preventive Services Task Force, la American Cancer Society, y un panel de expertos multidisciplinarios reunidos por la Agency for Health Care Policy and Research y la American Gastroenterological Association, así como otros grupos, han recomendado todos ellos el cribado del CCR¹⁹⁰⁻¹⁹⁴. Las recomendaciones estándar incluyen la realización de una prueba para sangre oculta una vez al año y una sigmoidoscopia periódica (¿cinco años?) a partir de los 50 años en la población con riesgo promedio para el CCR.

Dada la utilidad del cribado y su financiación por las instituciones médicas, ¿por qué tanta gente sigue muriendo por CCR? Ésta pregunta se realiza Podolsky¹⁹⁵ en su editorial aparecida en The New England Journal of Medicine. Una posible respuesta apuntada por éste autor reside en el número de posibles neoplasias no diagnosticadas solamente por la sigmoidoscopia^{196,197}, pero precisamente ésta es la razón de la necesidad

de la detección de la sangre oculta en heces que no puede ser sustituida únicamente por la sigmoidoscopia.

Éste autor termina su editorial diciendo: *“Los obstáculos para reducir el número de muertes a consecuencia del CCR, no es un fracaso científico, sino un fracaso de la organización económica de la Sociedad.”*

Antecedentes en España. Estado actual en nuestro país.

En España, los antecedentes sobre éste tema son muy escasos. Los trabajos que se han publicado hacen referencia a estudios puntuales sobre éste tema pero en ningún caso han existido programas equiparables a los que previamente hemos mencionado.

Bién es cierto que en 1988, LLEDÓ MATOSÉS¹⁹⁸, publica un trabajo basado en el Hemocult y una encuesta clínica.(120 ítems). En éste estudio se efectuó una entrevista personal a cargo de un médico que transmitió la información y efectuó la invitación. Ésta encuesta se realizó al 3,6% del total de la población y de los 1141 entrevistados, respondieron el 88,3%.

Más tarde CORTÉS UGALDE¹⁹⁹, presenta los resultados de un estudio de detección precoz del CCR, aunque se trata de un cribado oportunistico y con la realización de charlas informativas previas a las personas a las que se invitaba a participar, obteniendo una participación de 72%.

En 1999, TÁRRAGA y cols.²⁰⁰, comunican los resultados de su estudio, que si bién se trata de un cribado poblacional, la estrategia de invitación es muy agresiva realizando charlas informativas previas a la población, y después nuevas reuniones con grupos reducidos de 25-30 personas. A los que no respondían, se les efectuaba llamadas telefónicas e incluso reinvitaciones personales a domicilio. Así se consiguió una participación del 56,25%.

Debe mencionarse que en todos éstos estudios nacionales, la estrategia de invitación utilizada se basó en la utilización del contacto directo a través de médicos que realizaban las charlas informativas y sensibilizaban a la población a fin de aumentar la participación. Sin embargo ésta metodología es muy difícilmente aplicable a un cribado poblacional extenso, ya que los costos serían difícilmente asumibles por las instituciones sanitarias.

En resumen podemos decir que en España, no ha habido ningún programa establecido de detección precoz del CCR. Así mismo los trabajos publicados llevados a cabo en nuestro país han utilizado una metodología distinta a la estándar que se ha venido utilizando en los grandes estudios controlados^{132,140-143}. Así pues, dado que la cifra de participación es muy dependiente de la zona geográfica cribada, en realidad no disponemos de una cifra orientativa que nos haga presuponer cuál sería la participación de nuestra población en un programa de cribado basado en la detección de sangre oculta en heces, en el que se utilizara la metodología estándar de invitación por correo y llamada telefónica de refuerzo.

En enero 2000, en Catalunya y promovido por el Servei Català de la Salut, delegó en el “Servei de Prevenció i Control del Càncer”, la puesta en marcha de un programa piloto de detección precoz del CCR basado en el Hemoccult. Éste programa que se desarrolla en L’Hospitalet, se encuentra en sus inicios y no se dispone de ningún dato al respecto.

Hemos empezado éste capítulo con la frase de Denis Burkit que decía: *“Si la gente está cayendo por el borde de un acantilado, ocasionándose gravísimas y mortales heridas, podemos enfrentarnos al problema de dos formas; estacionando ambulancias al pie del precipicio o colocando vallas en la cima. Por desgracia nos estamos esforzando mucho en la provisión de ambulancias y muy poco en construir barandillas.”* Pensamos que ante la evidencia científica y las necesidades sanitarias de nuestra sociedad, las instituciones responsables de ello, deben marcarse unos objetivos

prioritarios a fin de que la mayor parte de nuestra población pueda conocer las posibilidades reales de prevención y diagnóstico precoz que tiene el CCR, y hacerlas efectivas acercándolas a todos los individuos de riesgo promedio.

Dicho en otras palabras, pensamos que es el momento de empezar a poner barandillas en el borde de un precipicio tan peligroso como lo es el cáncer colorrectal. En éste objetivo la mayoría de los países Europeos así como EEUU y Japón, nos llevan ya una gran ventaja, en una carrera para la cuál nosotros aún estamos preguntando a qué día y hora se corre.

**HIPÓTESIS
Y
OBJETIVOS**

BASES PREVIAS DE LA HIPÓTESIS

Hemos elaborado nuestra hipótesis de trabajo, en base a los siguientes hechos constatados en la literatura médica consultada y citada previamente en el anterior capítulo de Introducción.

1.El cáncer colorrectal, es un tipo de cáncer que se beneficia de un diagnóstico precoz.

Efectivamente, sabemos que el CCR posee un largo período asintomático, durante el cual es posible el diagnóstico precoz, no sólo de él mismo sino de sus precursores (adenomas), además es conocido que el pronóstico está en función del grado de invasión tumoral en el momento del tratamiento, pudiendo llegar a ser cercana al 100% la supervivencia a los cinco años en los casos más favorables.

Estos beneficios individuales de cada paciente, serán trasladados a la Sociedad, ya que el diagnóstico precoz, lleva implícito un menor coste en gastos de tratamiento, bajas laborales y un mayor grado de salud de la población.

2.Existen las pruebas diagnósticas que permiten el diagnóstico precoz.

La utilización de diversas pruebas han demostrado su efectividad en poder diagnosticar el CCR aún en fases muy iniciales de su desarrollo, como son la rectosigmoidoscopia, la fibrocolonoscopia total, el enema opaco de doble contraste o las pruebas de sangre oculta en heces. De todas ellas sabemos que la que más se adapta a su utilización en un programa de cribado en población asintomática, serán las basadas en la determinación de sangre oculta en las heces.

3.El cribado poblacional para la Neoplasia Colorrectal, ha demostrado su eficacia en disminuir la mortalidad secundaria al CCR de la población general con riesgo promedio. Hemos visto en la introducción como en base a los resultados publicados en ensayos

controlados, la reducción de la mortalidad en los grupos estudio es un hecho.

4.Importancia fundamental de la participación en este tipo de programas.

Para que estos programas sean efectivos, precisan de una participación mínima cercana al 50%. Además, los resultados serán tanto mejores cuanto mayor sea la participación.

5.Es posible intervenir sobre la participación.

Sabemos que la participación estará basada en unos factores previos de carácter general, difíciles de intervenir, como son el grado de conocimiento de la patología cribada, la percepción de riesgo frente a esta patología, o el nivel socio-cultural. Pero conocemos también que la participación estará también directamente ligada a la forma

de contacto con la población diana. Así sabemos que los métodos basados en el contacto directo pueden conseguir mayores cifras de participación.

6. El costo del cribado debe ser asumible económicamente para la Sociedad.

Es evidente que para que un programa de cribado sea efectivo, éste en primer lugar debe ser llevado a cabo, y dados los criterios economicistas que cada día más determinan las decisiones, el obtener una relación costo-eficacia satisfactoria es un objetivo prioritario.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Pensamos que mediante el contacto directo es posible conseguir aumentar de forma relevante la participación de la población general, utilizando para ello el contacto por medio de un profesional no sanitario (un mensajero debidamente entrenado), que llevarla a cabo la entrega de la información escrita acerca de los objetivos del estudio así como de los recipientes para la recogida de las muestras. Este profesional, concertarla también el día de recogida de las muestras en el propio domicilio de la población diana.

Se efectuó la hipótesis de trabajo de que mediante ésta intervención sería posible conseguir aumentar en un 10% el índice de participación en el estudio, con respecto de la participación que se obtendría mediante la utilización del método estándar de invitación por carta a través del servicio de correos.

Hemos tenido dificultades para establecer la participación esperada a partir de la metodología estándar de invitación propuesta para el grupo control, ya que en nuestro país, en los escasos trabajos en éste campo, han utilizado métodos de intervención agresivos distintos de los usados en los amplios estudios de cohortes llevados a cabo en Europa y Estados Unidos, donde utilizaron la invitación estándar por correo.

Partiendo de los porcentajes medios de participación en éstos estudio (70%-65%), y aceptando una menor participación en nuestro caso, se estableció como porcentaje de participación en el grupo estándar o control del 55%, y el incremento esperado en el grupo estudio de contacto directo de un 10% sobre el 55% ((6%).

OBJETIVOS.

Generales:

Determinar el grado de participación de la población general en un programa de cribado para el CCR basado en la detección de sangre oculta en heces, en el que la invitación se realiza de forma estándar (a través de carta por correo).

Determinar el grado de participación en las mismas condiciones anteriores utilizando para la invitación un sistema de contacto directo por medio de un profesional no sanitario.

Determinar el grado de cumplimiento de la prueba de cribado (correcta recogida de las muestras) en los dos grupos anteriores.

Establecer unos criterios y circuitos útiles para el diseño y aplicación más generalizada de un programa de detección precoz del CCR en nuestro medio.

Específicos:

1 Analizar el grado de Participación en función de:

1.1 Forma de contacto (Diferencias de participación por grupo de randomización).

Sexo.

Edad

Analizar el grado de correcta cumplimentación de la prueba de cribado en función de los mismos grupos anteriores.

Analizar las causas de «no participación», entre las personas que rechacen la invitación.

**PACIENTES
Y
MÉTODO**

PACIENTES.

Se escogió para éste estudio a la población perteneciente al Patronato de Asistencia Médica de los Empleados Municipales (PAMEM), incluidos en el Centro de Asistencia Primaria (CAP) “Gran Via”. Éste grupo garantiza la validez de la muestra ya que se trata de una muestra poblacional, donde se encuentran incluidas personas con las mismas posibles connotaciones socio-laborales que la población general (trabajadores de todas las posibles cualificaciones, jubilados, “amas de casa” etc.).

La razón principal para escoger ésta población fue el disponer previamente de una base de datos con la garantía de una correcta actualización.

En ésta base de datos, se incluían nombre, domicilio, número de teléfono, edad, sexo, estado laboral, y médico de cabecera.

El período de reclutamiento fue de Octubre 1998 a Enero de 1999.

Criterios de inclusión.

Dado que el presente estudio se trata de un programa de diagnóstico precoz en población general de riesgo promedio, el único criterio de inclusión fue la edad, ya que es precisamente ella la que determina el riesgo de padecer CCR en la población general.

Así se escogió a la población con edad comprendida entre 50-74 años cumplidos o que se cumplieran durante el período de reclutamiento.

La razón de establecer el límite inferior de la muestra a los 50 años viene determinada por que tal y como es conocido el riesgo de padecer CCR, se duplica con cada década de la vida, siendo más valorable éste aumento a partir de ésta edad.. Así en EEUU⁴⁶, la incidencia anual entre 50-54 años es de 55,1/100.000, mientras en España²⁰¹, la incidencia en ésta misma edad estaría entre 18-20/100.000. Ello motiva que la mayoría de programas^{132,140} establezcan el límite inferior a los 50 años, aunque

algunos lo inicien a los 45 años¹⁴¹.

En cuanto al límite superior, no hay una clara postura uniforme en la literatura. En la mayoría de estudios^{140,141}, se ha utilizado el límite superior a los 74-75 años y ello motivado por que en éstos estudios se pretende demostrar un aumento de la supervivencia de la población estudiada frente al CCR y como sea que es preciso un seguimiento de al menos cinco años, las expectativas de vida en éstos subgrupos de edad avanzada dificultan la consecución de éste objetivo propuesto. Así mismo en la población de EEUU, el CCR disminuye la expectativa de vida en 292 días en las personas de 50-54 años, mientras que es solo de 70 días en el grupo de 70-74, disminuyendo aún más a partir de ésta edad¹⁹⁹, lo cual lógicamente minimiza los beneficios del cribado.

Establecido pues el período de edad entre 50 y 74 años, resultó que nos encontramos con una población diana de 2105 personas antes de exclusiones.

Criterios de exclusión.

Aparte de los posibles errores del censo o cambios posteriores que pudieran haberse producido, el único criterio específico de exclusión fue el antecedente personal de CCR.

Ésta es la postura adoptada en la totalidad de estudios de éste tipo^{132,140-143,15,157}, y la más aconsejable a efectos prácticos dadas las posibilidades de reconocer subgrupos de riesgo más elevados que el promedio (enfermedad intestinal inflamatoria, antecedentes de adenomas colorrectales u otros criterios de riesgo elevado).

MÉTODO

El estudio se diseñó como un ensayo aleatorio controlado con dos grupos.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario del Mar-IMAS.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y depurada la base de datos, quedaron un total de 2105 casos que fueron randomizados; 1016 casos al grupo estudio y 1089 al grupo control.

De éstos casos a lo largo del estudio y en aplicación de los criterios de exclusión, se eliminaron 79; 29 casos en el grupo control y 50 en el grupo estudio. Las causas de exclusión fueron “defunción” (21 casos; 11 en el grupo estudio y 10 en el control), “antecedente personal de CCR (cuatro casos; tres en el grupo estudio y 2 en el grupo control), y “cambio de domicilio” (53 casos; 36 en el grupo estudio y 17 en grupo control). En total se analizaron 2026 casos (2105-79); 966 en el grupo estudio y 1060 en el grupo control.

A la población diana después de exclusiones (N=2026), les fue remitida por correo un carta informativa previa (Anexo-A). En ésta carta se les informaba de la importancia del CCR, de las posibilidades de diagnóstico precoz del mismo y de la próxima puesta en marcha de éste estudio advirtiéndoles del próximo envío a su domicilio de la prueba de cribado junto con una encuesta autoadministrada e información más detallada.

Randomización e intervención.

A partir de éste momento, ésta población fue randomizada en dos grupos (Tabla-6).

Tabla-6. Características del Grupo Control y del Grupo Estudio.

| Grupo Control | Grupo Estudio |
|---|---------------------------------|
| <i>Método Estándar</i> | Método Estudio |
| <i>Invitación por Correo</i> | Invitación por Contacto Directo |
| <i>Utilización del Servicio de Correo</i> | Utilización de un Mensajero |

La randomización se hizo de forma centralizada, y por domicilio para conseguir que los miembros de una misma unidad familiar fueran enrolados en un mismo grupo.

Intervención sobre los grupos:

Ambos grupos recibieron posteriormente a la carta informativa previa, idéntica documentación conteniendo:

a) Carta de Invitación a participar en el estudio firmada por el médico responsable (Anexo-B).

b) Hoja Informativa de la recogida y entrega de las muestras (Anexo-C ó D, según el grupo de aleatorización).

c) Cuestionario autoadministrado de los antecedentes personales de sintomatología anorectal y antecedentes personales y familiares de CCR y otras neoplasias (Anexo-E).

d) Receptáculos (2) para la recogida de las muestras de la prueba de cribado (“test” de sangre oculta).

Las diferencias de procedimiento entre los dos grupos consistieron en:

Grupo Estándar (Grupo Control): Recibió la citada documentación a través del servicio de correos, debiendo entregar las muestras y el cuestionario por sus propios medios al lugar preestablecido (Centro de Asistencia Primaria).

Grupo de Contacto Directo (Grupo Estudio): Recibió la misma documentación que el grupo anterior pero a través de un profesional no sanitario (“mensajero”), previamente entrenado, que además de la entrega, concertó la recogida de las muestras y del cuestionario en el propio domicilio del invitado.

Llamada telefónica de refuerzo

En los dos grupos, se efectuó una llamada telefónica de refuerzo a todas las personas invitadas que no habían remitido sus muestras en un período de 15 días.

Prueba de cribado

Consistió en un método inmunológico para la detección de sangre oculta en heces, en concreto el “*Hexagon Obti Test*”(Human H.).

Este método se basa en la detección de la hemoglobina humana y por tanto no reacciona con la hemoglobina animal, y además presenta la ventaja de ser específica para el sangrado de origen colorrectal, ya que un sangrado digestivo alto supondría la degradación de la hemoglobina y por tanto la no positividad de la prueba.

Las razones para su empleo en nuestro estudio podemos resumirlas diciendo que a parte de su ventaja de no precisar dieta previa, el número de muestras es menor (dos días) en comparación con los métodos químicos que precisan seis determinaciones (dos durante tres días consecutivos). Además recordemos como en el capítulo de Introducción ya hemos visto como en los estudios comparativos, siempre los métodos inmunológicos han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad y por tanto una evidente superioridad sobre los métodos químicos^{203,204}.

La prueba de cribado (sangre oculta en heces), se realizó en dos días consecutivos, ya que ésta secuencia, había mostrado su superioridad sobre una sólo determinación (un día), y ser tan efectiva como la determinación en tres días²⁰⁵.

Modo de toma de la muestra:

Sin ningún tipo de dieta previa, la persona recogió una muestra de heces durante dos días consecutivos y guardarlos en dos recipientes (uno por día) entregados con éste fin y que en su interior disponían de una solución conservadora. La toma de las muestras se efectuó simplemente embadurnando con las heces el dispositivo que aporta el receptáculo e introduciéndolo al tiempo que se enrosca el tapón del recipiente con la solución tampón la cual permite la viabilidad de las muestras hasta siete días después de su recogida a temperatura ambiente.

Procesamiento de las muestras:

Se realizó en el Hospital del Mar directamente por el investigador. Se utilizó la parte reactiva del propio test de sangre oculta.

Al dispensar dos gotas de la dilución de las heces presentes en el tubo sobre una placa reactiva, la hemoglobina si está presente reaccionaba con partículas unidas a un conjugado azul ligado a anticuerpos monoclonales anti-hemoglobina humana. El inmunocomplejo migraba por cromatografía y era capturado en una zona de la tira reactiva en la que existía anticuerpos frente a la hemoglobina formando una línea azul. Las partículas azules que no han reaccionado, era atrapadas en la zona control por anticuerpos anticonjugado IgG formando una segunda línea.

La aparición de la doble banda azul (control+reactiva) en cualquiera de las dos muestras entregadas de cada persona, fue considerado un RESULTADO POSITIVO para la presencia de sangre en heces.

Cuando a pesar de las instrucciones anexas, la concentración de heces era excesiva, debió procederse a su dilución a fin de obtener una lectura de la prueba válida. La prueba detecta una concentración límite en el medio de transporte de 0,1 microgramos de hemoglobina/ml. ; es pues evidente que si se añade una excesiva cantidad de heces al

medio de transporte, es posible una reacción positiva a pesar de que la concentración de hemoglobina en heces no supere la cifra considerada fisiológica de 0,5 ml/día de pérdida de sangre con las deposiciones. La defectuosa cumplimentación por éste motivo no imposibilitó la correcta lectura de la prueba siempre que previamente se procediera como así fue a la dilución de la muestra utilizando la solución conservadora (medio de transporte).

Actitud ante los casos negativos.

En aquellos casos en que las dos muestras dieron resultado NEGATIVO, se les comunicó por carta a los interesados, recomendándoles la práctica anual de la prueba y remitiéndoles para ello a su médico de cabecera (informado previamente del desarrollo y objetivos del presente estudio).

Actitud ante los casos positivos.

La aparición de un caso POSITIVO, fue comunicada telefónicamente al interesado, advirtiéndole de que si bien el origen de la sangre oculta podía ser múltiple y probablemente la causa podría ser una patología benigna, se le citaba para una primera visita en el Dispensario Cirugía General llevada a cabo por dos especialistas en Cirugía General con especial dedicación a la cirugía colorectal (MJG y RC).

En ésta primera visita realizada en CCEE del H. Del Mar se efectuó historia clínica y exploración anorrectal. Así mismo se recomendó en todos los casos la práctica de una Endoscopia Digestiva Baja Completa efectuada bajo sedación.

Se estableció que en los casos en que fuera imposible la colonoscopia total, se complementarían con una enema opaca a baja replección.

La aparición de cualquier patología tras las pruebas diagnósticas puso en marcha

los mecanismos terapéuticos adecuados a cada caso.

Cuando la exploración anorectal y la colonoscopia no fue capaz de determinar con certeza la posible causa de la positividad de la prueba de cribado, se dejó a criterio del especialista el complementar el estudio o no con una endoscopia digestiva alta. Ello es debido a que como ya antes hemos dicho, el test utilizado es específico para la hemorragia digestiva baja y por tanto no tendría que positivizarse aún en el caso de un origen alto. Así, Nakayama y cols.¹⁴⁶, concluyen su estudio basado en éste aspecto afirmando que a la vista de los resultados, el estudio del tracto digestivo alto, es innecesario en los casos dónde el test inmunológico ha sido positivo, pero no se han hallado signos de patología colorectal.

Así pues, las personas que habiéndose hallado una prueba POSITIVA, no se encuentra patología que la justifique después de las oportunas exploraciones, fueron catalogados de FALSOS POSITIVOS, y se les dio las mismas recomendaciones que a los casos negativos.

Actitud ante los resultados nulos.

Se define resultado nulo aquel caso en que la lectura del test fuera imposible o bien en la tira reactiva no apareciera la “banda” azul de control del test.. En éstos casos se contempló el envío de dos nuevos receptáculos para la repetición de la prueba.

Encuesta telefónica sobre causas de no participación.

Después de efectuar la llamada telefónica “de refuerzo”, y tras un período mínimo de tres semanas, se consideró a la persona invitada que no había participado, como NO PARTICIPANTE. A éste subgrupo de personas se realizó una llamada telefónica con el fin de solicitarles que manifestaran los motivos que les habían inducido a no participar. Se les dejó hablar libremente y al final su respuesta se enmarcó en una de ésta cuatro posibles.

a-Imposibilidad de contacto con el interesado

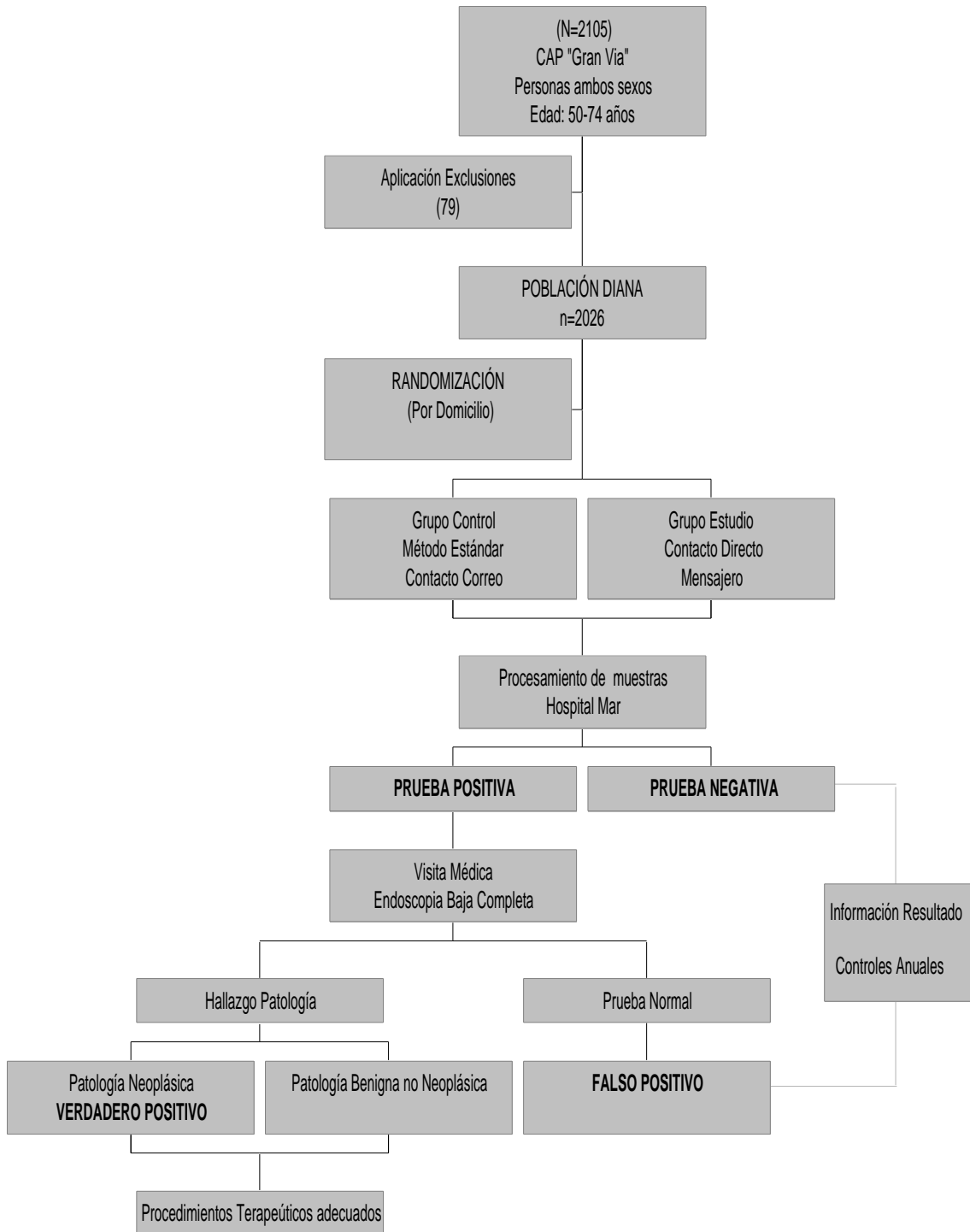
b-No le interesa conocer más datos sobre su salud

c-Dificultad técnica de la prueba

d-Quiso evitarse las molestias asistenciales que se derivaran de su participación

Antes de ser enmarcados en el grupo de imposibilidad de contacto, se efectuaron tres llamadas telefónicas a distintas “horas punta”.

Fig.2. Circuito del Estudio. Diagrama de actuación.



Cálculo del tamaño de muestra.

La bibliografía sugiere que se puede obtener con el método estándar un 55% de respuestas. Con el método de contacto directo se espera que esta cifra se aumente al menos un 10% (10% de 55%, 6%). Con estos datos 1.088 pacientes en cada grupo son suficientes para detectar, con una potencia estadística del 80%, en un contraste bilateral, estableciendo el nivel de significación para una $\alpha = 0,05$, como estadísticamente significativa una diferencia entre porcentajes de al menos un 6%.

Análisis estadístico de los resultados.

Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de “Ji” al cuadrado. Posteriormente se realizó un modelo de regresión logística para ajustar el efecto del método de recogida de muestras por las variables potencialmente confusoras (edad, sexo y agrupación domiciliaria). Los Odd Ratio (OR) obtenidos de un modelo de regresión logística, se convirtieron en Riesgo Relativo²⁰⁶ (RR), debido a la alta frecuencia del fenómeno observado. Los resultados se ofrecen con un intervalo de confianza del 95%. El nivel de significación para todos los contrastes se estableció para una $\alpha = 0,05$.

Se utilizó para el análisis estadístico el paquete SPSS/PC+.

Aprobación de la metodología.

Esta metodología, fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria. (CEIC-IMAS).

Financiación.

Esta Tesis ha sido financiada gracias a la beca FIS nº 98/1429.

RESULTADOS

Características de los grupos en la entrada en el estudio.

La constitución de los grupos después de la randomización fue homogénea en cuanto a términos de edad y sexo (Tabla-7), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuánto a éstos parámetros.

Tabla-7 Características de los grupos en la entrada en el estudio.

| | Grupo Estándar | Grupo Estudio | Total (N=2026) |
|------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| Sexo | | | |
| Hombres | 621 (58,6%) | 568 (58,8%) | 1189 (58,7%) |
| Mujeres | 439 (41,4%) | 398 (41,2%) | 837 (41,3%) |
| | | | p=0,922 |
| Edad | | | |
| 50-64 años | 598 (56,4%) | 515 (53,3%) | 1113 (54,9%) |
| 65-74 años | 462 (43,6%) | 451 (46,7%) | 913 (45,1%) |
| | | | p=0,155 |
| Agrupación domicilio* | | | |
| Una persona | 536 (50,6%) | 528 (54,7%) | 962 (47,5%) |
| Dos personas | 524 (49,4%) | 438 (45,3%) | 1064 (52,5%) |
| | | | p=0,065 |

Posteriormente a la obtención de los resultados, se observó que el número de personas coincidentes en el mismo domicilio, se relacionaba con la participación. Se comprobó que los grupos no eran homogéneos en relación con el parámetro “Agrupación domicilio”, lo que motivó la realización de un modelo de regresión logística a fin de estimar el efecto del método de contacto ajustado por éste parámetro.

Participación global de ambos grupos (Grupo Total).

La participación global, es decir la totalidad de participantes de los dos grupos (N=2026), fue de 945 personas. Es decir la participación conjunta ya fuera por un método u otro de convocatoria, fue del 46,6%.

Del total de participantes (945), la gran mayoría lo hizo después de la primera convocatoria (881/2026, 43,5%), y sólo respondieron a la llamada telefónica de refuerzo 64 personas (64/2026, 3,1%). Estos datos podemos apreciarlos en las figuras 3 y 4.

Fig.3. Participación en 1ª convocatoria y llamada de refuerzo según grupo de aleatorización.

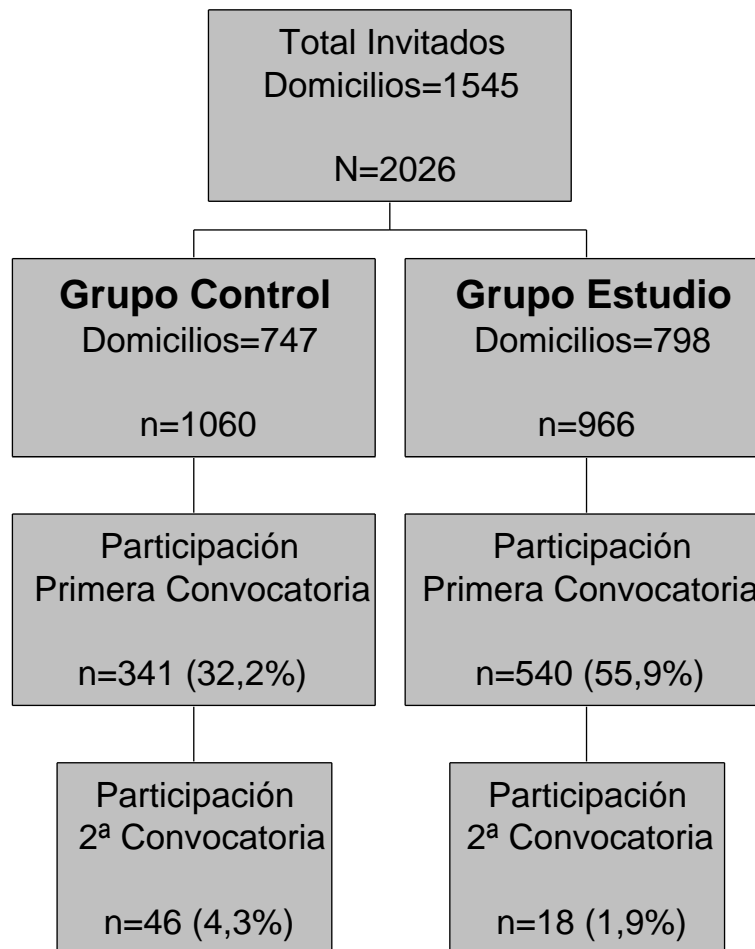


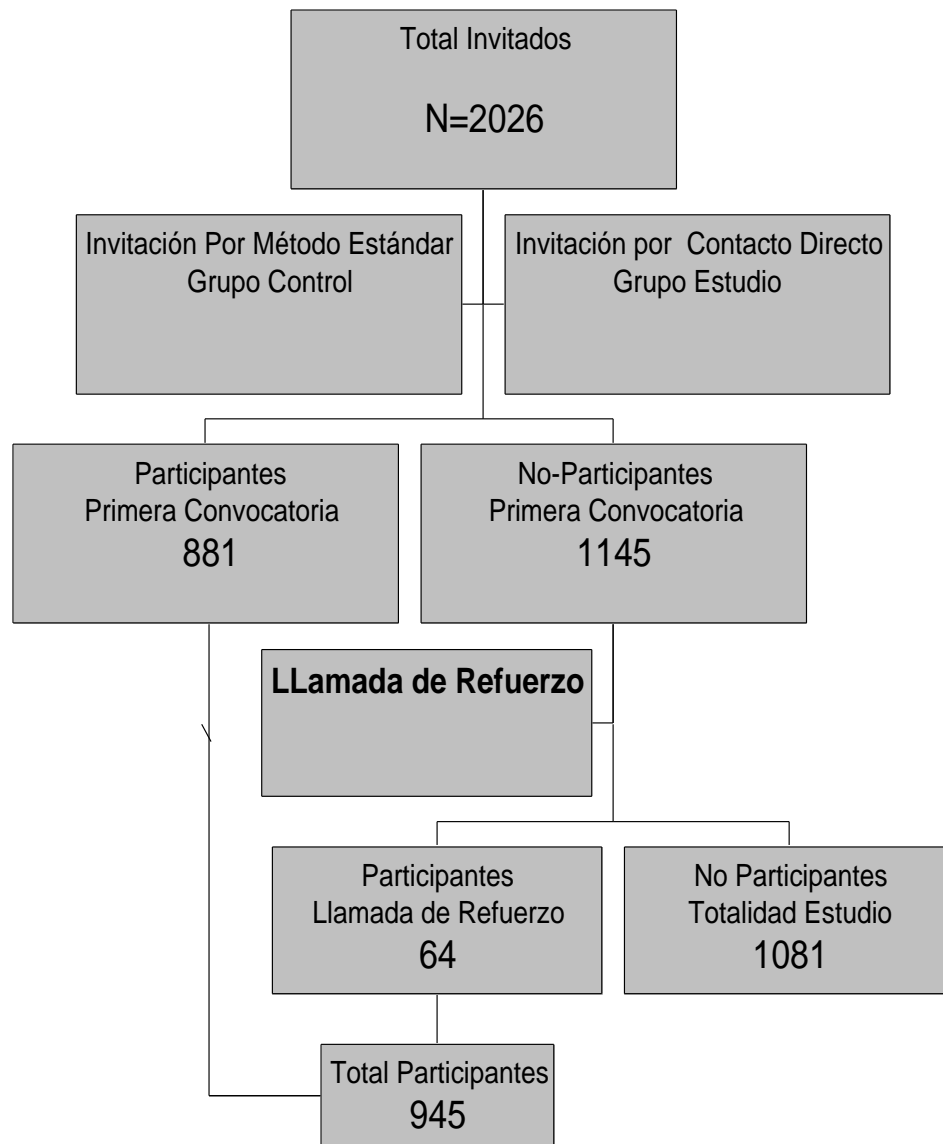
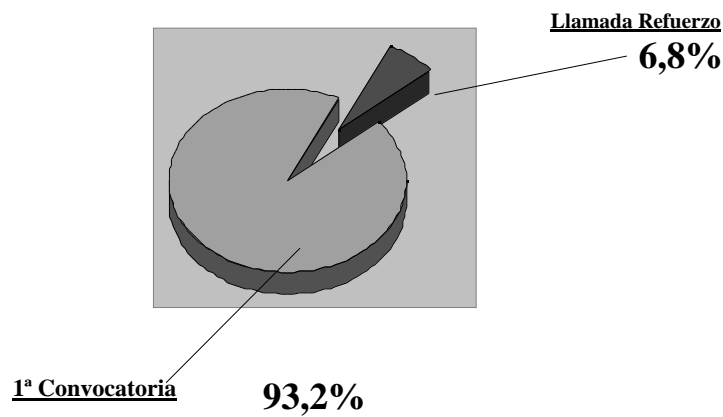
Fig.4. Efecto de la Llamada de refuerzo sobre la participación.

Fig.5. Respuesta a la Llamada de Refuerzo. Gupo Total

Dicho de otro modo, del total de participantes (945), el 93,2% (881), procedían de la primera convocatoria y sólo el 6,8% (64) eran procedentes de la llamada de refuerzo (Fig.2).

En la respuesta a la llamada de refuerzo, existió una mayor participación entre los hombres que entre las mujeres (4,2% vs.2,1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La participación total de los dos grupos (Tabla-8) en cuanto al sexo, ha evidenciado que si bien ha existido una mayor participación de los hombres (408 participantes de 837 invitados) frente a la de las mujeres (537 participantes de 1189 invitadas), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Así mismo, al estudiar la participación en función de la edad, se comprobó como tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas tanto al agrupar las edades por períodos de cinco años, como al establecer un corte a la edad de 65 años (teórica edad de jubilación), si bien participaron ligeramente más las personas mayores de 65 años (436/913), con respecto de los menores de ésta edad (508/1112).

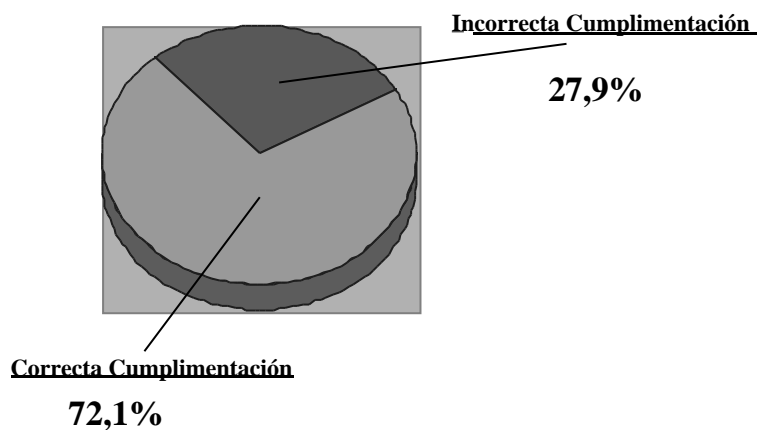
Tabla-8. Participación grupos Control+Estudio

| | Participación Grupo Total (N=2026) | |
|-----------------------------|---|------------------------|
| Sexo | | |
| Hombres | 408/837 | (48,7%) |
| Mujeres | 537/1189 | (45,2%) n.s. |
| Edad | | |
| 50-64 años | 508/1112 | (45,7%) |
| 65-70 años | 436/913 | (47,8%) n.s. |
| Agrupación Domicilio | | |
| Una persona | 473/1064 | (44,5%) |
| Dos personas | 472/962 | (49,1%) p<0.038 |

Otro parámetro que se recogió fue la participación según el número de personas invitadas por domicilio. Así, se observó que cuando la invitación se realizó a un domicilio donde concurrían dos personas invitadas, la participación fue del 49,1% (472/962), mientras que si sólo había una persona invitada en el domicilio, la participación bajó al 44,5% (473/1064), lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,038$).

Correcta recogida de las muestras. Grupo Total.

De las 945 personas participantes, en 681 casos la muestra estaba recogida en condiciones acordes a la metodología pudiéndose proceder a su lectura directa (72,1% de correcta cumplimentación), pero en el resto (264), fue precisa la dilución de la muestra según lo expresado en el apartado de pacientes y método, lo que significa un 27,9% de inadecuada cumplimentación en la recogida, obligando en éstos casos a la dilución para validar su lectura.

Fig.6. Porcentaje de correcta cumplimentación**Participación según grupo de aleatorización.**

El objetivo principal del presente estudio, fue comprobar si era posible aumentar la participación de la población general al modificar la estrategia de invitación. Es por ello que éste era el aspecto más importante en el momento de conocer los resultados.

Al valorar la participación en función del grupo de aleatorización, (Tabla-9), se observó como el grupo de participación estándar (invitación por correo), participó en un 36,5% (387 personas participaron de entre 1060 invitadas). En cambio, en el grupo estudio de contacto directo (a través de profesional no sanitario o “mensajero”), la participación ascendió al 57,8% (participaron 558 personas de 966 invitadas), diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

En un modelo ajustado para edad, sexo y agrupación de domicilio (una o dos personas por domicilio)

| p d Grupo | Total Invitaciones | Participación | | Odds ratio(95% IC) | Riesgo Relativo (95% IC) |
|-----------------------------|--------------------|---------------|-------|--------------------|--------------------------|
| | | Nº | % | | |
| Estándar | 1060 | 387 | 36,5% | | |
| Estudio | 966 | 558 | 57,7% | 2.40 (2.10-2.88) | 1.59 (1.50-1.71) |
| Sexo | | | | | |
| Hombres | 837 | 408 | 48,7% | | |
| Mujeres | 1189 | 537 | 45,2% | 1.15 (0.96-1.38) | 1.07 (0.98-1.16) |
| Edad | | | | | |
| 65-74 años | 913 | 436 | 47,8% | 1,06 (0,89-1,27) | 1,03 (0,94-1,13) |
| Agrupación Domicilio | | | | | |
| Una persona | 1064 | 473 | 44,5% | | |
| Dos personas | 962 | 472 | 49,1% | 1.25 (1.04-1.50) | 1.12 (1.02-1.23) |

Tabla-9. Participación por grupo de aleatorización. Riesgo Relativo de participación

Sin embargo, es conocido que la OR sobreestima el Riesgo Relativo (RR) cuando el fenómeno estudiado es frecuente ($>10\%$)²⁰⁶; en nuestro caso, y asumiendo una prevalencia de respuesta en el Grupo Estándar de 36,5%, el RR de obtener una respuesta positiva (participación), es 1,59 (95% IC 1,50-1,71).

Correcta recogida de la muestra por grupo de aleatorización.

Hemos visto anteriormente como en el grupo Total, hubo un porcentaje de mala recogida de las muestras del 27,9%, interesaba saber si la forma de contacto con la población diana, podía influir en el grado de cumplimentación de la prueba.

Se observó como entre los participantes del grupo estándar (grupo control), la muestra fue recogida correctamente en el 68% de los casos (263/387), e incorrectamente en el 32% restante (124/387), mientras que en el grupo de contacto directo (grupo estudio), la adecuada cumplimentación fue del 75,1%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,014$).

No se detectaron diferencias significativas en cuanto a éste aspecto en términos de grupos de edad o de sexo.

Efecto de la Llamada de Refuerzo según grupo de aleatorización.

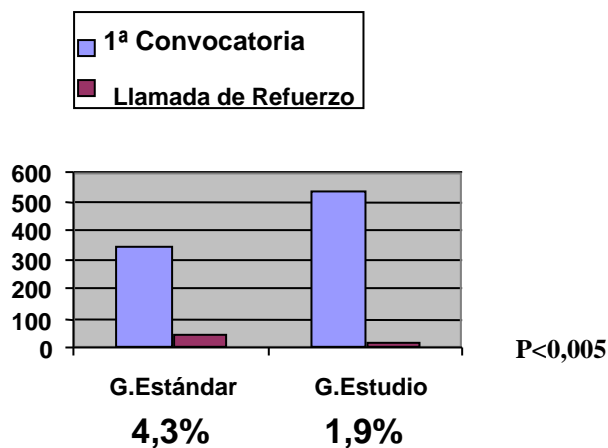
Hemos visto anteriormente que considerando a la totalidad de la población diana de ambos grupos, la participación se produjo después de la primera convocatoria (93,2%), ya fuera según un método u otro de invitación según el grupo de aleatorización a que pertenecieran. Es decir la llamada de refuerzo prevista en la metodología y que se realizó a los que no habían participado en la primera convocatoria sólo obtuvo una respuesta del 6,8%.

Interesaba conocer si éste grado de respuesta a la llamada de refuerzo era igual para ambos grupos.

En el grupo Estándar o Control, se produjeron 46 nuevas participaciones tras la llamada lo que supone un total de incremento en la participación del 4,3%. En el grupo Estudio o de Contacto Directo, se produjeron 18 nuevas participaciones por el mismo concepto, lo que supuso un incremento en la participación del 1,9%. Ésta diferencia entre grupos en cuanto al incremento de participación por efecto de la llamada, alcanzó significación estadística ($p < 0,005$). (Ver Fig.5)

Sin embargo cuando en lugar de calcular el incremento que supuso en cada grupo, se calculó el efecto que tuvo sobre los no participantes de cada uno de los dos grupos, se vió como en el grupo Control, hubo 718 personas que no respondieron a la primera convocatoria, y sobre ellos la llamada produjo 45 nuevas participaciones, lo que corresponde a una acción incrementadora del 6,3%. Si el cálculo se refiere al grupo estudio, se vió como en éste hubieron 426 personas que no participaron inicialmente y sobre ellos la llamada consiguió incrementar en 18 el número de participantes, lo que en porcentaje corresponde al 4,2%, siendo esta diferencia no significativa estadísticamente ($p = 0,143$).

Fig. 7 Efecto de la Llamada de Refuerzo por Grupo de Aleatorización



Resultados de las Prueba de Cribado.

Aunque no formó parte de los objetivos de éste estudio el valorar la prueba de cribado, creemos interesante exponer, los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la misma, especialmente los que hacen referencia al número de pruebas con resultado positivo, número de exploraciones endoscópicas efectuadas y patología detectada.

Resultados de la Prueba de Cribado. Pruebas con resultado “Positivo”.

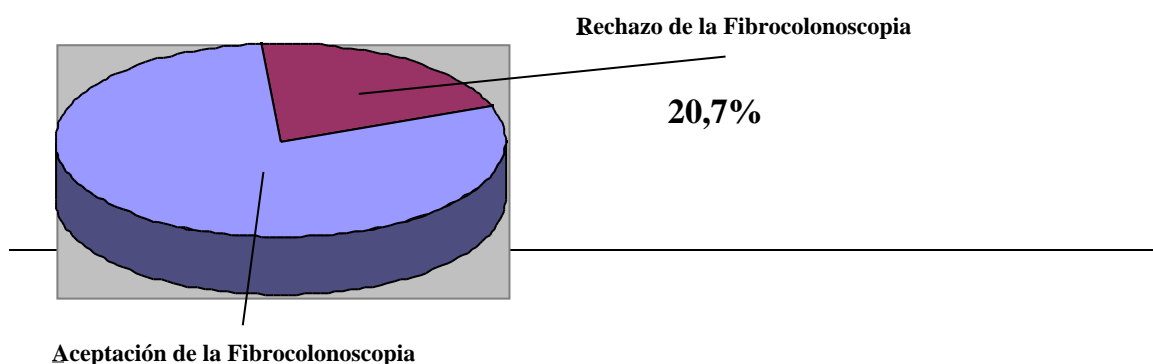
De la 945 personas que cumplimentaron la prueba de cribado (dos muestras por persona), en 111 casos la lectura de la tira reactiva fue considerada como “POSITIVA”. En 105 casos las dos muestras dieron indicios de presencia de hemoglobina (94,6%), y sólo en seis casos, fue positiva una sola de las muestras analizadas (5,4%).

Ésta positividad en 111 casos significa que la prueba de cribado dio resultado positivo en el 11,75% de los casos analizados, mientras que en el resto (89,25%), fue negativo.

Exploraciones derivadas de éstos resultados.

Las 111 personas cuyas muestras fueron positivas para la presencia de sangre en heces, fueron contactadas telefónicamente para informarles del resultado y se les citó para una primera visita en las CCEE del Hospital del Mar. A todos ellos después de una historia clínica y una exploración anorrectal, se les recomendó la práctica de una

Fig. 8. Porcentaje Aceptación/Rechazo de la Fibrocolonoscopia



endoscopia digestiva baja total con sedación. De ellas, en 13 casos expresaron su absoluta negativa a someterse bajo ningún concepto a una fibrocolonoscopia, aduyendo experiencias negativas de amigos o familiares, junto con un autoconvencimiento de su propia salud. De las 98 personas que inicialmente habían aceptado y habían acordado fecha y hora para su realización, en diez casos no se presentaron a la exploración, y cuando fueron interrogados telefónicamente, manifestaron que se habían replanteado su inicial aceptación y que habían decidido no realizar la fibrocolonoscopia, citando los

mismos argumentos anteriores para justificar su decisión.

En definitiva, de las 111 personas con muestras de heces “positiva”, 23 rechazaron la endoscopia (20,7%). A las restantes 88 personas, sí que les fue practicada,

lo que supone una aceptación de 79,3%.

Resultados de la Endoscopia Digestiva Baja Total (FCS total).

De acuerdo con la metodología propuesta, las fibrocolonoscopias (FCS), se efectuaron bajo sedación. En un solo caso (1,1%), la FCS no pudo llegar hasta el ciego. Dado que se trataba de un paciente con enfermedades intercurrentes graves, se desestimó realizar una FCS bajo anestesia general y se completó el estudio mediante una enema opaca a baja replección (equivalente al doble contraste).

Patología Detectada.

Por medio de la fibrocolonoscopia, se diagnosticaron las lesiones que se sumarizan en la tabla-10 y a las cuales se les atribuyó el origen de la positividad de la prueba de sangre oculta en heces.

Tabla.10. Patología detectada en la Fibrocolonoscopia

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Adenocarcinomas..... | 7 |
| Adenomas (*) | |
| • 0,4-1cm..... | 11 |
| • 1-2 cm..... | 16 |
| • >2cm..... | 6 |
| Hemorroides..... | 32 |
| Sin evidencia de Patología..... | 16 |

(*) Se indica el número de pacientes (33) con adenomas señalando el tamaño del pólipo mayor

Adenocarcinomas.

Se detectaron siete adenocarcinomas, tres localizados en el colon derecho y los otros cuatro en el izquierdo (sigma).

Los estadiajes post-anatomía patológica fueron en dos casos pTis N0 M0, en tres casos pT1 N0 M0, en un caso pT2 N0 M0 y en un caso pT3 N2 M1. En éstos casos y a excepción del último reseñado que corresponde a un Estadio-IV, en los otros seis, las expectativas de vida después de la cirugía se encuentran más allá del 85%. (tabla –11).

Tabla-11. Estadiaje de los Cánceres detectados.

| | |
|--------------------|-----------------------------|
| 1. pTis N0 M0..... | 100% supervivencia a 5 años |
|--------------------|-----------------------------|

| | |
|--------------------|-----------------------------|
| 2. pTis N0 M0..... | 100% supervivencia a 5 años |
| 3. pT1 N0 M0..... | 100% supervivencia a 5 años |
| 4. pT1 N0 M0..... | 100% supervivencia a 5 años |
| 5. pT1 N0 M0..... | 100% supervivencia a 5 años |
| 6. pT2 N0 M0..... | 85% supervivencia a 5 años |
| 7. pT3 N2 M1..... | 3% supervivencia a 5 años |

Los tratamientos practicados a éstos seis pacientes fueron:

A) Dos **polipectomías endoscópicas** (Tis N0 M0). Se trató de un pólipo localizado en sigma y otro en colon transversal con un carcinoma intramucoso (tallo libre de infiltración).

B) Dos **Sigmoidectomías** (T1 N0 M0 y T2 N0 M0) localizados en sigma.

C) Dos **hemicolectomías derechas** (T1 N0 M0 en ambos casos) localizados en colon ascendente y ángulo hepático.

D) Una **hemicolectomía derecha ampliada+hepatectomía derecha** (T3 N2 M1) localizado en colon transversal cerca del ángulo esplénico con tres metástasis en hígado derecho.

No hubieron complicaciones postoperatorias reseñables en ningún caso y los pacientes fueron dados de alta con los controles adecuados a su estadiaje.

Adenomas.

Se detectaron 33 personas, con pólipos colorrectales. El número de pólipos por

paciente osciló de uno a 14. Se presentaron en diversos tamaños que hemos agrupados en tres categorías según oscilaran su diámetro entre 0,4cm-1cm, 1cm-2cm. y más de 2cm. Ha efecto de atribuir al pólipo hallado la razón de la positividad de la prueba de detección de sangre oculta en heces, no se han tenido en cuenta los menores de 0,4cm., ya que parece muy dudoso que un pólipo menor a éste tamaño pueda ser responsable de dicha positividad.

En éste grupo de 33 personas con pólipos, se detectaron un total de 90 pólipos cuyas localizaciones se expresen en la tabla-12. Se excluyeron los pólipos detectados en las siete personas en que les fue diagnosticado un adenocarcinoma.

De las 33 personas en que se diagnosticaron pólipos mayores de 0,4cm de diámetro (Con exclusión de los casos en que se detectaron los adenocarcinomas), se comprobó que 31 de ellos tenían pólipos en el colon izquierdo (93,9%), y que sólo dos pacientes tenían pólipos mayores de 0,4cm. en el colon derecho sin tener alguno en el izquierdo (6,1%). En cinco más, los pacientes tenían pólipos en el colon derecho y en el izquierdo (Tabla-13).

Tabla-12. Localización de los adenomas

| Localización | Número de Pólipos |
|---------------------|--------------------------|
| Ciego | 3 |
| Colon Ascendente | 8 |
| Ángulo Hepático | 4 |
| Colon Transverso | 11 |
| Ángulo Esplénico | 4 |

| | |
|-------------------|-----------|
| Colon Descendente | 9 |
| Colon Sigmoide | 37 |
| Recto | 14 |
| TOTAL | 90 |

Observemos que de los 33 paciente con pólipos (excluidos los que además se les detectó un CCR), 31 (93,9%), presentaban pólipos en el colon izquierdo (a partir del ángulo esplénico), y sólo en dos casos (6,1%) se detectaron pólipos únicamente en el colon derecho. En cinco casos se detectaron pólipos a ambos en colon derecho e izquierdo (15,1%). En 26 pacientes (78,8%), se detectaron pólipos únicamente en el colon izquierdo.

Tabla 13. Localización de los adenomas en cada paciente.

| Paciente | TOTAL Pólipos | Colon Derecho | Colon Izquierdo |
|----------|---------------|---------------|-----------------|
| 1 | 1 | - | 1 |
| 2 | 2 | - | 2 |
| 3 | 1 | - | 1 |
| 4 | 8 | - | 8 |
| 5 | 1 | - | 1 |
| 6 | 1 | - | 1 |

| | | | |
|----|----|---|---|
| 7 | 2 | - | 2 |
| 8 | 3 | 2 | 1 |
| 9 | 2 | 1 | 1 |
| 10 | 1 | - | 1 |
| 11 | 5 | - | 5 |
| 12 | 1 | - | 1 |
| 13 | 2 | - | 2 |
| 14 | 2 | - | 2 |
| 15 | 3 | - | 3 |
| 16 | 4 | - | 4 |
| 17 | 3 | - | 3 |
| 18 | 2 | - | 2 |
| 19 | 1 | - | 1 |
| 20 | 14 | 6 | 8 |
| 21 | 6 | 2 | 4 |
| 22 | 1 | 1 | |
| 23 | 1 | - | 1 |
| 24 | 3 | - | 3 |
| 25 | 2 | - | 2 |
| 26 | 2 | - | 2 |
| 27 | 2 | - | 2 |
| 28 | 1 | 1 | |
| 29 | 3 | - | 3 |

| | | | |
|-----------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| 30 | 2 | - | 2 |
| 31 | 2 | - | 2 |
| 32 | 3 | - | 3 |
| 33 | 3 | 2 | 1 |
| Paciente | TOTAL Pólipos | Colon Derecho | Colon Izquierdo |

Total pacientes con pólipos.....33

Pacientes con pólipos en Colon Izquierdo.....31

Pacientes con pólipos en Colon Derecho.....7

Pacientes con pólipos en Colon Derecho e Izquierdo.....5

Pacientes con localización única en Colon Izquierdo.....26

Pacientes con localización única en Colon Derecho..... 2

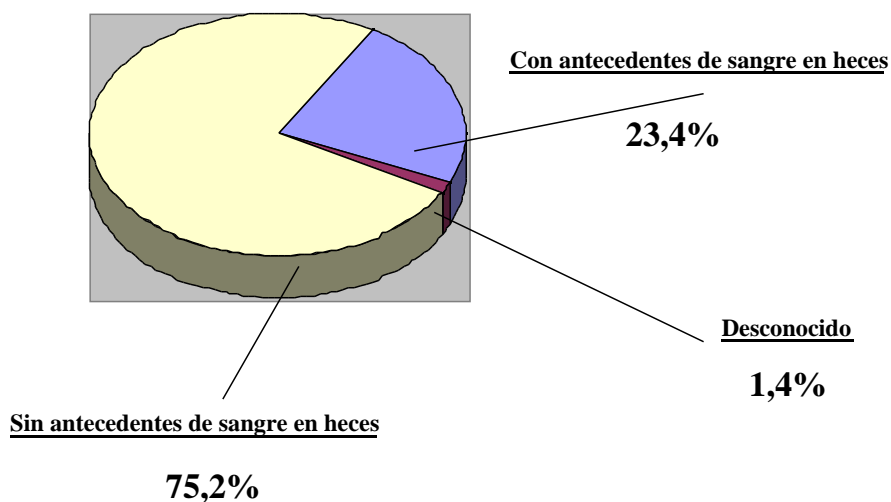
Datos de la encuesta autoadministrada.

De los 945 personas que cumplimentaron la prueba de cribado hubo un solo caso en que no respondió la encuesta (Anexo-E), por lo que los datos se refieren a las 944 encuestas consideradas válidas.

1) Existencia de antecedentes de sangrado en heces.

De las 944 personas que responden la encuesta, 13 no responden ésta cuestión (antecedente desconocido), 221 responden afirmativamente (antecedentes de sangrado), y 710 lo hacen negativamente (sin antecedentes de sangrado). Es decir un 23,4% de las encuestas responden tener antecedentes de pérdidas hemáticas visibles con las heces mientras que un 75,2% afirman lo contrario. Un 1,4% no respondieron a ésta pregunta.(Fig.9).

Fig. 9 Frecuencia sangre en heces. Resultados Encuesta.

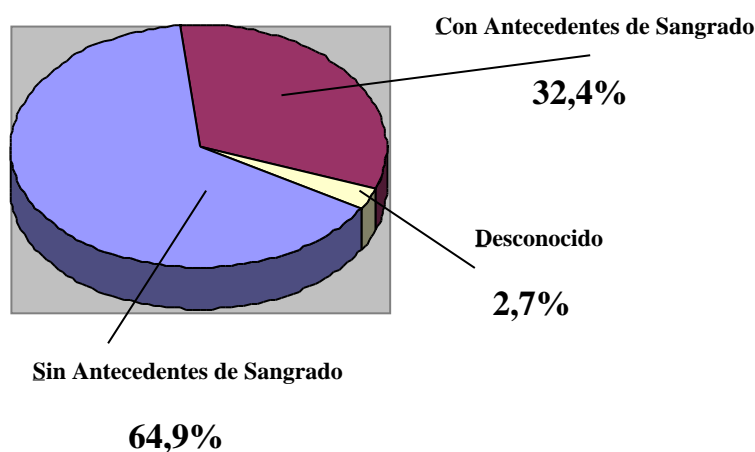


En ésta encuesta, no se preguntó sobre la duración ni frecuencia de la sintomatología por lo que solo está reflejada la existencia o no de el antecedente de pérdidas hemáticas visibles con las heces.

Si observamos la frecuencia de positividad de la prueba de cribado (presencia de sangre oculta en heces), en el subgrupo de personas que habían manifestado antecedentes

de sangrado, vemos que de las 944 encuestas valorables, en el subgrupo de pruebas positivas (n=111), en 36 casos, sí había antecedentes de sangrado, no los había en 72, y en tres casos no habían respondido éste punto de la encuesta. Ello determina que en el subgrupo de pruebas positivas, el 32,4% de las personas sí tenían antecedentes de sangrado, el 64,9% no los tenían, y el 2,7% no habían respondido (Fig.10)

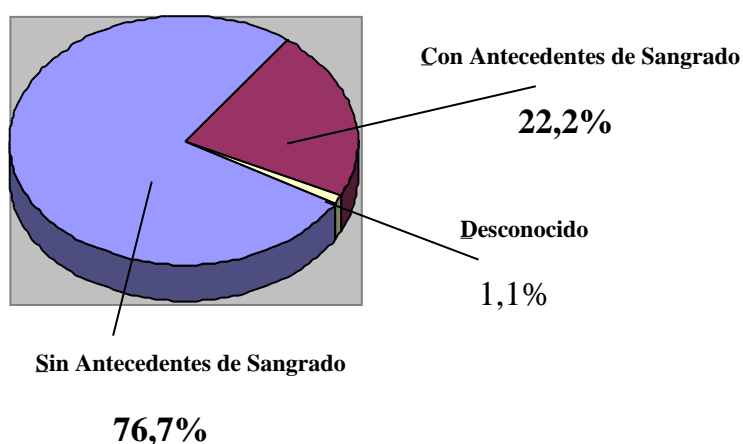
Fig.10. Frecuencia del Antecedente de Sangrado entre las personas con prueba Positiva



Cuando se procedió a hacer la misma observación (frecuencia del antecedente de sangrado), en el subgrupo de participantes, cuya prueba de sangre oculta resultó negativa, resultó que de las 832 personas con prueba negativa, 185 sí tenían antecedentes de sangrado (22,2%), mientras que 638 no los tenían (76,7%). En 10 casos (1,1%), no respondieron a ésta pregunta (Fig.10).

Se estudió también la incidencia del antecedente de sangrado por grupo de edad, observándose que en el subgrupo de personas de 50-64 años, hubo un 26,9% de antecedentes de sangrado (137/509), mientras que en el subgrupo de personas con edades entre 65-70 años, los antecedentes de sangrado se referenciaron en un 19,3% (84/344).

Fig.11. Incidencia del Antecedente de Sangrado en el grupo de personas con prueba Negativa



2) Antecedentes de patología anorrectal benigna (Hemorroides, Fístula y Fisura).

La pregunta se hizo exponiendo los síntomas para facilitar al máximo la respuesta. De todas formas fuimos conscientes de la confusión que la población general tiene sobre éstas patologías ya que a menudo las confunde entre ellas.

De las 944 encuestas válidas, 420 respondieron afirmativamente sobre si tenían antecedentes hemorroidales, lo que representa un 44,5%. Un 11,3% manifestaron tener antecedentes de fisura anal (107/944). Con respecto a la fístula perianal, hubo un 3,5% de

respuestas afirmativas.

Se agrupó las tres patologías y resultó que de las 944 personas, 462 tenían antecedentes de patología anorrectal benigna lo que representa un 48,9%.

Se determinó la presencia de ésta patología según el resultado de la prueba de cribado y resultó que en el grupo de personas con la prueba positiva (n=111), el 59,5% tenían antecedentes de enfermedad anorrectal benigna (66/111). En el grupo de personas cuya prueba de cribado había dado resultado negativo, hubo un 47,6% de personas con éstos mismos antecedentes (396/832). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,019).

3) Antecedentes de intervención quirúrgica colorrectal.

De las 944 encuestas, 15 no respondieron a éste apartado. De las restantes, en 59 casos (6,3%), manifiestan haber sufrido alguna intervención de éste tipo, aunque en muchos casos ignoran de que tipo de intervención o de qué patología se trataba.

4) Antecedentes familiares de cancer colorrectal.

En 87 casos contestaron afirmativamente a ésta pregunta lo que representa que un 9,2% de los encuestados han tenido o tienen algún familiar próximo (primer o segundo grado) con antecedentes de CCR.

5) Antecedentes familiares con otras neoplasias.

En éste caso fueron 297 personas (31,5% que referenciaron al menos un familiar en primer o segundo grado con antecedentes de algún tipo de neoplasia aparte del CCR.

Resultados de la encuesta telefónica sobre causas de no participación.

De acuerdo con la metodología propuesta, en el grupo de personas no-participantes en el estudio, se efectuó una encuesta telefónica para conocer la causa que les había inducido a no participar. Se efectuaron las llamadas a las 1081 personas de ambos grupos de aleatorización que no habían participado ni en primera convocatoria ni tras la llamada de refuerzo.

Las respuestas fueron abiertas y el encuestador orientó su clasificación definitiva en uno de los siguientes apartados.

1)Imposibilidad de Contactar con el invitado.

Fue la causa más numerosa a la que se atribuyó la no-participación. Se detectó en un 44% de los casos. Ello fue así a pesar de repetir la llamada en dos ocasiones en distintas franjas horarias de previsible estancia en el domicilio. En el grupo estándar o control, el porcentaje fue del 49,6%, mientras que en el grupo estudio fue del 34,8%.

2)No me interesa conocer más datos sobre mi salud.

Las respuestas englobables en éste apartado fueron un 33,4% del total. Ésta fue la respuesta más frecuente de los encuestados (aparte de la no localización). En ésta respuesta debe entenderse implícita la existencia de un componente de “miedo” a un resultado positivo y también de querer evitarse las molestias propias del estudio.

Estudiadas las diferencias por grupo de aleatorización se observó como en en el grupo estándar (control), el porcentaje de ésta respuesta fue del 29,1%, por el 40,4% del grupo estudio.

3)Imposibilidad de realizar la prueba por parte del invitado.

En éste apartado se agruparon las respuestas de personas que habían manifestado dicha imposibilidad por diversas causas como enfermedad grave o limitante, (2,4%), problemas personales que no deseaban justificar (1,6%), ausencia temporal por viaje (0,6%), No entendieron las características del estudio y/o las instrucciones (0,2%), y otras respuestas cuyo sentido general permitía englobarlas en éste apartado.

El porcentaje total hallado fue del 21,6%, con un 20,4% del grupo control

y un 23,5% del grupo estudio.

4) Conocimiento previo de la existencia de la sintomatología y control médico adecuado ya en curso.

Sólo un 1,1% manifestó que no se hacían la prueba por qué estaban ya bajo control médico en ésta patología.

Tabla-14. Causas de no-participación. Resultados de la encuesta telefónica.

| Respuestas Afirmativas | GrupoControl (n=673) | | GrupoEstudio (n=408) | | Grupo Total (1081) | |
|-------------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Imposibilidad deContactar | 334 | 49,6% | 142 | 34,8% | 476 | 44,0% |
| No me interesa | 196 | 29,1% | 165 | 40,4% | 361 | 33,4% |
| Imposibilidad de realizar la prueba | 137 | 20,4% | 96 | 23,5% | 233 | 21,6% |
| Ya se controla | 6 | 0,9% | 5 | 1,2% | 11 | 1,0% |

La distribución de porcentajes de las causas de “no-participación”, entre el grupo Control o Estándar y el grupo Estudio, fue estadísticamente diferente ($p < 0,001$). Mientras que en el grupo Control la causa principal fue la imposibilidad de contactar con la persona invitada, en el grupo Estudio, lo fue la suma de las persona que manifestaron falta de interés en participar o manifestaron la imposibilidad de hacerlo.

DISCUSIÓN

Características de los grupos a la entrada en el estudio.

Si bien las diferencia de exclusiones por cambio de domicilio entre los dos grupos (36 en el grupo estudio por 17 en el grupo control), puede ser debida al hecho que fuera más fácil de identificar los cambios en el grupo estudio (visita efectuada por el mensajero), los pocos casos de diferencia y el alto nivel de significación de los resultados, hace que ésta diferencia sea irrelevante. Así, si se efectua un reanálisis considerando que el porcentaje de exclusiones en el grupo control, hubiera sido el mismo que el del grupo estudio, llegamos justo a las mismas conclusiones. El porcentaje de participación global en el grupo control sólo aumenta un 0,7%, se mantiene más de un 20% de diferencia de participación entre ambos grupos con un nivel de significación igualmente muy alto (el valor de la χ^2 , con un grado de libertad, sólo pasa de 91,74 a 83,72).

Participación sobre el Grupo Total (Grupo Estándar o Control +Grupo Estudio).

Hemos ofrecido los resultados de participación obtenidos en el denominado grupo total (Grupo Control+Grupo Estudio), por qué nos ha sido necesario para valorar determinados aspectos del trabajo, pero no pensamos que sea útil ir más allá en la discusión sobre éste aspecto ya que en realidad, se trata de la suma de las participaciones obtenidas con dos métodos distintos (estándar y contacto directo), que además como hemos visto en los resultados, poseen una diferente capacidad de invitación.

Sí que es interesante comprobar como no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuánto a la participación ni entre sexos ni por edades (tabla-5). Ya vimos en la introducción que si bien en algunos estudios, la participación era más alta en la mujeres y personas de mayor edad^{161,182,183}, en otros ésta diferencia no se constataba¹⁴⁰. En nuestro estudio, hemos realizado el corte de edad a nivel de los 65 años

(teórica edad de jubilación), pero debemos mencionar que se ensayaron otros intervalos y en ninguno se pudo encontrar diferencias significativas.

Cabe destacar que se detectó una mayor participación entre las personas que compartían domicilio con otra persona invitada. Esta mayor participación ha sido también observada en algún otro estudio^{184,185}. Pensamos que se establece un efecto positivo de sinergia debido al compromiso entre las personas invitadas, que hace que si una de las dos personas expresa su intención de participar, es más fácil que logre convencer al otro individuo de las ventajas de aceptar la invitación.

Participación. Resultados del Grupo Estándar o Control.

Al diseñar éste estudio, nuestro objetivo fundamental era observar si en un programa de detección precoz del CCR basado en la realización de una prueba de sangre oculta en heces, en nuestro medio, la participación sería significativamente más alta utilizando un método de contacto directo, en comparación con la metodología estándar que se viene utilizando en países como Inglaterra, norte de Europa o EEUU. Pero nos encontramos que en España, no existen antecedentes sobre un programa de éste tipo sobre la población general¹⁹⁸⁻²⁰⁰, ya que como hemos visto, en los trabajos de LLEDÓS-MATOSÉS¹⁹⁸, CORTÉS UGALDE¹⁹⁹, y TÁRRAGA²⁰⁰ y colaboradores, se utilizaron unas estrategias de invitación distintas a la que se ha utilizado de forma estándar en todos los cribados poblacionales, y que si bien obtuvieron porcentajes de participación altos, no nos pueden servir de referencia ya que por su coste económico y logístico son prácticamente inviables para ser aplicados a grandes estudios poblacionales.

Esto implica que los resultados obtenidos en el grupo control, no solamente nos han sido indispensables para comprobar las diferencias entre grupos de aleatorización, sino que en sí mismos nos permiten conocer cuál es la participación de nuestra población general en un programa de detección precoz del CCR basado en la detección de sangre oculta en heces, si se emplea la estrategia habitual de invitación a través del correo.

La participación que se obtuvo, en éste grupo (36,5%), corresponde a la suma de las participaciones después de la primera convocatoria (32,3%) más las nuevas participaciones que se produjeron después de la llamada telefónica de refuerzo (4,2%).

Esta cifra de participación queda situada claramente por debajo de las que se obtienen en países como Inglaterra, Suecia, Dinamarca o EEUU dónde las cifras de participación inicial en sus respectivos estudios oscilan entre el 53% y el 85%^{132,140-143}. Pensamos que existe una diferente sensibilización de la población frente al problema del CCR, así como una mayor tradición en la medicina preventiva en general y en las campañas de prevención frente al CCR en particular. La mayor prevalencia del CCR en aquellos países y el hecho de que hace más de veinticinco años que se iniciaron allí los primeros programas de detección precoz, son sin duda un factor que ayuda a explicar ésta diferencia de participación.

Pensamos que existe en nuestro país un escaso conocimiento de la posibilidad de diagnóstico precoz del CCR. Así como desde hace décadas se ha asumido la necesidad del cribado del cáncer de cérvix uterino (Papanicolau), y más recientemente del cáncer de mama (mamografía), en cambio no ha existido ninguna acción institucional tendente a la prevención tanto primaria como secundaria de la neoplasia colorrectal.

Se puede argumentar que no ha sido hasta 1993, cuando MANDEL y cols¹³², demostraron la verdadera utilidad del cribado poblacional basado en la detección de la sangre oculta en heces. Pero esto quizás no sea razón suficiente para justificarlo ya que otras neoplasias como la de próstata, han visto aumentar exponencialmente el número de pruebas de detección precoz (determinación de niveles plasmáticos de PSA), aún y cuando no existe un consenso claro sobre la verdadera utilidad del diagnóstico precoz de la neoplásia prostática.

Es por ello que pensamos que una de las acciones a desarrollar sería el aumento del grado de información/sensibilización de nuestra población general a fin de hacer posible porcentajes de participación en los cribados del CCR como los citados para otros

países, ya que en definitiva es el grado de participación en éstos programas lo que los hace útiles y justificables.

Si el porcentaje de participación que nosotros hemos encontrado, lo comparamos con otros países más próximos, como Francia, vemos como en los programas de prevención llevados a cabo en Borgoña^{157,160} y Calvados¹⁶¹, la participación inicial se situó entre el 51% y el 54%. Sin embargo debemos tener en cuenta que antes de realizarse la invitación, se llevaron a cabo unas exhaustivas campañas de información previa que incluyó prensa, radio y televisión local. Es lógico suponer que al elevar el nivel de conocimiento y sensibilización, se obtuvieron unos resultados mejores de los que se habrían obtenido sin ésta intervención de la publicidad.

Pensamos que ésta cifra de participación que se obtuvo en el grupo estándar (36,5%), es una buena base de partida pero que es necesario buscar estrategias de intervención en la participación para conseguir participaciones que superen el 50%¹⁷⁶ que parece ser es la cifra a partir de la cuál éstos programas de detección precoz consiguen desarrollar su efectividad.

Participación. Resultados del Grupo Contacto Directo o Estudio.

Los resultados de la participación en éste grupo, demostraron que es posible aumentar significativamente la aceptación y cumplimiento de la prueba de cribado, si en lugar de la estrategia estándar de invitación, se recurre a un procedimiento de contacto directo basado en la actuación de un profesional no sanitario.

En realidad ya era conocido y demostrado en la bibliografía, que en general la mayoría de estrategias de contacto directo, consiguen aumentos de participación en programas de prevención o de diagnóstico precoz¹⁶³⁻¹⁷⁰, sin embargo siempre para éste contacto con la población diana se ha recurrido a un profesional sanitario, y además en algún estudio¹⁶⁷, se había evidenciado que la participación estaba en relación con la titulación del profesional sanitario, de tal manera que la participación era

significativamente mayor cuando la invitación la realizaba un médico con relación a cuando la efectuaba una enfermera.

Es evidente que una vez demostrada la efectividad del cribado poblacional para el CCR, una de las más importantes razones que impiden su generalización a toda la población de riesgo promedio, es el coste económico y organizativo que su implantación supone. Además, para que sea efectivo, la participación tiene que ser alta (superior al 50%), y la relación *costos/beneficios*, favorable. En otras palabras debe aumentarse la participación, pero no a cualquier precio.

Precisamente por lo dicho, la utilización de un procedimiento de contacto directo que permita aunar las ventajas propias de éste método, con un menor coste económico, puede ayudar a la rentabilidad de los programas de prevención/detección precoz del CCR.

Es por ésta razón por lo que creemos es relevante el hecho de que en el presente estudio, el contacto directo se estableció a través de un profesional no-sanitario, laboralmente definido como “mensajero”, que precisó de una simple información general de los objetivos y circuitos del estudio, para poder desarrollar su labor.

Esto determina unos costes sin duda menores que otras estrategias más complejas y que precisan de entrevistas personales o charlas a cargo de profesionales titulados en medicina o enfermería.

No estaba en nuestros objetivos hacer un estudio económico de costes, y así lo decidimos por que pensamos que la población diana escogida no se adaptaba en éste aspecto concreto por presentar unas características de dispersión de los domicilios, que no permitiría la generalización de los resultados, ya que en el caso de un cribado poblacional que se efectuara a toda la población de un distrito de la ciudad, la concentración de personas a invitar, permitiría un mayor rendimiento del contacto domiciliario, que en nuestro caso en que las personas que componían la población diana,

residían de forma dispersa.

De todas formas, pensamos que es importante haber puesto de manifiesto que mediante la estrategia de invitación utilizada en el grupo estudio, ha sido posible conseguir un incremento de la participación estadísticamente muy significativo, consiguiendo pasar del 36,5% al 57,8% y así obtener una participación superior al 50% antes mencionado. Además pensamos que se trata de una metodología fácilmente reproducible y cuyos resultados son fácilmente extrapolables a cualquier ámbito poblacional de nuestro entorno.

Estos porcentajes de participación, fueron calculados mediante la suma de la participación inicial en primera convocatoria más la que se obtuvo en segunda convocatoria después de efectuada la llamada de refuerzo. Ello se hizo así debido a que en todos los estudios consultados, la llamada de refuerzo forma parte de toda estrategia de invitación. Sin embargo, si sólo se hubiera tenido en cuenta la invitación debida a la primera convocatoria (propia de la debida a la distinta forma de contacto entre grupos de aleatorización), veríamos como en el grupo estándar o control, la participación inicial fue del 32,3% mientras que en el grupo estudio fue del 55,8%, lo que supondría aún un mayor poder de aumento de la participación.

Según los resultados obtenidos, el hecho de estar enrolado en el grupo estudio, ha supuesto para las personas invitadas un RR de 1,59, es decir una probabilidad 1,59 veces mayor de participar en el cribado, respecto al grupo control.

En la bibliografía consultada¹⁶³⁻¹⁷⁰, hemos visto que es difícil encontrar un método de intervención sobre la participación que determine un incremento tan importante de la misma, teniendo además en cuenta la facilidad metodológica de dicha intervención.

Acción de la Llamada de Refuerzo. Comentarios.

Ya hemos mencionado que en todos los programas de cribado para el CCR, se incluye la realización de una llamada recordatoria de refuerzo. Sin embargo deberá tenerse en cuenta que el efecto de ésta llamada, ha tenido en la mayoría de estudios consultados un rendimiento que ha estado alrededor del 5%^{132,140,141,143}, lo que debe de tenerse en cuenta en el momento de valorar su efectividad, especialmente si tenemos en cuenta el costo económico que ello implica, especialmente si estamos hablando de su aplicación en programas de decenas de miles de personas invitadas.

En el presente estudio, la llamada de refuerzo, representó un incremento de la participación global en ambos grupos (grupo estándar o control+grupo estudio) del 6,8%, aunque se comprobó que dicho incremento, no fue el mismo en ambos grupos, sino que en el grupo estándar o control, hubo una respuesta del 4,2%, mientras que en el grupo estudio, la llamada telefónica significó un aumento de la participación del 1,9%, diferencia que fue estadísticamente significativa.

Pensamos que esta mayor acción de la llamada en el grupo estándar o control, es a consecuencia precisamente de la alta capacidad de aceptación que supone la intervención del contacto directo, es decir en el grupo estudio, dónde se obtuvo una mayor participación inicial, sólo las personas que ya habían tomado la firme decisión de no participar, no lo hicieron inicialmente, por lo que en éste grupo el número de personas que realmente habían “olvidado” participar era escaso. En cambio en el grupo estándar o control, dónde la invitación estándar por correo tuvo una menor capacidad de provocar la aceptación, el número de persona indecisas o que habían “olvidado” la invitación fue mayor y de aquí la mayor respuesta a la llamada telefónica.

Una pregunta que nos planteamos es si ésta mayor capacidad de invitación que ha demostrado el contacto directo, y por tanto el relativamente bajo rendimiento de la llamada de refuerzo, permitiría en el futuro poder prescindir de la misma y por tanto abaratar los costos de éste tipo de programas. La respuesta es difícil porque implicaría

valorar la importancia de prescindir de cerca del 2% de participantes, sin embargo pensamos que debe ser algo a tener en cuenta.

Correcta recogida de las muestras (Cumplimentación). Comentarios.

Cuándo se escogió un método inmunológico para la detección de la sangre oculta, nos encontramos con que éstos métodos son cuantitativos, es decir que el “test” está determinado para que resulte positivo por encima de una concentración límite de 0,5mgr. de hemoglobina por gramo de heces, ello implica que la concentración límite en el medio de transporte es de 0,1 µgr/ml.

Esto, implica que si a pesar de las instrucciones de recogida, la persona participante introduce una cantidad excesiva de heces en el receptáculo, la lectura de la prueba puede dar un resultado falsamente positivo.

Una opción para evitar ésta posibilidad hubiera sido que los participantes hubieran remitido las heces y la toma se hubiera hecho en el laboratorio. Sin embargo, en éste caso nos hubieramos encontrado que si se retrasase por cualquier motivo la entrega de las muestras, éstas podrían haberse alterado lo cuál hubiera implicado la presencia de resultados falsamente negativos. Es por ello que se decidió la metodología llevada a cabo y anteriormente expuesta, ya que a parte de ser más aceptable un falso positivo que un falso negativo (las distintas consecuencias son evidentes), la lectura de las muestras fue siempre posible aún en estos casos de excesiva concentración siempre que se procediera como así fue a la dilución de las muestras que lo requiriesen.

La realidad fue que globalmente (en el conjunto de ambos grupos), nos encontramos con un porcentaje de mala recogida (27,9%), que superó nuestras previsiones a pesar de la mención expresa que se hacía en la hoja de instrucciones que se entregó a los invitados al estudio (anexo-C ó D). Sin embargo pudimos comprobar cómo al estudiar las diferencia en éste concepto por grupo de aleatorización, nos encontramos con una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mejor recogida en el

grupo estudio en comparación con el grupo estándar o control. Ello implicaría que el contacto directo no sólo supone una mayor capacidad de aceptación de la prueba, sino también una mejor comprensión de las instrucciones de realización de la prueba de cribado, lo que supondría un beneficio añadido al citado método.

A pesar de ello, somos conscientes que éste punto aunque no ha supuesto ningún obstáculo para los objetivos de éste estudio, sí que debería tenerse en cuenta e intentar subsanarlo de cara a un programa de cribado con un número mayor de participantes.

Comentarios sobre los resultados de la Prueba de Cribado.

El porcentaje de positividad obtenido en nuestro estudio (11,75%), si bien se encuentra dentro de los límites habituales de los cribados con un método inmunológico^{169,204,205}, lo consideramos alto especialmente si tenemos en cuenta que en 32 casos (36,4%), la patología detectada a la que se atribuyó la positividad de la prueba fue de tipo hemorroidal. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la detección de sangre oculta en heces, no es un “test” específico para la neoplasia colorrectal, sino que es un método indirecto que lo único que nos pone de manifiesto es la presencia de sangre, y tal y como vimos en los resultados de la encuesta, un 23,4% de la población estudiada, reconocía la presencia ocasional de sangre en sus heces, y un 48,9%, afirmaba tener antecedentes de patología benigna anorrectal, en su mayoría hemorroides. Ello supone que casi la mitad de la población estudiada es susceptible de positivizar una prueba de sangre oculta en heces, sólo por el padecimiento de ésta patología aún en ausencia de ningún tipo de neoplasia colorrectal.

Evidentemente una limitación del cribado basado en la detección de sangre oculta en heces, es precisamente la falta de especificidad. Pero mientras esperamos que otros métodos específicos estén disponibles (¿genéticos?), no debemos de olvidar que los actuales “tests” de sangre oculta han demostrado su efectividad en disminuir la mortalidad debida al CCR.

Adenocarcinomas Detectados.

Los casos de CCR fueron detectados en un estadiaje mucho más precoz de lo que suele detectarse en fase clínica⁵⁶. A pesar de que el presente estudio no tiene el poder estadístico preciso, si que indica la tendencia que deben poseer los programas de diagnóstico precoz, es decir diagnosticar cánceres en estadíos iniciales y en consecuencia ofrecer a la población unas posibilidades de curación de la enfermedad por encima de lo esperable cuándo ya ha aparecido la sintomatología.

La detección de siete casos de adenocarcinomas en los 945 pacientes que participaron representa un índice de detección alto (0,74% ó 7,4 casos por mil), si tenemos en cuenta que la prevalencia en el grupo de edad estudiado debería situarse entre 2-3 casos por mil²⁰¹.

Adenomas Detectados.

La detección de 33 personas con pólipos benignos mayores de 0,4cm entre las 945 personas participantes, significa que como mínimo el 3,5% de la población estudiada presenta ésta patología (35 casos por mil). Éste porcentaje puede ser superior puesto que cabe suponer que ha habido falsos negativos en nuestro estudio y que por tanto de haberse realizado un FCS a todos los participantes el porcentaje habría sido más alto.

Del total de pacientes a los que se les detectaron y extirparon endoscópicamente pólipos (33), sólo en dos pacientes la localización fue en colon derecho en ausencia de pólipos en colon izquierdo

Éste hecho refuerza la teoría en que se basan los programas de cribado del CCR en los cuales, en los casos en que la prueba de sangre oculta en heces resulta positiva, se realiza una rectosigmoidoscopia y sólo en el caso de detectarse algún pólipo en el colon izquierdo se completa la fibrocolonoscopia total¹⁵⁸. Ello se basa en la evidencia del bajo porcentaje de casos de pólipos colónicos únicamente localizados en el colon

derecho^{131,142}. Sin embargo, sobre éste aspecto debemos mencionar que en los tres casos en que se detectó un CCR situado en colon derecho, en ninguno de ellos la FCS informó de pólipos en el colon izquierdo. Ello pone de manifiesto que si en éstos casos concretos, si se hubiera obviado la endoscopia digestiva baja total y se hubiera limitado la exploración a una rectosigmoidoscopia, éstos tres cánceres probablemente hubieran pasado desapercibidos.

Valoración de la Endoscopia Digestiva Baja Total.

De las 88 FCS que se practicaron hemos visto como sólo en uno (1,1%), no se pudo realizar la prueba hasta la válvula ileocecal. Y ello fue así porque la mala tolerancia de éste paciente hubiera precisado de la práctica de una anestesia general que se contraindicó por las enfermedades intercurrentes del paciente, por lo que se completó el estudio con una enema opaca a baja replección según estaba previsto en el capítulo de metodología.

Pensamos que éste punto de asegurar la endoscopia completa es de vital importancia para obtener los resultados que se persiguen en un programa de cribado de la neoplasia colorrectal. Es sabido que la fiabilidad de la FCS es muy dependiente del especialista que realiza la exploración, ya que en la práctica clínica habitual, viene siendo frecuente un bajo índice de “totalidad” de las exploraciones endoscópicas bajas realizadas fuera del ámbito de los hospitales generales.

Parece evidente que de nada serviría poner en marcha programas de detección precoz, sino está asegurada la correcta realización de las FCSs, que se generen a raíz del cribado. No sólo es necesario que la exploración sea “total”, sino que es indispensable asociarle una correcta sedación para mejorar el confort del paciente, una minuciosa exploración que disminuya las posibilidades de pasar por alto pequeñas lesiones, que sea posible la polipectomía endoscópica en todos los casos indicados con una recuperación de los pólipos extraídos, que se indiquen las segundas exploraciones que sean precisas bajo anestesia general, y en definitiva asegurar que todos los pacientes con un resultado

de positividad en la prueba de cribado van a ser sometidos a una exploración no exenta de complicaciones bajo los mínimos criterios de calidad.

Además de lo expresado en el párrafo anterior, debemos tener en cuenta que en el momento de poner en marcha un programa de éstas características, debe estar asegurada no solamente la calidad, si no también la rapidez. Se debe tener en cuenta la sensación de angustia o ansiedad que creamos a las personas a las que se les notifica que la prueba de cribado ha sido positiva, y por tanto no deberían producirse demoras en las exploraciones que pueden negar o confirmar la existencia de patología.

En nuestro caso, en el presente estudio ello ha sido posible gracias a la profesionalidad e interés de todos los miembros de la Unidad de Endoscopia Digestiva de nuestro hospital, pero en el caso de un cribado que abarcara un ámbito poblacional importante, ello podría acarrear problemas logísticos; tengamos en cuenta que si partimos de un porcentaje de positividad alrededor de 10%, y de una participación del 50%, y se cribara un área de 100.000 habitantes, podrían generarse cinco mil FCSs que deberían realizarse con un mínimo de demora. Si tenemos en cuenta que por ejemplo en el Hospital del Mar, se realizan al año un total aproximado de dos mil FCSs, comprenderemos lo que representaría sobreañadir una carga asistencial de éstas proporciones.

Comentarios sobre los resultados de la encuesta autoadministrada.

De los resultados de la encuesta, pensamos que lo más interesante, ha sido constatar que casi una cuarta parte de la población participante en el estudio (23,4%), reconoce tener antecedentes de sangrado con las deposiciones, junto con el hecho de reconocer una alta incidencia de patología hemorroidal (44,5%) y antecedentes de fisura (11,3%). En conjunto un 59,5% de la población encuestada manifestó tener antecedentes de patología anorrectal benigna, con un potencial de sangrado que justificaría el índice relativamente alto de positividad de la prueba de cribado. Esto se constató al ver una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor positividad entre las

personas que manifestaban antecedentes de rectorragias.

Debemos insistir aquí en que las pruebas de detección de sangre oculta en heces, son simplemente un marcador directo de sangrado pero indirecto de neoplasia colorrectal, lo que determina uno de los inconvenientes del método, especialmente al obligar a una serie de endoscopias en un grupo de pacientes que simplemente presentan sangrado secundario a patología benigna no neoplásica.

Sin embargo, también debemos manifestar que nos hemos afirmado en nuestra opinión acerca que existe un escaso conocimiento de la población sobre los signos guía del CCR y sobre la actitud que debería acompañar a la aparición de una rectorragia. Tampoco estamos convencidos que en los casos en que el paciente acude a solicitar la asistencia médica, ésta vaya siempre seguida de las exploraciones que deberían ser indicadas para descartar otra patología que no sean las simples hemorroides. Quizás muchas veces el médico que atiende al paciente por primera vez, en su ánimo de evitar al paciente una siempre molesta FCS, se contenta con diagnóstico de patología hemorroidal indicando un tratamiento sintomático, que si bien en la mayoría de los casos es acertado, en algunos puede ocasionar un retraso diagnóstico, y dar al paciente una falsa sensación de seguridad, con lo cuál todas las futuras rectorragias que pueda presentar el paciente las va a seguir atribuyendo a la misma causa.

Comentarios sobre la encuesta telefónica. Causas de no-participación.

Es difícil determinar cuáles son las causa de no participación en los programas de cribado, ya que en las encuestas muchas veces las personas tienden a esconder las verdaderas causas de no querer participar¹⁷⁷.

En nuestro caso, en un 44% de los no-participantes, fue imposible el contacto con ellos y éste hecho puede ya justificar la falta de respuesta a la invitación, aunque sea muy difícil ir más allá en el análisis de las causas precisamente por la falta de contacto.

Sin embargo, sí que debe mencionarse que en el grupo estudio hubo un menor déficit en éste aspecto (34,8%) en relación con el grupo estándar o control (49,6%).

La mayoría de las veces el verdadero motivo para no participar reside en una mezcla de “miedo” a que les sea diagnosticada la enfermedad¹⁷⁸, junto con el deseo de evitarse la molestias propias de los estudios médicos¹⁸⁰. También se ha evidenciado en estudios sobre aspectos de la conducta, que existe en la mayoría de las personas un sentimiento de propia invulnerabilidad¹⁷⁹, que les motiva poco a participar en programas de diagnóstico precoz. De todo ello se deduce que muchas veces todas estas razones más o menos conscientes se justifican en una respuesta del tipo “*no me interesan más datos sobre mi salud*”, que nosotros recogimos en un 33,4% de los casos (29,1% en el grupo estándar o control y 40,4% en el grupo estudio).

También es difícil valorar el grado de sinceridad de las personas cuya respuesta fue englobada en el apartado de “*imposibilidad de realizar la prueba*”, ya que las que manifestaron como motivo el padecer una enfermedad grave intercurrente fue bajo (2,4%), y el resto de múltiples respuestas que se produjeron no puede descartarse que fueran simplemente motivos que pudieran estar englobados en el apartado anterior.

En éste sentido, si valoramos las respuestas en función del grupo de aleatorización, hemos visto como en el grupo Estudio, la principal causa aducida para justificar la no-participación fue la falta de intrín en participar, mientras que en el grupo estándar o Control, el porcentaje más importante se atribuye a la imposibilidad de contacto con la persona invitada. Ésta diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa.

En función de los resultados obtenidos, debe interpretarse que el método de contacto directo (grupo Estudio), tiene al mismo tiempo una mayor capacidad de inducir a la participación a las personas invitadas y por otro posee un mayor poder de localización y/o contacto con el invitado. El contacto directo (grupo Estudio), debido a su mayor capacidad de inducir la participación, no solamente consigue un aumento

significativo de la misma, sino que las personas de éste grupo que no participaron, en su mayoría lo hicieron por que estaban firmemente decididas a no participar, y no por otras razones. En cambio, en el grupo estándar, debido a su menor capacidad de localización y de inducción a la participación, existieron un mayor porcentaje de personas que no participaron, debido a la falta de contacto, en detrimento porcentual de las otras causas.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. La participación de la población estudiada , en un programa de detección precoz de la neoplasia colorrectal basado en la detección de sangre oculta en heces por medio de un método inmunológico, y utilizando el método estándar de invitación por carta a través de correo, ha sido del 36,5%.
 2. Mediante el contacto directo a través de un profesional no sanitario, ha sido posible aumentar significativamente la participación al 57,8%.
 3. En el conjunto de ambos grupos, no se han apreciado diferencias en cuanto a la participación en función de la edad ni del sexo.
 4. Ha habido una mayor participación en las personas invitadas que compartían domicilio con otro invitado, en relación con las personas que eran las únicas invitadas de su domicilio.
 5. Cuando se ha utilizado el contacto directo (grupo estudio), la utilidad de la llamada telefónica de refuerzo, ha sido escasa (1,9%), significativamente menor que la obtenida en el grupo estándar o control (4,3%).
 6. El porcentaje de correcta recogida de las muestras ha sido significativamente mejor en el grupo estudio o de contacto directo, en relación con el grupo estándar o control.
 7. En el grupo de personas que participaron en el cribado, el 48,9% reconocen tener antecedentes de patología anorectal benigna. Estos antecedentes son significativamente más frecuentes en el grupo de personas que presentaron un resultado de la prueba de cribado positivo.
 8. En el grupo de personas que participaron en el cribado, el 23,5%, reconocen tener antecedentes de sangrado con las heces. Éste porcentaje también fue significativamente mayor entre las personas cuya prueba de cribado dio resultado
-

positivo, en relación con las personas con resultado de la prueba negativo.

9. Entre las personas del Grupo estándar, la falta de contacto (no localización), fue la causa más frecuente a la que atribuir la no-participación, mientras que en el grupo estudio (contacto directo), fueron más frecuentes las causas relacionadas con la falta de interés o la imposibilidad de participación. En éste sentido también el contacto directo fue superior en capacidad de localizar y contactar con el invitado.
 10. Los cánceres detectados como consecuencia del cribado presentaron unos estadios más precoces que la media habitual debida al diagnóstico clínico en nuestro medio.
 11. La metodología y circuitos propuestos y desarrollados en el presente estudio, se han demostrado ágiles y adecuados para ser utilizados en programas más amplios de cribado para la neoplasia colorrectal.
 12. En nuestro país, sería aconsejable utilizar una estrategia o método de invitación que fuera suficientemente efectivo para alcanzar porcentajes de participación lo más elevados posible pero asegurando un mínimo del 50%, cifra que parece difícil de alcanzar por la simple invitación estándar por correo. En éste sentido el método de contacto directo por medio de un profesional no sanitario, llevado a cabo en el presente estudio ha demostrado su eficacia en los términos mencionados.
-

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Mutto T, Bussey HJR, Morson B. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-2270.
 2. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE, Lubet R, Doody LA. Surrogate end point biomarkers for phase II chemoprevention trials. *J Cell Biochem* 1994; 19:1-9.
 3. Risio M, Lipkin M, Candelaresi GL, Bertone A Coverlizza S Rossini FP. Correlations between rectal mucosa cell proliferation and the clinical and pathological features of non familial neoplasia of the large intestine. *Cancer Res.* 1991; 51:1917-1921.
 4. Risio M, Arrigoni A, Pennazio M, Agostinucci A, Spandre M, Rossini FP. Mucosal cell proliferation in patients with hyperplastic colorectal polyps. *Scan J Gastroenterol* 1995;30:344-348.
 5. Elitsur Y, Moshier JA, Murthy R, Barbish A, Luk GD. Polyamine levels, ornithine decarboxylase (ODC) activity and ODC-mRNA expression in normal and cancerous human colonocytes. *Life Sci* 1992;50:1417-1424.
 6. Gibson P, Rosella O, Nov R, Young G. Colonic epithelium is diffusely abnormal in ulcerative colitis and colorectal cancer. *Gut* 1995;36:857-863.
 7. Issa JPJ, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links again and neoplastic in human colon. *Nat Genet* 1994;7:536-540.
 8. Payne CM, Bernstein H, Bernstein C, Garewol H. Role of apoptosis in biology and pathology: resistance to apoptosis in colon carcinogenesis. *Ultrastruct Pathol* 1995;19:221-248.
 9. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF. Displasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-968.
-

-
10. Gramlich TL, Henningar RA, Schulte BA. The incidence and carbohydrate histochemistry of dystrophic goblet cells in colon. *Mod Pathol* 1988;1:366-371.
 11. Pretlow TP, O'Riordan MA, Pretlow TG, Stellato TA. Aberrant crypt in human colonic mucosa: putative preneoplastic lesions. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16G:55-62.
 12. Kalus M. Carcinoma and adenomatous polyps of the rectum and biopsy and organ tissue culture. *Cancer* 1972;30:972-981.
 13. Jass JR, Sobin LH (eds). *International histological classification of tumors*. Berlin; Springer 1989.
 14. Rutsgei AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non polyposis syndroms. *N Engl J Med* 1995;331:1694-1702.
 15. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN Pascal RR, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
 16. Stolte M, Betheke B. Colorectal mini-de novo carcinoma: a reality in Germany too. *Endoscopy* 1995;27:286-290.
 17. Kurdo S, Tamura S, Hirota S, Sano Y, Yamano H, Serizawa M, Fukuoka T, et al. The problem of the novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1995;31^a:1118-1120.
 18. Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumors. *Science* 1987;238:193-197.
 19. Bos JL. The ras family and human carcinogenesis. *Mutat Res* 1988;196:255-271.
 20. Valencia A, Chardin P, Wittinghofer A, Sander C. The ras protein family: evolutionary tree and role of conserved aminoacids. *Biochemistry* 1991;30:4637-4648.
 21. Stacey DW, Tasi MH, Yu CL. Critical role of ras proteins in proliferative signal transduction *Cold Spring Harbour Sym Quant Mol Biol* 1988;53:871-881.
-

-
22. Barbacid M. Ras genes. *Annu Rev Biochem* 1987;56:779-823.
 23. Bos JL; Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M. van Boom JH, van der Eb , AJ, Vogelstein B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancer. *Nature* 1987;327:239-297.
 24. Volgenstein K, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
 25. Fearon ER, Volgenstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767
 26. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Validise P, Melot T, Mosseri V et al. Association of ki-ras mutation with differentiation on tumor-formation pathways in colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1991;49:220-223.
 27. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton C, Cheyer C, Kaplan EL. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:2004-2007.
 28. Jen J, Powel SM, Papadoulos N, Smith KY, Hamilton SR, Volgenstein B, Kinzler KW. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 1994; 54(21):5523-5526.
 29. Smith AJ, Stern HS, Penner M, Hay K, Mitri A, Bapat BV, Gallinger S. Somatic APC an k-ras codon 12 mutations in aberrant crypti foci from human colons. *Cancer Res* 1994;54(21):5527-5530.
 30. Erisman MD, Scott, JK, Astrin SM. Evidence that the familial adenomatous polyposis gene is involved in a subset of colon cancers with a completable defect in c-myc regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:4262-4268.
 31. Dang CV. C-myc oncoprotein function. *Biochim Biophys Acta* 1991;1072:103-113.
-

-
32. Postel EH, Berberich SJ, Flint SJ, Ferrone CA. Human c-myc transcription factor PuF identified as nm 23-H2 nucleotide diphosphate kinase, a candidate suppressor of tumor metastasis. *Science* 1993;261:478-480.
 33. Melham MF, Neisler AI, Finley GG. Distribution of cells expressing myc proteins in human colorectal epithelium, polyps and malignant tumors. *Cancer Res* 1992;52:5853-5864.
 34. Tulchin N, Ornstein L, Guillem JG, Weinstein IB. Distribution of the c-myc oncoprotein in normal and neoplastic tissues of the rat colon. *Oncogene* 1988;3:697-701
 35. Cartwright CA, Meisler AI, Eckhart W. Activation of the pp60c-Src protein kinase is an early event in colon carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:558-562.
 36. Talamanti MS, Roh MS, Curley SA, Gallick GE. Increase in activity and level of human colorectal cancer. *J Clin Invest* 1993;91:53-60.
 37. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, Hamilton S, Vogelstein B. P53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990;50:7717-7722.
 38. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KW, Enterline FP, Leppert M, Nakamura J et al. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma. *JAMA* 1989;261:3099-3103.
 39. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME, Kerr IB, Bodmer WF, Gannon JV, Lane DP. P53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7555-7559.
 40. Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, WU TC, Kinzler KW, Vogelstein B. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* 1994;8:1174-1183.
 41. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253:665-669.
-

-
42. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyans S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-561.
 43. Hug H, Sarre TF, Protein kinase C isoenzymes: divergence in signal transduction? *Biochem J* 1993;291:329-343.
 44. Levy MF, Pocsidio J, Gullem JG, Fordek K, Logerfo P, Weinstein IB. Decreased levels of protein kinase C (PKC) enzyme activity and PCR mRNA in primary colon tumors. *Dis Col Rectum* 1993;36:913-921.
 45. Sanz JM, Ruiz JM, Alfaro J, Hördnler C, Romero D. Epidemiología del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)* 1992;98:706-714.
 46. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK, eds: *Cancer statistics review 1973-89*, National Cancer Institute, NIH Pub N° 92-2789, Rockeville, Md 1992 National Institutes of Health.
 47. Baker MS, Kessler LG, Smucker RC. Site-specific treatment cost for cancer: an analysis of the Medicare Continuous History Sample File. En: Scheffler RM, Andrews NC eds: *Cancer care and cost: DRGs and beyond*, Ann Arbor Mich 1989, Health Administration Press.
 48. National Cancer Institute. *Cancer statistics review 1973-1989*. DHHS Publ No (NIH) 92-2789 1992 Bethesda Maryland.
 49. Broders AC. The grading of carcinoma. *Minnesota Med* 1925;8:726.
 50. Nelson RL, Abcarian H. Pattern of disease staging and therapeutic implications. En: *Colorectal Cancer* Wanebo HJ Mosby Year Book-Inc St.Louis Missouri 1993;130-136.
 51. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br J Surg* 1927;14:110-124.
 52. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932;35:323-332.
-

-
53. Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* 1935;23:395-413.
 54. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 1967;166:420-427.
 55. Zinkin LD. A critical review of the classification and staging of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1983;26:37-43.
 56. Crissman JD, Zarbo RJ, Mack Visscher DW. Histopathologic parameters and DNA analysis in colorectal adenocarcinoma. *Pathol Annu* 1989;24:103-147.
 57. Wynder EL, Shigematsu T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1967;20:1520-1560.
 58. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber vegetables and colon cancer: critical review and metaanalysis of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:650-661.
 59. Hill MJ, Drasar BS, Williams RED. Faecal bile-acid and clostridia in patients with cancer of the large bowel. *Lancet* 1975;1:535-539.
 60. Rainey JB, Davis PW, Bristol JB, Williamson RC. Adaptation and carcinogenesis in defunctioned rat colon: divergent effects of faeces and bile acids. *Br J Cancer* 1983;48:477-484.
 61. Goldin BR, Gorbach SL. Effects of antibiotics on incidence of rat intestinal tumours induced by 1,2-dimethylhydrazine dichloride. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:877-880.
 62. Bruce WR. Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Res* 1987;47:4237-4242.
 63. Bruce WR, Varghese AJ, Furrer. Amutagen in human feces en: Hiatt, Watson J, Winsten Y (eds): *Origins of human cancer*: Mew York Cold Spring Harbor Laboratory 1977, 1641-1646.
-

-
64. Vennit S. Mutagens in human faeces and cancer of the large bowel en: Rowland IR (ed): Role of the gut flora in toxicity and cancer, London, Academic Press 1988; 399-460.
 65. Hieger I. Cholesterol carcinogenesis. Br Med Bull 1958;14:159-160.
 66. Hill MJ. The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroid and its relation to colon cancer. Cancer 1975;36:2387-2400.
 67. Sugimura T. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. Mutat Res 1985;150:33-42.
 68. Commoner BV, Vithayathil A, Dolara P, Nair S, Madyastha P, Cuca GC. Formation of mutagens in beef and beef extract during cooking. Science 1978;201:913-916.
 69. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Overvik, E. Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case referent study in Stockholm. Int J Cancer 1991;49:520-525.
 70. Hill MJ, Aries UC. Faecal steroid composition and its relation ship to cancer of the large bowel. J Pathol 1971;104:129-139.
 71. Wargovich MJ, Eng WS, Newmark HL, Bruce WR. Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium. Carcinogenesis 1983;4:1205-1207.
 72. Wolfle D, Schumutte C, Westendorf J, Marquardt H. Hydroxyantraquinones as tumor promoters: enhancement of malignant transformation of C₃H mouse fibroblast and growth stimulation of primary rat hepatocytes. Cancer Res 1990;50:6540-6544.
 73. Siegers CP, Von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse -a risk for colorectal cancer? Gut 1993;34:1099-1101.
 74. Caroll KK, Khor HT. Dietary fat in relation to tumorigenesis. Prog Biochem Pharm 1975;10:308-353.
 75. Broitman S, Vitale J, Vavrousek-Jakuba E, Gottlieb L. Polyunsaturated fat, cholesterol and large bowel tumorigenesis. Cancer 1977;40:2455-2463.
-

-
76. O'Rourke J, Johnson A, Collins P, Duignan J, Bouchier-Hayes D. An association between hypocholesterolemia and colorectal carcinoma in an Irish population. *Gut* 1992;33:950-953.
 77. Schatzkin A, Lanza E, Ballard-Barbash R. The case for a dietary intervention study of large bowel polyps. *Cancer Prev* 1991;1:84-90.
 78. Lapre JA, De Vries HT, Koeman JH, Van der Meer R. The antiproliferative effect of dietary calcium on colonic epithelium is mediated by luminal surfactants on dependt on the type of dietary fat. *Cancer Res* 1993;53:784-789.
 79. Burkitt DP, Trowell HC (eds). *Refined carbohydrate foods and disease*. London, Academic Press 1975;333-345.
 80. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eatswood MA. Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of nonstarch polysaccharides (dietary fat). *Gastroenterology* 1992;103:1783-1789.
 81. Graf E, Eaton J. Dietary supression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer* 1985;56:717-718.
 82. Tennenbaum A. Relation of body weight to cancer incidence. *Arch Pathol* 1940;30:509-519.
 83. Pottler JD, Slattery ML, Bostick KM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol* 1993;15:499-545.
 84. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz JA, Ascherio A, Willet WC. Intake of fat, meat and fibre in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-2397.
 85. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary diet fat, phosphate and calcium: a hypotesis. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1323-1325.
 86. Govers MJ, Van der Meer R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids and bile acids. *Gut* 1993;34:365-370.
-

-
87. Govers MJ, Termont DS, Van der Meer R. The mechanism of the antiproliferative effect of milk mineral and other calcium supplements on colonic epithelium. *Cancer Res* 1994;54:95-100.
 88. Sun Y. Free radical, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad Biol Med* 1990;8:583-599.
 89. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr., Beck GJ, Bond JH. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141-147.
 90. Colachio T, Memoli V, Hildebrant L. Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Arch Surg* 1989;124:217-221.
 91. Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer. *Anticancer Res* 1988;8:739-748.
 92. Garland C, Barret-Connor E, Ross of A, Shekelle R, Criqui M, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985;307-309.
 93. Kleinbeuker J, Van der Meer R, De Vries E. Calcium and vitamin D: possible protective agents against colorectal cancer? *Eur J Cancer* 1995;31:1081-1084.
 94. Burnstein M. Dietary factors in relation with colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993;73:13-29.
 95. Nelson RL. Dietary minerals and colon carcinogenesis (review). *Anticancer Res* 1987;7:259-270.
 96. Nelson RL, Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radical Biol Med* 1992;12:161-168.
 97. Nelson RL, Yoo SJ, Tanure JC, Andrianopulos G, Misumini A. The effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. *Anticancer Res* 1989;9:1477-1482.
-

-
98. Tutton PJM, Barkla DH. The influence of prostaglandin analogues on epithelial cell proliferation and xenograft growth. *Br J Cancer* 1980;41:47-51.
 99. Kune G, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992;18:97-111.
 100. Hoff G, Vatu MH, Larsen S. Relation between tobacco smoking and colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:13-16.
 101. Busey HJR. *Familial polyposis coli*. Baltimore Johns Hopkins Press 1975.
 102. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willet WC, Speizer FE et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:192-199.
 103. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, Offerhaus GJ, Green PA, Celano P, Krush AJ et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child* 1991;66:971-975.
 104. Vasen HFA, Mecklin JP, Meerakhan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rect* 1991;34:424-425.
 105. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, Garbett F, Murday VA, Bishop DT. Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg* 1991;78:1162-1166.
 106. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:1021-1025.
 107. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch HT. Familial history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy in a screening program. *Cancer* 1987;60:248-254.
 108. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;31:800-806.
-

-
109. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444-1451.
 110. Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Crohn disease. *Gastroenterology* 1985;89:398-407.
 111. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359.
 112. Capron JP, Delamarre J, Canarelli J, Brousse N, Dupas JL. La cholecystectomie favorise-t-elle l'apparition du cancer rectocolique? *Gastroenterol Clin Biol* 1978;2:283-289.
 113. Friedman G. Cancer of the large bowel after cholecystectomy. *Biomed & Pharmacother*;1988;42:369-372.
 114. Chute C, Willet W, Colditz G, Stampfer M, Baron J, Rosner B, Speizer F. A prospective study of body mass height and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes & Control* 1991;2:117-124.
 115. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Height, Weight and risk of colorectal cancer. An 18-year follow-up in a cohort of 5249 men. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:285-288.
 116. Slattery ML, Abd-Elghany N, Kerber R, Schumacher MC. Physical activity and colon cancer: a comparison of various indicators of physical activity to evaluate the association. *Epidemiology* 1990;1:481-485.
 117. Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:15-32.
 118. Bremond A, Collet P, Lambert R, Martin JL. Breast cancer and polyps of the colon: a case-control study. *Cancer* 1984;54:2568-2570.
 119. Teppo L, Pukkala E, Saxen E. Multiple cancer: an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:207-217.
-

-
120. National Research Council. Diet, nutrition and cancer. Washington DC: National Academy Press 1982.
 121. Commission of the European Community. Europe Against Cancer. 1988; Brussels: CEC Publications.
 122. Devesa SS, Jin F, Zheng W, Blot WJ, Fraumeni JF, Gao YT. Rising incidence of colon cancer in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:293-294.
 123. Mc Michael AJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia: extending the descriptive epidemiological data. *Cancer Res* 1988;48:751-756.
 124. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141-147.
 125. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of the prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 1992;52:5575-5589.
 126. Reddy BS, Tokumo K, Kulkarni N. Inhibition of colon carcinogenesis by prostaglandin synthesis inhibitors and related compounds. *Carcinogenesis* 1992;13:1019-1023.
 127. Rozhin J, Wilson PS, Bull AW, Nigro ND. Ornithine decarboxylase activity in the rat and human colon. *Cancer Res* 1984;44:3226-3230.
 128. Rao CV, Tokumo K, Kenoff G, Reddy BS. Inhibition by dietary oltipraz of experimental intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in male F334 rats. *Cancer Res* 1991;51:1051-1055.
 129. Deschner EE, Cohen BI, Paicht RF. Acute and chronic effect of dietary cholic and colonic epithelial cell proliferation. *Digestion* 1991;21:290-296.
 130. Quesney-Huneus V, Wiley MH, Siperstein MD. Essential role for mevalona synthesis in DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:5056-5060.
-

-
131. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl Med* 1993;329(27):1977-1981.
 132. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328(19):1365-1371.
 133. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawickz S, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-1575.
 134. Gilbersten VA, Nelms JM. The prevention of invasive cancer of the rectum. *Cancer* 1977;41:1137-1139.
 135. Friedman GD, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic health checkup evaluation: a 16-years follow-up. *J Chron Dis* 1986;39:453-463.
 136. Selby, JV, Friedman GD, Quesenberry ChP (Jr), Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *W Engl J Med* 1992;326:653-657.
 137. Reston VA. Colon cancer diagnosis in a era of cost containment. Council of the American College of Radiology. Reston Virginia 1990.
 138. Dybdahl JH, Daae LNW, Larsen S. Occult Blood loss determined by a 51cr method and chemical tests in patients referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1994;19:245-254.
 139. Gregor DH. Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 1967;201:943-945.
 140. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-1477.
-

-
141. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471.
 142. Winaver SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:243-253.
 143. Kewenter J, Brevinge H, Engara SB, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescoring, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68.308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-473.
 144. St John DJB, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, Penfold JCB. Evaluation of new occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993;104:1661-1668.
 145. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, McGill DB Loprinzini CL, O'Connell MJ et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *JAMA* 1991;269:1262-1267.
 146. Nakayama H, Kamijo N. Accuracy of immunological fecal occult testing for colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994;23:448-451.
 147. Uchida K, Matsuse R, Niyochi N, Okuda S, Tomitas S, Miyoshi H, et al. Immunochemical detection of human blood in feces. *Clin Chim Acta* 1990;189:267-274.
 148. Frommer D. Comparison of bowel cancer screening using immunochemical and hemoccult techniques for detecting faecal occult blood. En: Young GP, Saito H eds. *Faecal occult blood tests*. San José CA: Smith Kline Diagnostics 1992:46-49.
 149. Petrelli N, Michalek AM, Fredman A, Baroni M, Mink I, Rodriguez-Bigas M. Immunological versus guaiac occult blood stool test: Results of a community-based screening program. *Surg Oncol* 1994;3:27-36.
 150. Fujita M. Colon cancer screening by immunochemical RPHA occult blood test. En: Young GP, Saito H, eds. *Faecal occult blood test* San José CA: Smith Kline Diagnostics 1992 pp82-89.
-

-
151. Bell SM, Scott N, Cross D, Sagor P, Lewis FA, Blair GD et al. Prognostic value of p53 overexpression and C-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993;104:57:64.
 152. Rustgi AK. Biochemicals and genetic screening of colorectal cancer. Editorial. *Gastroenterology* 1995;109:1003-1004.
 153. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994; 271:1011-1013.
 154. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: Role of chance detection of lesions. *J Ntl Cancer Inst* 1997;89:1423-1428.
 155. Mandel JS, Ederer F, Church TR, Bond J. Screening for colorectal cancer: wich test is best? *JAMA* 1994;272:1099-1100.
 156. Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screen* 1997; 4(3):147-151.
 157. Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, Lejeune C, Benhamiche AM, Dassonville F. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4):680-683.
 158. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1318.
 159. Towler B, Irwing L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy Ch. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ*, 1998; 317:559-565.
 160. Faivre J, Arveux P, Milan C, Durand G, Lamour J, Bedenne. Participation in mass screening for colorectal cancer: results of screening and rescreening from the Burgundy study. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(1):49-55.
-

-
161. Herbert C, Launoy G, Thezee, Y, Maurel J, Richir B, Reaud JM, Ollivier V, Pegulu L, Valla A, Gignoux M. Participants characteristics in a French colorectal cancer mass screening campaign. *Prev Med* 1995;24(5):498-502.
 162. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence. Italy. *Int.J.Cancer* 1997; 73:208-10.
 163. Elwood TW, Erickson A, Lieberman S. Comparative educational approaches to screening for colorectal cancer. *Am J Public Health* 1978; 68:135-38.
 164. Hardcastle JD, Farrands PA, Balfour TW, Chamberlain J, Amar SS, Sheldon MG. Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Lancet* 1983; 2:1-4.
 165. Lallemand RC, Vakil PA, Pearson P, Box V. Screening for asymptomatic bowel cancer in general practice. *Br Med J* 1984; 288:31-33.
 166. Lee FI. Screening for colorectal cancer in a factory-based population with fecatest. *Br J Cancer* 1983; 48:843-47.
 167. Nichols S, Koch E, Lallemand RC, Heald RJ, Izzard L, Machin D, et al. Randomised trial of compliance with screening for colorectal cancer. *Br Med J* 1986; 293:107-10.
 168. Pye G, Christie M, Chamberlain JO, Moss SM, Hardcastle JD. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42:66-71.
 169. Slater PE, Fich A, Zimmerman J, Ever-Hadani P, Rachmilewitz D. Recruitment of subjects for fecal occult blood screening. A comparison of two methods in Jerusalem. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:51-54.
-

-
170. Sontag SJ, Durczak C, Aranha GV, Chejfec G, Frederick W, Greenlee HB. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in a Veterans Administration Hospital. *Am J Sur* 1983; 145:89-94.
171. Myers RE, Ross E, Jepson C, Wolf T, Balslem A, Milner L et al. Modeling adherence to colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994; 23:142-51.
172. Weinrich SP, Weinrich MC, Stromborg MF, Boyd MD, Weiss HL. Using elderly educators to increase colorectal cancer screening. *Gerontologist* 1993; 33:491-96.
173. RobinsonMH, Pye G, Thomas WM, Hardcastle JD, Mangham CM. Haemoccult screening for colorectal cancer: the effect of dietary restriction on compliance. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:545-48.
174. Verne J, Kettner J, Mant D, Farmer A, Mortenson N, Northover J. Self-administered faecal occult blood tests do not increase compliance with screening for colorectal cancer: results of a randomized controlled trial. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:301-305.
175. Myers RE, Balsem AM, Wolf TA, Ross EA, Millner L. Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Med Care* 1993; 31:508-19.
176. Tilley BC, Vernon SW, Myers R, Glanz K, Lu M, Hirst K, Kristal AR. The next step trial: Impact of a worksite colorectal cancer screening promotion program. *Prev Med* 1999; 28:276-83.
177. Weiss SM. Health hazard/health risk appraisals. In JD Matarazzo, SM Weiss, JA Herd NE Miller & SM Weiss (Eds.), *Behavioral health: A handbook of health enhancement and disease prevention*. New York: Willey. 1984, 275-294.
178. Perloff LS, Fetzter BK. Self-other judgements and perceived vulnerability to victimization. *Journal of Personality and Social Psychology*.1986; 50:502-10.
179. Weinstein ND. Reducing the unrealistic optimism about illness susceptibility. *Health Psychology* 1983; 2:11-20.
-

-
180. Blalock SJ, De Vellis BMc, Aififi RA, Sandler RS. Risk perceptions and participacion in colorectal cancer screening. *Health Psychology* 1990; 9(6):792-806.
181. Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Balshem A, Jepson Ch, Millner L. Behavioral interventions to increase adherece in colorectal cancer screening. *Med Care* 1991; 29:1039-50.
182. Herbert C, Launoy G, Gignoux M. Factors affecting compliance with colorectal cancer screening in France: differences between intention to participate and actual participation. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6:44-52.
183. Byles JE, Sanson-Fisher RW, Redman S, Reid AL, Agrez M. Early detection of colorectal cancer: a profile of currente practice. *Cancer Detec Prev* 1992; 16:245-52.
184. Richardson JL, Danley K, Mondrus GT, Deapen D, Mack T. Adherence to screening examinations for colorectal cancer after diagnosis in a first-degree relative. *Prev Med* 1995; 24:166-70.
185. Thomas W, White CM, Mah J, Greisser Ms, Church TR, Mandel JS. Longuitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142:176-82.
186. Neilson AR, Whynes DK. Determinants of persistent compliance with screening for colorectal cancer. *Soc Sci Med* 1995; 41:365-74.
187. Arveux P, Durand G, Milan Ch, Bedenne L, Lévy D, Doan BDH, Faivre J. Views of a general population on mass screening for colorectal cancer: the Burgundy study. 1992; 21(5):574-81.
188. Hynam KA, Hart AR, Gay SP, Inglis A, Wicks AC, Mayberry JF. Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of faecal occult blood testing in a general practice setting in England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:84-86.
-

-
189. Launoy G, Veret JL, Richir B, Reaud JM, Olivier V, Valla A et al. Involvement of general practitioners in mass screening: Experience of a colorectal cancer mass screening programme in the Calvados region (France). *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:229-32.
190. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:154-160.
191. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, et al. Colorectal cancer screening clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642. [Errata, *Gastroenterology* 1997; 112:1060, 1998; 114:625.].
192. Preventive Service Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. (ver <http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps0018.html>).
193. Colorectal Cancer Screening. Technical review 1. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1998. (AHCPR publication n° 98-0033.) (ver <http://www.ahcpr.gov/>.)
194. NCCN colorectal cancer screening practice guidelines: National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13:152-79.
195. Podolsky DK. Going the distance: the case for true colorectal-cancer screening (ed). *N Engl J Med* 2000; 343(3):207-8.
196. 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.
197. 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; 343:162-68.
-

-
198. Lledó-Matosés S, Roig-Vila JV, Garcia-Garcia A, Villanueva-Garcia P, Alvarez -Pernia, I, Ferri-Romero J. et al. Detección de las neoplasias colorrectales mediante encuesta clínica y test Hemocult. *Revista de Cirugía Española* 1988; 43:40-41.
199. Cortés UF, Artal MF, Garcés TA, Izcara DJ, Lacasa SE, Zubiri SF. Cáncer Colorrectal: detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:325-28.
200. Tárraga P, Garcia-Olmo D, Celada A, Garcia-Molinero M^a J, Divison JA, Casado C. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91(5):335-39.
201. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997. Ver (<http://193.146.50.130/cancer1.htm>).
202. Inadomi JM, Sonnenberg A. The impact of colorectal cancer screening on life expectancy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:517-23).
203. Greenber PD, Bertario L, Gnauck R, Kronborg O, Hardcastle JD, Epstein MS, Sadowski D, et al. Aprospective multicenter evaluation of new fecal occult blood test in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5):1331-38.
204. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakaizaki R, Chiba R, et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemocult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 2000; 7(4):815-19.
205. Nakayama H, Kamijo N, Fujimori K, Fattah AA, Zhang B. Relationship between fecal sampling times and sesitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7):781-84.
206. Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratio mislead? *BMJ* 1998; 316(28):989-91.
-

ANEXOS

CARTA DE PRESENTACIÓ

Nom i Cognoms
Adreça

Benvolgut/da Sr./a

Ens posem en contacte amb vostè per tal d'informar-lo/la de la posada en marxa d'un Programa de Detecció Precoç del Càncer de Colon i Recte, que es desenvoluparà a l'Hospital del Mar.


El càncer de colon i recte és avui en dia, el segon tipus de càncer, després del de pulmó, més freqüent a Espanya. Cada any se'n diagnostiquen 11.000 casos nous i la tendència és a l'alça.

L'objectiu principal d'aquest programa és diagnosticar aquesta malaltia el més precoçment possible, ja que s'ha demostrat que existeix un augment en la seva supervivència quan és detectada en fases incipients.

La recomanació és la realització d'una prova molt senzilla, que consisteix en un anàlisi de femta que, els homes i dones entre 50 i 74 anys que pertanyen al PAMEM -CAP "Gran Via"- i vulguin participar en aquest programa, hauran de realitzar en el seu domicili i de la qual us informarem més detalladament en una propera carta que rebrà juntament amb els tubs on recollirà la mostra.

Recordi que ho fem per la seva salut!

Dr. Josep M^a Picas
Director Mèdic
PAMEM





Benvolgut/da,

El càncer de còlon i recte és, avui en dia, el segon tipus de càncer per ordre de freqüència a Espanya, amb una tendència a l'alça, arribant actualment al diagnòstic de 11.000 nous casos a l'any. Per això, cal tenir en compte tres aspectes:

- Visitar el metge quan apareixen molèsties, ofereix una probabilitat de curació del 50%.
- Si es detecta a la seva fase inicial, la probabilitat de curació pot arribar a un 100%.
- El millor mètode de diagnòstic consisteix en detectar la presència de quantitats mínimes de sang als excrements, abans que es puguin veure a simple vista.

Per aquest motiu i per l'èxit demostrat en programes similars, hem posat en marxa aquest estudi, amb la finalitat d'aconseguir un diagnòstic precoç del càncer colorrectal i abastar uns millors resultats en la lluita contra aquesta malaltia.

És probable que vostè es plantegi una sèrie de preguntes que tot seguit intentem resoldre.



Qui pot beneficiar-se d'aquest programa?:

- Tots els homes i dones entre 50 i 74 anys d'edat.



Què cal que facin?:

- Complimentar el qüestionari adjunt.
- Recollir una mostra dels excrements durant dos dies consecutius seguint les instruccions annexes als recipients entregats amb aquesta finalitat.
- Entregar les mostres segons les instruccions adjuntes.



Què passa amb les mostres entregades?:

- S'analitzen, determinant possibles indicis de sang.



Què passa si a les mostres NO s'hi troben indicis de sang?:

- **PROVA NEGATIVA:** Se li notificarà de forma personalitzada el resultat, recomanant-li un nou control al cap de 2 anys.



Què passa quan existeixen indicis de sang?:

- **PROVA POSITIVA:** Se li notificarà igualment de forma confidencial i se li recomanarà una visita mèdica a càrrec dels especialistes del nostre Hospital, procedint a un estudi més detallat. En cas que, després dels exàmens corresponents, es descobris qualsevol tipus de malaltia, se li oferirà el tractament adequat en la major brevetat possible.



Resultat positiu, vol dir que té càncer?:

- **NO.** Si a vostè se li notifiqués que alguna de les mostres ha donat positiu, el primer que ha de tenir en compte és que, probablement sigui degut a alguna malaltia benigna (hemorroides, fissura, pòlips, etc...). Només en un petit percentatge de casos l'origen estarà en un càncer colorrectal. De tota manera, recordi que el càncer diagnosticat en les fases incipients es beneficia d'un major grau de curació, i és precisament aquest motiu el que justifica el present programa.

Si vostè té entre 50 i 74 anys i desitja beneficiar-se d'aquest programa, haurà de procedir a recollir els recipients que se li ofereixen, seguir de forma estricta les instruccions adjuntes i omplir el qüestionari adjunt.

No oblidí que la millor forma d'enfrontar-se al càncer és mitjançant el diagnòstic precoç.

Dr. Ricard Courtier
Metge Adjunt Servei Cirurgia General
 Hospital del Mar
 IMAS



CSB Consorci Sanitari de Barcelona

PAMEM
Institut de Prestacions d'Assistència
Mèdica al Personal Municipal



Programa de
Detecció Precoç
del Càncer de
Còlon i Recte

INSTRUCCIONS PER LA PRESA DE MOSTRES DE FEMTA

- ➔ S'hauran de prendre mostres de les deposicions de dos dies consecutius, mirant de no barrejar la femta amb l'orina o altres productes.
- ➔ Així mateix, és important entregar les mostres per analitzar, abans dels tres dies de la seva obtenció.
- ➔ No oblidí enganxar l'etiqueta autoadhesiva degudament emplenada, amb el seu nom i el dia que ha pres cadascuna de les mostres a cadascun dels tubs.

PRESA DE LA MOSTRA

- 1er.** Li facilitarà molt la recollida, el fet de realitzar la deposició en un recipient sec. En tot cas, caldrà evitar la barreja de la femta amb l'orina.
- 2on.** Un cop realitzada la deposició, treurà el tap d'un dels tubs i procedirà a clavar l'extrem del pal en dues o tres zones de la femta amb un lleuger moviment rotatori, procurant que la femta que resulti adherida no sobresurti dels límits existents a l'extrem del bastonet.
- 3er.** A continuació, es tornarà a col·locar el pal amb el tap al tub que correspongui, tancant-lo fortament. No oblidí la col·locació de l'etiqueta autoadhesiva amb el seu nom i la data de recollida de la mostra.
- 4rt.** Repetir la mateixa operació amb l'altre tub, en la deposició del dia següent.

ENTREGA DE LES MOSTRES I DEL QÜESTIONARI

- ➔ És important entregar les mostres el més aviat possible, mai més tard dels tres dies posteriors a la seva obtenció.

LLOC D'ENTREGA

Recepció al CAP Gran Via (PAMEM)
Gran Via, 444, entl.
Telèfon 93.325.53.22

Horari d'atenció al públic:

De 8:30 a 13.30 i

de 16.00 a 19.30

De dilluns a divendres



CSB Consorci Sanitari de Barcelona**PAMEM**
Institut de Prestacions d'Assistència
Mèdica al Personal Municipal**Programa de**
Detecció Precoç
del Càncer de
Còlon i Recte**INSTRUCCIONS PER LA PRESA DE MOSTRES DE FEMTA**

- ➔ S'hauran de prendre mostres de les deposicions de dos dies consecutius, mirant de no barrejar la femta amb l'orina o altres productes.
- ➔ Així mateix, és important entregar les mostres per analitzar, abans dels tres dies de la seva obtenció.
- ➔ No oblidis enganxar l'etiqueta autoadhesiva degudament emplenada, amb el seu nom i el dia que ha pres cadascuna de les mostres a cadascun dels tubs.

PRESA DE LA MOSTRA

- 1er.** Li facilitarà molt la recollida, el fet de realitzar la deposició en un recipient sec. En tot cas, caldrà evitar la barreja de la femta amb l'orina.
- 2on.** Un cop realitzada la deposició, treurà el tap d'un dels tubs i procedirà a clavar l'extrem del pal en dues o tres zones de la femta amb un lleuger moviment rotatori, procurant que la femta que resulti adherida no sobresurti dels límits existents a l'extrem del bastonet.
- 3er.** A continuació, es tornarà a col·locar el pal amb el tap al tub que correspongui, tancant-lo fortament. No oblidis la col·locació de l'etiqueta autoadhesiva amb el seu nom i la data de recollida de la mostra.
- 4rt.** Repetir la mateixa operació amb l'altre tub, en la deposició del dia següent.

ENTREGA DE LES MOSTRES I DEL QÜESTIONARI

- ➔ És important entregar les mostres el més aviat possible, mai més tard dels tres dies posteriors a la seva obtenció.

LLOC D'ENTREGA**Se li passarà a recollir al seu domicili**

CSB Consorci Sanitari de Barcelona



PAMEM
Institut de Prestacions d'Assistència
Mèdica al Personal Municipal



Programa de
Detecció Precoç
del Càncer de
Còlon i Recte

QÜESTIONARI

Nom _____

Edat _____

Sexe _____

Adreça C/ Pl. Avgda. _____ Núm. _____ C.P. _____

Telèfon (93) _____

Marqui amb una **X** el requadre corresponent a la seva resposta.

1. Ha observat en alguna ocasió sang a la seva femta?

- A. Si (Assenyali quant de temps fa des de l'última ocasió).
 B. No.

2. Tan sols respongui si pateix alguna de les següents molèsties ano-rectals.

- A. Hemorroides.
 B. Fissura (Dolor durant i després d'evacuar).
 C. Emissió de moc o pus.

3. Ha estat intervingut degut a qualsevol malaltia del còlon (intestí gruixut) o del recte?

- A. Si (Digui quina).
 B. No.

4. Té algun familiar que hagi estat operat de càncer colorrectal?

- A. Si (Digui el tipus de parentiu).
 B. No.

5. Si té familiars propers que hagin patit o pateixin actualment algun altre tipus de càncer, anomeni'ls a continuació.

Grau familiar _____ Tipus de càncer _____

Grau familiar _____ Tipus de càncer _____

Grau familiar _____ Tipus de càncer _____



CSB Consorci Sanitari de Barcelona



PAMEM
Institut de Prestacions d'Assistència
Mèdica al Personal Municipal



Programa de
Detecció Precoç
del Càncer de
Còlon i Recte

Nom i Cognoms _____

Adreça _____

CP - Població _____

Benvolgut/da,

Ens plau comunicar-li que l'anàlisi de les seves mostres ha donat el resultat de

NORMAL

(Sense presència de sang)

Li recomanem que, dintre d'un any, es posi en contacte amb el seu metge de capçalera per tal de seguir els controls periòdics propis de la Detecció Precoç del Càncer Colorrectal.

Si, durant l'any d'espera, nota alguna variació o problema, no dubti en consultar-li.

Rebi una salutació cordial.

Dr. Ricard Courtier
Metge Adjunt Servei Cirurgia General
Hospital del Mar
IMAS

