

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

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS Núm. 2006/23

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo
AE Agencia de Evaluación
7IS de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III
Siemens Dalgado, 6 - Pabellón 3
28002 Madrid - ESPAÑA



Gobierno
de Canarias

López Bastida, J.

Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general / J. López Bastida... [et al.]. – Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, D.L. 2010. – 90 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCO; 2006/23)

D.L. TF 1313-2010
ISBN
NIPO 477-08-006-6

Coste-efectividad 2. Cáncer Colorrectal 3. Cribado
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud. II. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Edita: Servicio Canario de la Salud, Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias.

Imprime: Litografía Gráficas Sabater

Internet: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/sescs/>
<http://aunets.isciii.es/>

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS"

Para citar este informe:

López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro B, García Pérez, L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/23



Agradecimientos

A Pedro G. Serrano Aguilar, Jefe del Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud por su constante apoyo, y a Renata Linertová y Melany Worbes Cerezo por su ayuda en la revisión de la literatura.

Índice

Lista de abreviaturas	9
Resumen Ejecutivo	11
Executive Summary	13
I. Introducción	15
II. Antecedentes	17
II.1. Prevención primaria	18
II.2. Prevención secundaria	21
II.3. Coste-efectividad	31
III. Objetivos	33
IV. Metodología	35
IV.1. Revisión sistemática	35
IV.2. Estructura del modelo	36
IV.3. Datos del modelo	40
IV.3.1. Datos de la validez de las pruebas de cribado	40
IV.3.2. Datos de la incidencia	41
IV.3.3. Cumplimiento	42
IV.3.4. Datos de mortalidad y supervivencia	42
IV.3.5. Datos de las probabilidades	42
IV.3.6. Utilidades	44
IV.3.7. Costes	45
IV.4. Coste-efectividad incremental	46
IV.5. Análisis de sensibilidad	46
V. Resultados	47
V.1. Estudios coste-efectividad	47
V.2. Análisis coste-efectividad	49
V.3. Análisis de sensibilidad	50
V.3.1. Costes	51
V.3.2. Sensibilidad y especificidad	51

V.3.3. Participación	51
V.3.4. Utilidades	52
V.3.5. Tasas de descuento	52
VI. Discusión	53
VII. Conclusiones	57
Contribución de los autores y revisores externos	59
Bibliografía	61
Anexos	81
Anexo 1. Descripción de los estudios de evaluación económica seleccionados sobre cribado del cáncer colorrectal	81

Lista de abreviaturas

AVAC: Año de vida ajustado por calidad

AVG: Año de vida ganado

CCR: Cáncer colorrectal

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

IC: Intervalo de confianza

OR: Odds ratio

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

RR: Riesgo relativo

SOH: Sangre oculta en heces

SOHg: Prueba de sangre oculta en heces con reactivo guayaco

SOHi: Prueba de sangre oculta en heces inmunológica

Resumen Ejecutivo

Antecedentes:

Las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH), químicas e inmunológicas, la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia se utilizan para el cribado del cáncer colorrectal (CCR).

Objetivo:

Determinar la relación coste-efectividad del cribado del CCR en población general asintomática a partir de los 50 años con 7 diferentes estrategias: prueba de detección de SOH anual y bienal con test de guayaco o inmunológico, sigmoidoscopia flexible cada 5 años, colonoscopia cada 10 años y una sola colonoscopia a los 50 años.

Metodología:

Modelo de decisión con un proceso de Markov que considera 10 estados de salud: normal, adenoma de bajo riesgo, adenoma de alto riesgo, CCR temprano, CCR avanzado, muerte, vigilancia después del adenoma de bajo riesgo, vigilancia después del adenoma de alto riesgo, seguimiento CCR temprano, seguimiento CCR avanzado. Las probabilidades de transición, sensibilidad, especificidad, incidencia, prevalencia y tasas de mortalidad se calcularon a partir de la literatura. El horizonte temporal utilizado en el modelo fue toda la vida de las personas. Las utilidades se obtuvieron de la población general, de una muestra de pacientes y de la literatura. Los costes del cribado y tratamiento se obtuvieron de diferentes fuentes de información. La efectividad se midió en coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Se utilizó una perspectiva de los servicios sanitarios. Se realizó un análisis de sensibilidad.

Resultados:

La estrategia más eficiente (mejor relación coste-efectividad) consistió en realizar la prueba anual de detección de SOH con el test inmunológico. El coste incremental de la prueba de detección de SOH

con el test inmunológico anual frente a no cribado fue 2.154 € por AVAC ganado. Sin embargo, las otras estrategias de cribado en el análisis base están muy cercanas si las comparamos directamente a la opción de no cribado.

Conclusiones:

El análisis coste-efectividad ratifica los resultados de otros estudios realizados anteriormente que caracterizan el cribado del CCR como una intervención eficiente. Para el grupo de edad a partir de los 50 años, el cribado del CCR con detección de SOH mediante el test inmunológico es coste-efectivo. Además es más coste-efectivo con periodicidad anual que bienal. El cribado anual del CCR es más coste-efectivo que muchas otras intervenciones sanitarias realizadas de forma rutinaria. Si la enfermedad se detecta en una etapa temprana puede proporcionarse un tratamiento efectivo, lo cual demanda un programa de cribado nacional sistemático. Puesto que el CCR es una de las causas principales de mortalidad en España, estos resultados apoyan la utilización generalizada del cribado del CCR mediante la prueba de detección de SOH con el test inmunológico, aplicada con una periodicidad anual.

Executive Summary

Background:

Test for faecal occult blood, chemical and immunochemical, flexible sigmoidoscopy and colonoscopy are used for screening of colorectal cancer (CRC).

Objectives:

Determine the cost-effectiveness ratio of screening for colorectal cancer in asymptomatic general population from 50 years with 7 different strategies: screening for annual and biennial faecal occult blood test with immunochemical or guaiac tests, flexible sigmoidoscopy every five years, colonoscopy every ten years and a single colonoscopy at age 50.

Methods:

Decision model with a Markov process that considered 10 different health states: healthy, low risk adenoma, high risk adenoma, early CRC, advanced CRC, death, surveillance after low risk adenoma, surveillance after high risk adenoma, following early CRC and following advanced CRC. Transition probabilities, sensitivity, specificity, incidence, prevalence and mortality rates were obtained from the literature. The time horizon used was the whole life of the person. Utilities were obtained from the general population, from a sample of patients and from the literature. The costs of screening, treatment were obtained from different sources. The effectiveness was measured in terms of cost per quality adjusted life year (QALY) gain. We used a health service perspective. We performed a sensitivity analysis.

Results:

The most efficient strategy (better cost-effectiveness ratio) consisted in doing annual screening for faecal occult blood with the immunochemical test. The incremental cost for faecal occult blood with the

immunochemical test annually versus no screening was € 2,154 per QALY gain. However, other screening strategies in the baseline analysis were very similar when compared directly to the option of no screening.

Conclusions:

The cost-effectiveness analysis ratified the results of other studies that previously characterised colorectal cancer screening as an efficient intervention. Beginning at age 50 years, screening for colorectal cancer with faecal occult blood with the immunochemical test is cost-effectiveness. It is also more cost-effective annually than biennial. The annual colorectal cancer screening is more cost-effective than many other health interventions carried out routinely. If the disease is detected at an early stage, can provide an effective treatment, which requires a systematic national screening program. Since colorectal cancer is a major cause of mortality in Spain, these results support the widespread use of the screening for colorectal cancer by testing for faecal occult blood test with immunochemical applied an annual basis.

I. Introducción

El objetivo del cribado del cáncer es reducir la incidencia y/o la mortalidad en la medida que detecta las lesiones precursoras o la enfermedad en una fase preclínica y mejora la efectividad del tratamiento con respecto a si se hubiera aplicado en la fase clínica de la enfermedad.

Sin embargo, para que el cribado de un cáncer implique una mejora de la efectividad debe aplicarse en aquellas neoplasias cuya incidencia sea relativamente elevada, con una fase preclínica detectable, con un tratamiento efectivo en esta fase precoz de la enfermedad y con garantías de alta cobertura y participación de la población diana. Igualmente se debe garantizar la calidad y accesibilidad a las pruebas diagnósticas adicionales y al tratamiento y rehabilitación, en el caso de precisarse alguna de estas intervenciones.

La incidencia del cáncer colorrectal (CCR) muestra en España una tendencia ascendente en las últimas décadas. Por tanto, constituye un importante problema de salud, aunque no es percibido con gran preocupación por la población.

El CCR es uno de los tumores que dispone de evidencias sobre el beneficio de realizar estrategias de detección precoz. Su cribado lo recomienda el Consejo Europeo y está incluido en las estrategias del cáncer del Sistema Nacional de Salud y en la mayoría de los planes oncológicos de las Comunidades Autónomas.

Sin embargo, aún persiste el debate sobre la prueba de cribado que se debería utilizar y cuál es la estrategia de intervención con mejor relación coste-efectividad. Las pruebas de sangre oculta en heces (SOH) y la colonoscopia representan los extremos de un amplio espectro de potenciales estrategias de cribado. El primer método se caracteriza por su sencillez y bajo coste, el segundo por su eficacia y amplitud.

La adopción de nuevas tecnologías y su financiación pública por parte de los sistemas sanitarios ha generado la necesidad de contar con herramientas y organismos que sean capaces de manejar la información necesaria para guiar una asignación de recursos más racional, donde se contemple por una parte el coste -no sólo el gasto- que genera para el sistema la adopción o no de una tecnología innovadora, pero también el valor o efecto sobre la salud de individuos y poblaciones de dichas innovaciones. La evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que nos permiten examinar estas consecuencias.

El papel de la evaluación económica (análisis coste-efectividad) de tecnologías sanitarias consiste, de manera muy sintética, en intentar recorrer el camino que lleva de la efectividad a la eficiencia. Para realizar este tránsito necesitamos conocer qué cantidad de recursos es necesario invertir para que una tecnología determinada esté al alcance de la población que la necesita -el coste- pero también qué resultados en términos de mejora de salud va a proporcionar a la población referida, es decir, cuál es el valor de dicha tecnología.

Los estudios coste-efectividad son la herramienta básica para el análisis de la eficiencia de las intervenciones sanitarias. Su uso se ha visto frenado por la limitada comparabilidad y transparencia de los estudios y por la utilización, en ocasiones, de asunciones arbitrarias⁽¹⁾. La respuesta de los investigadores a estas críticas se ha centrado en la elaboración de recomendaciones que ayuden a homogeneizar los métodos y en el desarrollo de herramientas de análisis más válidas. El informe del panel de expertos americanos centrado en la definición del caso de referencia es un ejemplo de la primera línea de respuesta⁽²⁾.

Cuando la decisión sobre un problema implica un riesgo que persiste con el paso del tiempo, el modelo de Markov es uno de los procedimientos más apropiados para llevar a cabo la evaluación económica^(3,4). Los componentes claves del modelo de Markov son los estados de salud, las probabilidades de transición, los costes correspondientes y los datos sobre resultados⁽⁵⁾.

II. Antecedentes

El CCR es una enfermedad de gran magnitud epidemiológica por la notable morbimortalidad y la trascendencia socioeconómica que conlleva. Las tasas de incidencia se han incrementado de forma significativa en la última década, de tal manera que representan la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer, tanto en hombres como en mujeres, en la mayoría de los países desarrollados y la primera causa si consideramos conjuntamente ambos sexos⁽⁶⁾. En el año 2002, España presentaba una tasa estimada de incidencia ajustada por población mundial de 36,8 por 100.000 habitantes en hombres (12.418 casos) y de 22,5 (9.546 casos) para mujeres (tabla 1). Comparando con los países europeos, España presenta tasas de incidencia favorables^(6,7). En el año 2006, la tasa ajustada de mortalidad de cáncer de colon fue de 12,62 por 100.000 hombres (5.633 defunciones) y de 6,77 por 100.000 mujeres (4.279 defunciones)⁽⁶⁾. La tasa ajustada de mortalidad para cáncer de recto fue, respectivamente, de 4,58 (1.952 defunciones) y 2,04 (1.211 defunciones). En ambas localizaciones, la mortalidad tiene una tendencia ascendente.

Tabla 1. Incidencia estimada y mortalidad por CCR en los países de la Unión Europea en el año 2002.

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*
Alemania	31.756	45,5	14.396	19,9	32.053	33,1	16.467	15,7
Austria	2.713	42,1	1.325	20,1	2.451	27,8	1.325	13,9
Bélgica	3.304	37	1.732	18,7	3.130	26,8	1.764	14,1
Dinamarca	1.828	41	1.058	23,3	1.800	33	1.114	19,2
España	12.418	36,8	6.553	18,5	9.546	22,5	5.206	11,3
Finlandia	1.031	25,5	477	11,5	1.146	21,1	573	9,8
Francia	19.229	40,8	9.078	18,2	15.718	25,9	8.019	11,8
Grecia	1.937	19,4	1.025	9,7	1.832	15,6	1.006	8
Holanda	4.940	40,9	2.329	18,9	4.582	30,8	2.313	14,4
Irlanda	1.075	43,1	591	23,6	813	27	433	13,7
Italia	20.457	39,3	9.061	16,5	17.276	26,6	7.909	10,9
Luxemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,8	66	13,4
Portugal	2.826	36	1.643	20	2.158	21,1	1.307	11,9
Reino Unido	19.407	39,2	8.912	30,4	16.562	26,5	8.278	12,4

Tabla 1. Incidencia estimada y mortalidad por CCR en los países de la Unión Europea en el año 2002.

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*	Casos	Tasa Ajustada*
Suecia	2.761	33,4	1.273	14,9	2.634	26,2	1.209	11,1

*Tasa ajustada por 100.000 habitantes (población estándar mundial).

Fuente: Globocan 2002⁽¹⁾, <http://www-dep.iarc.fr/>

Esta situación epidemiológica no se corresponde con las posibilidades de modificación de la historia natural del CCR. Dado que el 80% de los CCR son de presentación esporádica y tienen como lesión precursora el pólipo adenomatoso, de los cuales sólo un 5% progresarán a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de evolución de 10 años⁽⁹⁾, es posible interferir y modificar su evolución natural. Las posibilidades de intervención se sitúan antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, interrumpiendo su progresión (prevención primaria), o detectando el CCR en su estadio preclínico (prevención secundaria).

Además existen formas hereditarias de CCR y agregaciones familiares no filiadas en las que podría existir un componente hereditario⁽¹⁰⁾. Esta variabilidad de presentación del CCR hace necesaria la correcta estratificación de la población en niveles de riesgo, para poder proponer la estrategia preventiva más adecuada^(11,12). En este sentido, el instrumento más importante de intervención consiste en la realización de una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de factores de riesgo individuales y en familiares de primer, segundo y tercer grado.

Los factores asociados a un mayor riesgo de CCR se relacionan con la edad, la herencia, la dieta y los estilos de vida, la mayoría modificables a través de estrategias de prevención primaria. La transición del pólipo adenomatoso a CCR está íntimamente relacionada con la edad en ambos sexos. El riesgo anual de transición se sitúa en 2,6% en individuos de 55 a 59 años y en 5,6% en los mayores de 80 años. El riesgo acumulado de progresión en 10 años es del 25% a la edad de 55 años y asciende al 43% a los 80 años⁽¹³⁾.

II.1. Prevención primaria

Entre los factores de riesgo modificables, el efecto de determinadas características de la dieta es actualmente la hipótesis de causalidad más

consistente. En concreto, el consumo de carne roja (RR=1,28; IC95%:1,15-1,42), carne procesada (RR=1,20; IC:1,11-1,31) y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego pueden incrementar el riesgo de CCR^(11,14,15). En cambio, la leche y otros productos lácteos (RR=0,86; IC95%:0,78-0,94)^(16,17), el pescado⁽¹⁴⁾ y las frutas y vegetales⁽¹⁸⁾, podrían tener un efecto protector, éstas últimas a través de su contenido en fibra. No obstante, aunque el estudio europeo EPIC atribuye a la fibra de la dieta una reducción importante del riesgo de CCR⁽¹⁹⁾, sus resultados no se confirman en amplios estudios prospectivos, especialmente cuando se controlan otros factores de riesgo de CCR⁽²⁰⁾. El efecto de la fibra sobre la disminución de la incidencia o recurrencia de los adenomas colorrectales es también inconsistente⁽²¹⁻²⁴⁾. La administración de suplementos de ácido fólico no reduce el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales y puede incrementar el riesgo de adenomas de alto grado y neoplasias de otras localizaciones^(25,26). A los 7 años de seguimiento en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) Women's Health Initiative, la administración de suplementos de calcio con vitamina D no modifica la incidencia de CCR⁽²⁷⁾, aunque la evidencia aportada por dos ECA sugiere que podrían disminuir la recurrencia de los pólipos adenomatosos (RR=0,74; IC95%:0,58-0,95)⁽²⁸⁾. La administración de antioxidantes tampoco confiere un efecto protector frente al CCR o a la recurrencia de los adenomas^(29,30).

Otros factores de riesgo identificados son la obesidad, la inactividad física, el consumo de tabaco y la ingesta de alcohol. Las cohortes del Women's Health Study⁽³¹⁾ y Framingham⁽³²⁾ confirman la asociación del sobrepeso y la obesidad con el CCR. Cuatro meta-análisis muestran la consistencia de esta asociación⁽³³⁻³⁶⁾. Esta relación es menos evidente en el cáncer de recto que en el de colon y parece que puede ser la obesidad central la que confiere el exceso de riesgo^(32,34). De manera complementaria, los estudios epidemiológicos muestran que la reducción del peso y la realización de ejercicio físico regular tienen un efecto beneficioso en la prevención de esta neoplasia (RR=0,78; IC95%:0,68-0,91 en hombres y RR=0,71; IC:0,57-0,88 en mujeres)⁽³⁷⁾. La intensidad, duración, frecuencia y mantenimiento en el tiempo del ejercicio físico pueden asociarse a una mayor reducción del riesgo⁽³⁸⁾. Para observar el incremento de riesgo atribuible al tabaco es necesario un periodo de inducción largo y una dosis y tiempos de consumo elevados⁽³⁹⁻⁴¹⁾. El consumo de alcohol muestra una clara relación dosis dependiente en el incremento de riesgo de CCR⁽⁴²⁻⁴⁴⁾,

aunque a partir de un consumo de 45 gr. diarios, el riesgo se multiplica por 1,4 en relación con los no bebedores (RR=1,41;IC95%:1,16-1,72)⁽⁴⁴⁾.

En cuanto al posible efecto protector de determinados fármacos, numerosos estudios observacionales muestran que diversos anti-inflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen significativamente el riesgo de adenomas y CCR⁽¹¹⁾. Sin embargo, la disminución de incidencia de CCR no se confirma en el único ECA que evalúa la eficacia de 325 mg/día de ácido acetilsalicílico en la prevención del infarto de miocardio en varones⁽⁴⁵⁾. Por el contrario, el ECA de dosis más bajas, de 81 mg/día, disminuye la tasa de recurrencia de los adenomas colorrectales⁽⁴⁶⁾. La revisión sistemática de la USPSTF muestra como el ácido acetilsalicílico a dosis altas (≥ 325 mg/d) y durante largos periodos de consumo, en torno a los 10 años, disminuye la incidencia de adenomas (RR=0,82; IC95%:0,7-0,95) y CCR (RR=0,78; IC95%:0,63-0,97). Para observar beneficios en la reducción de la mortalidad específica por CCR se requieren mayores tiempos de consumo, sobre todo en las mujeres⁽⁴⁷⁾. En el análisis conjunto de los ECA British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial se confirma la reducción de la incidencia de CCR con dosis de 300 mg/día o más de ácido acetilsalicílico durante al menos 5 años y tras un periodo de latencia de 10 años (RR=0,60; IC95%:0,42-0,87)⁽⁴⁸⁾. La revisión sistemática Cochrane confirma que el ácido acetilsalicílico reduce significativamente la recurrencia de adenomas tras tres años de seguimiento (RR=0,77; IC95%:0,61-0,96)⁽⁴⁹⁾. Estos beneficios potenciales se asocian a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal, que es dosis dependiente, y probablemente a un mayor riesgo de ictus hemorrágico, aunque con menor nivel de evidencia. En otra revisión sistemática de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) se demuestra que otros AINE, diferentes al ácido acetilsalicílico, reducen la incidencia de adenomas y CCR y los inhibidores de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib) disminuyen la recurrencia de adenomas. Sin embargo, estos fármacos presentan importantes efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales⁽⁵⁰⁾. En concreto, el inhibidor de la COX-2 celecoxib a dosis de 400 mg/día, evaluado en un ECA de prevención de adenomas colorrectales esporádicos, muestra eficacia para disminuir su recurrencia (36% en la aparición de adenomas y 51% en adenomas avanzados), pero a expensas de aumentar la mortalidad y los eventos cardiovasculares (RR=1,57; IC95%:1,03-2,38), con un incremento de riesgo dosis dependiente^(51,52). Estos resultados son coincidentes con los de otro ECA de diseño similar con el mismo fármaco⁽⁵³⁾ y con el

rofecoxib⁽⁵⁴⁾. En consecuencia, la desfavorable relación beneficio-riesgo del ácido acetilsalicílico y otros AINE e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 junto con la inconsistencia de las evidencias sobre la dosis y tiempo de consumo necesario para alcanzar los beneficios, conlleva a no recomendar su utilización en la prevención primaria del CCR en individuos de riesgo medio. En metaanálisis de estudios observacionales, el tratamiento hormonal a largo plazo en la postmenopausia muestra una asociación inversa con el CCR, que no alcanza significación estadística en los ECA WHI^(55,56) y HERS-II⁽⁵⁷⁾, además de incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar, cáncer de mama y colestiasis^(11,58). Estos aspectos, junto con sus potenciales efectos adversos, no permiten garantizar una adecuada relación beneficio-riesgo para su recomendación a la población general. Recientemente, en un estudio de casos y controles se observa que el uso de estatinas durante, al menos, cinco años puede reducir hasta un 60% el riesgo de CCR⁽⁵⁹⁾. Estos resultados no se confirman en un meta-análisis de 6 ECA y 3 estudios de cohortes⁽⁶⁰⁾.

II.2. Prevención secundaria

La eficacia del cribado del CCR en la población de riesgo medio (personas asintomáticas y sin antecedentes familiares ni personales relacionados con el CCR a partir de los 50 años) está avalada por evidencias directas e indirectas. No obstante, existe controversia sobre la estrategia de cribado más efectiva.

Las pruebas de detección de SOH con mejor evaluación y calidad de evidencia sobre su eficacia para la detección de neoplasias colorrectales en población asintomática, son las que utilizan como reactivo el guayaco (SOHg) [Hemoccult[®], Hemoccult II[®], Hemoccult II Sensa[®]]. Mediante una reacción de oxidación, la actividad pseudoperoxidasa de los alimentos y de la hemoglobina animal produce, en presencia de un revelador (peróxido de hidrógeno), un cambio de color en el papel impregnado con resina de guayaco. El metaanálisis de Hewitson et al.⁽⁶¹⁾ evalúa conjuntamente los resultados de los cuatro ECA disponibles, en los que han participado más de 300.000 individuos con un seguimiento de entre 8 y 18 años (Funen, Dinamarca; Goteborg, Suecia; Minnesota, EE.UU.; Nottingham, Reino Unido). En el grupo de cribado bienal se consigue una disminución de la mortalidad por CCR del 15% (RR=0,85; IC95%:0,78-0,92) y al ajustar por participación esta reducción aumenta hasta el 25% (RR=0,75; IC95%:0,66-0,84), aunque

recientemente se ha puesto en duda su capacidad para reducir la mortalidad por todas las causas (RR=1; IC95%:0,99-1,02)⁽⁶²⁾. Por tanto, si se ofrece este cribado a 10.000 personas durante 10 años y el 66% participa, al menos, en una ronda del cribado, se pueden prevenir 8,5 muertes por CCR⁽⁶³⁾. El periodo de seguimiento más largo corresponde al ECA de Minnessota, que tras 18 años confirma una reducción significativa de la mortalidad del 33% (RR=0,67; IC95%:0,50-0,87) cuando el cribado con SOH (Hemoccult rehidratado) es anual y del 21% (RR=0,79; IC95%:0,62-0,97) cuando éste se realiza cada dos años⁽⁶⁴⁾. Además, este ECA es el único que publica una disminución de la incidencia de CCR, entre un 17% con cribado bienal (RR=0,83; IC95%:0,73-0,94) y un 20% con cribado anual (RR=0,80; IC95%:0,70-0,90), a través de la identificación y exéresis de los adenomas precusores⁽⁶⁵⁾. Estos resultados son consistentes con los de otros ECA que utilizan SOHg no rehidratada y comunican reducciones de mortalidad del 15 al 18% con el cribado bienal⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾.

La principal limitación de su utilización en el cribado de neoplasias colorrectales es el alto porcentaje de resultados falsos positivos (entre un 0,8% y un 15%)⁽⁷¹⁾ que obligan a la realización de una prueba más invasiva y cara, como es la colonoscopia. Dado el bajo valor predictivo de un resultado positivo en la identificación del CCR, por cada paciente con cáncer aproximadamente 50 personas (con SOHg rehidratada) o 10 (con SOHg no rehidratada) sufrirán una colonoscopia innecesaria. Otro factor limitante es su relativa baja sensibilidad para detectar CCR (37% en pruebas únicas, 81% en pruebas repetidas no rehidratadas y 92% en pruebas repetidas y rehidratadas), mayor para Hemoccult Sensa⁽⁷¹⁾. La revisión sistemática realizada por la US Preventive Services Task Force (USPSTF), que incluye estudios hasta 2007^(72,73), concluye que Hemoccult Sensa tiene una sensibilidad más alta para CCR (64% al 80%) que Hemoccult II pero la especificidad es inferior (87% al 90%)⁽⁷⁴⁾. La sensibilidad es menor para los adenomas ya que sangran con menor frecuencia. La rehidratación de las tiras de guayaco permite mejorar la sensibilidad de la prueba pero la pérdida de especificidad determina que el 38% de los sujetos cribados con periodicidad anual y el 28% de los cribados bienalmente precisarán al menos una colonoscopia, de manera que se incrementa la detección azarosa de cánceres y entra en controversia la verdadera eficacia de este cribado^(75,76).

La sensibilidad en la práctica clínica puede ser menor que la obtenida en los ECA de manera que en un estudio es tan solo del 13% para CCR y del 11% para neoplasias colónicas avanzadas⁽⁷⁷⁾. La utilización de una única muestra de heces obtenida mediante examen

rectal digital consigue menor sensibilidad (5%) que las clásicas seis muestras recogidas por el sujeto durante tres días (24%)⁽⁷⁸⁾. Por último, otro inconveniente es la necesidad de realizar restricciones dietéticas (carne roja, nabos, etc.) y farmacológicas (gastroerosivos, vitamina C) para evitar resultados falsos positivos y falsos negativos, aspecto que podría condicionar un bajo cumplimiento de la población en la que se aplique. De hecho, una revisión sistemática de los ECA aporta que la restricción dietética no reduce la tasa de resultados positivos de la SOHg y cuanto más se restringe la dieta menor es el cumplimiento con el cribado⁽⁷⁹⁾. Tampoco existen evidencias que apoyen la supresión de los suplementos de hierro durante la realización de la prueba.

Con el objetivo de mejorar la validez de la prueba de SOH y el cumplimiento con la misma, se han desarrollado métodos inmunológicos (SOHi) cualitativos (OC-Light[®], FECA-EIA[®], InSure[®]) y cuantitativos (Immudia Hem[®], OC-MICRO[®], OC-Sensor[®] SENTiFOB[®]), que detectan específicamente la hemoglobina humana, por lo que no precisan restricción de determinados alimentos durante la recogida de las muestras, y también métodos fluorométricos (HemoQuant[®]), actualmente en desuso.

Las pruebas cualitativas de SOHi desarrolladas en los últimos 5 años han permitido simplificar el proceso de recogida de la muestra, su mantenimiento y procesamiento (5 min). La prueba de aglutinación en latex, que utiliza tiras reactivas impregnadas de anticuerpos contra la Hb humana y anticuerpos control, detecta concentraciones entre 40 y 300 µg Hb/g de heces.

Las pruebas SOHi cuantitativas permiten detectar entre 20 y 2.000 µg Hb/g de heces. La determinación cuantitativa de hemoglobina en heces con el analizador OC-MICRO ha sido evaluada en individuos sintomáticos y asintomáticos de alto riesgo por sus antecedentes personales o familiares de neoplasia colorrectal⁽⁸⁰⁾. En ellos, con el punto de corte de 75 ng/ml la sensibilidad para detectar CCR es del 94%, más baja para los adenomas, y la especificidad del 87%. Este método requiere disponer del analizador y tiene un coste superior al guayaco. En el estudio de Guittet et al⁽⁸¹⁾ sobre 10.673 sujetos asintomáticos de riesgo medio, el Immudia, con el punto de corte de 75 ng/ml, obtiene similar porcentaje de resultados positivos que Hemoccult II no rehidratado (2,4%) con una mejora del 90% en la sensibilidad y un 33% en la especificidad para la detección de neoplasias colorrectales avanzadas. Con el punto de corte de 50 ng/ml detecta 2,3 más neoplasias avanzadas que el guayaco, sin perder especificidad. Y con el punto de corte de 20 ng/ml, su sensibilidad es máxima, detectando un

50% más de CCR y un 256% más de adenomas de alto riesgo, pero a expensas de aumentar los falsos positivos, de manera que por cada neoplasia avanzada identificada se producen 2,17 resultados falsos positivos extras (IC95%:1,65-2,85). La revisión sistemática del Centre for Reviews and Dissemination, que incluye estudios publicados hasta el año 2004, estima que la sensibilidad de SOHi para la detección de neoplasias colorrectales varía entre el 5% y el 63% y la especificidad está en torno al 89%⁽⁷¹⁾. La sensibilidad para la detección de CCR varía entre el 2% y el 98%, para todos los adenomas entre el 4% y el 63% y para los adenomas > de 1 cm entre el 28 y el 67%⁽⁷¹⁾. Sin embargo, desde el año 2006 se han publicado nuevos estudios que estiman una sensibilidad entre el 63% y el 86% para la detección de CCR y adenomas^(72,81-83). La revisión sistemática de la USPSTF concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección de CCR (61-69%) que la prueba de SOHg no rehidratada Hemoccult II (25-38%), pero menos específica (91-98% vs 98-99%)⁽⁷⁴⁾. El único ECA que compara SOHi y SOHg en una muestra de base poblacional, obtiene una mayor eficacia de la prueba SOHi (OC-Sensor) para la detección de CCR y adenomas avanzados y una participación y cumplimiento superiores con SOHi⁽⁸³⁾.

Otra alternativa de cribado de CCR es la combinación de un método inmunológico tras un guayaco positivo, la cual ha mostrado un buen rendimiento con disminución de los resultados falsos positivos⁽⁸⁴⁾. Un ejemplo es la realización de Hemoccult II Sensa seguido de HemeSelect en los resultados positivos (Sensibilidad = 66%, Especificidad = 97%)^(72,73,85,86). En estudios más recientes la positividad de ambos métodos alcanza una sensibilidad para CCR del 95% (IC95%:81,8-99,1) y para neoplasias colorrectales avanzadas del 90,1% (IC95%:84,4-94); la especificidad es del 39,5% (IC95%:36-43,1) y 47,8% (IC95%:43,9-51,8), respectivamente⁽⁸⁴⁾.

En definitiva, los métodos inmunológicos de detección de sangre en heces mejoran la detección de neoplasias colorrectales avanzadas y la participación en el cribado. Además, las pruebas de SOHi cuantitativas aportan la ventaja de poder fijar el mejor punto de corte para alcanzar el objetivo del cribado en subgrupos de población de diferente riesgo. Sin embargo, todavía no se disponen de evidencias directas sobre su eficacia en la reducción de la morbimortalidad del CCR⁽⁸⁷⁾. Su coste es discretamente superior a SOHg, pero su relación coste-efectividad se muestra favorable en diversos estudios, especialmente si se realiza con periodicidad anual^(88,89).

La OMS y la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva recomiendan seleccionar el tipo de prueba de detección de SOH en función de la adherencia de la población a los requerimientos de restricción dietética y según la disponibilidad de recursos de colonoscopia⁽⁹⁰⁾. Los métodos basados en el guayaco pueden seleccionarse cuando el cumplimiento con la dieta es bueno y se dispone de suficientes recursos endoscópicos para el seguimiento de los pacientes con pruebas positivas. Los métodos inmunológicos evitan los inconvenientes creados por la dieta y los fármacos y permiten una mejor estandarización y control de calidad del proceso, por lo que resultan más adecuados para cribados poblacionales. En España, las Comunidades de Murcia, Cataluña y Valencia disponen de programas piloto de cribado poblacional del CCR. Murcia utiliza una prueba inmunológica de SOH como método de cribado mientras que las otras dos CC.AA. emplean pruebas de detección de SOH basadas en guayaco. Recientemente Cataluña ha decidido migrar hacia la prueba inmunológica de SOH.

La sigmoidoscopia y la colonoscopia son técnicas más sensibles, pero también más invasivas y requieren una mayor dotación tecnológica y de profesionales especializados⁽⁹¹⁾. La sigmoidoscopia alcanza hasta los 65 cm, distancia que le permite visualizar el recto, sigma y la porción distal del colon descendente, donde se localizan el 60% de todos los CCR y la mayoría de los pólipos^(92,93). Su sensibilidad para detectar CCR se estima del 58-86%⁶⁹. La colonoscopia permite visualizar todo el colon, sobre todo cuando se efectúa bajo sedación y para considerar la exploración completa debe llegar hasta ciego, con visualización de la válvula ileo-cecal o del orificio apendicular. Ambas técnicas además permiten resear simultáneamente el pólipo adenomatoso, lesión precursora de la mayoría de los cánceres colorrectales⁽⁹¹⁾. La ventaja atribuida a la colonoscopia se basa en que una proporción importante de neoplasias avanzadas proximales no presentan lesiones sincrónicas distales y, por tanto, no serían detectadas mediante sigmoidoscopia⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Aún así, la colonoscopia no es una técnica infalible y puede no visualizar el CCR: el 5,9% de los localizados en el colon derecho, el 5,5% en el colon transverso, el 2,1% en el colon descendente y el 2,3% en rectosigma. Los factores que predicen mayor riesgo de resultado falso negativo son la edad avanzada, la enfermedad diverticular, la localización en colon derecho y transverso y la realización de la endoscopia en consulta (versus hospitalaria) y por personal diferente a los gastroenterólogos⁽⁹⁵⁾. Estudios comparativos con la colonoscopia virtual atribuyen a la colonoscopia convencional una sensibilidad del

87,5% (IC95%:74,8-95,3%) para adenomas de tamaño ≥ 10 mm y de 92,3% (IC95%:87,1-95,3%) para adenomas ≥ 6 mm⁽⁹⁶⁾.

Actualmente están en curso diversos ECA para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia y la colonoscopia⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾. Estos ECA deberán permitir discernir si una única sigmoidoscopia flexible entre los 55 y 64 años (*UK-Multicentre Randomised Trial*⁽⁹⁷⁾ y *SCORE-Trial de Italia*⁽⁹⁸⁾), muestra los mismos beneficios que realizar sigmoidoscopias periódicas a intervalos de 5 años en personas asintomáticas de 55 a 74 años (*PLCO Cancer Sreening Trial de EE.UU*⁽⁹⁹⁾). Todavía no se dispone de resultados en términos de reducción de mortalidad por CCR, pero sus resultados intermedios muestran que la tasa de detección de CCR (0,3-0,5%) y adenomas distales (7,2-12,1%) es superior a la obtenida en los ECA de detección con SOHg (0,2% y 0,8%, respectivamente)^(98,99). La tasa de detección de adenomas avanzados mediante sigmoidoscopia es, sin embargo, inferior a la obtenida con colonoscopia⁽¹⁰⁰⁾. El estudio cuasi-experimental noruego *Telemark Polyp Study* muestra que tras 13 años de seguimiento la sigmoidoscopia con polipectomía reduce la incidencia de CCR, adenomas avanzados y adenomas ≥ 5 mm en personas de 50 a 59 años^(101,102). A partir de estudios de casos y controles se estima que una sigmoidoscopia negativa confiere protección frente a CCR y adenomas avanzados durante un periodo de 9 a 10 años⁽¹⁰³⁾, por lo que de manera conservadora se suele recomendar un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado⁽¹⁰⁴⁾. Sin embargo, si la exploración la realiza un endoscopista experimentado, con adecuada preparación intestinal y con inserción del endoscopio por encima de los 40 cm, un intervalo de 10 años podría estar justificado⁽¹⁰⁴⁾.

La Asociación Española de Gastroenterología ha puesto en marcha un ECA multicéntrico (NCT00906997) en 8 CC.AA. que compara la eficacia de la colonoscopia con la SOHi (OC_Sensor[®]) en el cribado del CCR. El National Cancer Institute está realizando un ECA piloto con colonoscopia con objetivos similares (identificación NCT00102011)⁽¹⁰⁵⁾. Estos ECA permitirán establecer con mayor precisión el intervalo idóneo entre colonoscopias de cribado. Estudios de casos y controles estiman que una colonoscopia negativa protege durante 20 años o más (OR=0,26; IC del 95%:0,16-0,40)⁽¹⁰⁶⁾. Estudios de cohortes muestran que el riesgo de adenomas avanzados y CCR a los 5 años de una colonoscopia negativa es aproximadamente del 1%⁽¹⁰⁷⁾. Además, la reducción de la incidencia de CCR se estima que es de 45% (IC del 95%:27-59%) a los 5 años de la colonoscopia y de 72% (IC del 95%:35-

99,9%) a los 10 años⁽¹⁰⁸⁾. De acuerdo con estas evidencias se recomienda un intervalo de 10 años entre colonoscopias de cribado⁽¹⁰⁴⁾.

La combinación de SOH y sigmoidoscopia no supera la eficacia de cada una de estas técnicas por separado, con similares tasas de detección de neoplasias colorrectales avanzadas, y puede incrementar los riesgos del cribado. Esta estrategia combinada, frente a la utilización exclusiva de la sigmoidoscopia, está siendo evaluada en ECA realizados en Dinamarca, Noruega y Holanda. La combinación de SOHi y sigmoidoscopia no supera a la sigmoidoscopia en una única ronda de cribado poblacional del ECA noruego NORCCAP, tanto en el número de CCR como de adenomas de alto riesgo detectados⁽¹⁰⁹⁾. La combinación de SOHg y sigmoidoscopia tampoco supera a la SOHg como única prueba de cribado en el ECA danés Funen-2⁽¹¹⁰⁾. En el estudio Funen-3 la estrategia combinada tampoco supera al cribado bienal con SOHg en la tasa de detección de CCR y adenomas avanzados⁽¹¹¹⁾.

La sensibilidad de la estrategia combinada no es superior a la de la sigmoidoscopia. En un estudio de muestra amplia, la realización del cribado asociando la detección de SOHg rehidratada con la sigmoidoscopia alcanza una sensibilidad del 76%, similar a la obtenida con la sigmoidoscopia sola⁽¹¹²⁾. El valor predictivo positivo de la estrategia combinada (2,8%) es inferior al de SOHg (5,4%)⁽¹¹⁰⁾.

A pesar de las controversias sobre la efectividad del cribado en la población asintomática, actualmente las principales agencias, como la USPSTF⁽¹¹³⁾, Canadian Task Force⁽¹¹⁴⁾ y la American Cancer Society⁽¹⁰⁴⁾ recomiendan el cribado del CCR con SOH de elevada sensibilidad, sigmoidoscopia y/o colonoscopia. La American Cancer Society ha incluido además la colonoscopia virtual y la detección molecular de alteraciones del ADN en heces, como métodos válidos de cribado. La recomendación del Consejo de la Unión Europea a sus Estados Miembros en el año 2003 incluye el cribado del CCR mediante SOH en población de 50 a 74 años⁽¹¹⁵⁾. La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud también recomienda el cribado de CCR con SOH⁽¹¹⁶⁾. Algunos estudios, sugieren que la alternativa más coste-efectiva es realizar una única colonoscopia a los 55 años, edad de máxima incidencia del CCR, y posteriormente seguir únicamente a los individuos con pólipos de riesgo⁽¹¹⁷⁾, mientras que otros proponen emplear sistemas de gradación del riesgo para preseleccionar los individuos que más se beneficiarían del cribado primario con colonoscopia⁽¹¹⁸⁾. En España, el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)⁽¹¹⁹⁾, de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, recomienda realizar una adecuada clasificación del nivel de

riesgo de CCR a través de una completa historia personal y familiar, que favorezca la búsqueda activa de las personas con factores de riesgo elevado y cribar a las personas de riesgo medio a partir de los 50 años, con alguna de las siguientes estrategias: SOH con periodicidad anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años. Dada la incertidumbre existente sobre la estrategia más efectiva, su aplicación en nuestro medio requiere la evaluación previa de la efectividad, aceptabilidad, relación coste-efectividad y recursos necesarios para la implementación de la estrategia seleccionada.

La limitación más importante de este cribado es la participación de la población, especialmente cuando lo comparamos con otros programas. En los diversos ECA con SOH, el cumplimiento con todas las rondas del cribado no supera el 50%^(61,63) y este aspecto es decisivo para alcanzar la efectividad de la intervención. De hecho, en el ECA con SOHg de Funen, Dinamarca, la menor magnitud de la reducción de mortalidad por CCR obtenida en la novena ronda del cribado, 11% frente al 18% conseguido en la quinta, se atribuye al descenso de participación de la población de estudio⁽¹²⁰⁾. En Australia se ha conseguido una mayor participación con SOHi que con SOHg (OR=1,9; IC95%:1,6-2,2), pero la tasa de detección de neoplasias fue similar con ambos métodos⁽¹²¹⁾. La mayor participación con SOHi frente a SOHg se confirma en otros estudios^(83,122).

En los ECA con endoscopia la participación es variable: 58% en Italia⁽⁹⁸⁾, 71% en UK⁽⁹⁷⁾ y 83% en USA⁽⁹⁹⁾. En los estudios que comparan diferentes estrategias de cribado, la prueba empleada se considera un determinante de la participación, de manera que en un ECA italiano⁽¹²³⁾ se obtiene mayor cumplimiento con SOH que con sigmoidoscopia y en Dinamarca⁽¹¹¹⁾ la participación en el cribado con SOHg supera a la estrategia combinada (SOHg más sigmoidoscopia). La participación de los médicos de atención primaria en el programa de cribado incrementa significativamente el cumplimiento⁽¹²³⁾. La aceptación de la colonoscopia es inferior a sigmoidoscopia y SOHi en el ECA italiano SCORE-3⁽¹⁰⁰⁾.

Esta baja participación puede ser explicada por diferentes motivos: las características de las distintas pruebas de cribado y la preparación que requieren la mayoría de ellas, el insuficiente conocimiento tanto del cribado como de la enfermedad que tiene la población y la baja percepción social de sus beneficios.

Recientemente se están evaluando otras pruebas de cribado del CCR. La colonoscopia virtual consiste en insuflar aire en el intestino a través de una sonda rectal para posteriormente obtener imágenes tomográficas del colon que se reconstruyen por ordenador en dos o tres

dimensiones. Esta prueba carece de los riesgos de la colonoscopia y no requiere sedación, pero no va a permitir la resección simultánea de los pólipos detectados, ni visualiza bien los de tamaño inferior a 6 mm⁽¹²⁴⁾. En consecuencia, un resultado positivo requiere realizar una colonoscopia convencional, el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal⁽¹⁰⁴⁾.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonoscopia virtual en términos de incidencia o mortalidad por CCR. Los estudios disponibles centran su objetivo en la detección de neoplasias colorrectales avanzadas. En estudios comparativos con la colonoscopia convencional, la colonoscopia virtual muestra similares tasas de detección de pólipos ≥ 6 mm y neoplasias avanzadas en población de riesgo medio (asintomáticos >50 años), con menor número de polipectomías y menor riesgo de perforación colónica^(96,125,126). La sensibilidad y especificidad de la colonoscopia virtual es de 82-93% y 86-97%, respectivamente, para pólipos de tamaño igual o superior a 10 mm^(74,96,126). Para detectar pólipos de 6-9 mm la sensibilidad es de 63-86% y la especificidad de 86-93% y para CCR, la sensibilidad se sitúa en 96%^(74,126). La eficacia de la colonoscopia virtual para detectar adenomas planos es muy baja⁽¹²⁷⁾. Cuando se emplea contraste oral para el marcaje de las heces sin limpieza del colon, la sensibilidad es de 90% (IC95%:86-94%) y la especificidad de 92% (IC95%:90-95%), con un valor predictivo negativo de 94% (IC95%:91-96%)⁽¹²⁸⁾. Estos valores dependen fundamentalmente del tamaño y forma de la lesión, de la experiencia del radiólogo y del tipo de tecnología empleada. Las técnicas más avanzadas que utilizan multidetector, múltiples cortes <5 mm e integración de 2 y 3 dimensiones, mejoran considerablemente la validez de la prueba⁽¹⁰⁴⁾.

Un valor adicional de la colonoscopia virtual es la detección de patología extracolónica significativa en el 4,5-16% de los individuos cribados, pero se desconoce sus consecuencias en términos de potenciales beneficios, riesgos y costes^(74,129,130). En un reciente análisis de costes, la colonoscopia virtual de 3 dimensiones realizada cada 5 años se muestra más coste-efectiva que la colonoscopia convencional cada 10 años, pero el coste incremental por año de vida ganado es elevado⁽¹³¹⁾.

La videocolonoscopia con imagen de banda estrecha permite realizar cromoendoscopia digital, sustituyendo así al uso de colorantes, y puede distinguir las lesiones colorrectales neoplásicas de las no neoplásicas. Su validez en algunos estudios es similar a la cromoendoscopia, pero supera a la colonoscopia convencional⁽¹³²⁾.

La prueba de ADN fecal identifica alteraciones del ADN presentes en las células de adenomas y CCR, debidas a mutaciones en los genes *K-ras*, *APC*, *p53*, y la existencia de inestabilidad microsatélite, por lo que recientemente se ha considerado en el cribado del CCR^(74,104). Se realiza con una única muestra completa de heces, almacenada en hielo y no requiere restricciones dietéticas o medicamentosas, ni limpieza del colon.

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de ADN fecal en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad^(104,133,134). La sensibilidad y especificidad de la prueba de ADN fecal para identificar CCR es de 52-91% y 82-97%, respectivamente⁽¹³⁴⁻¹⁴⁰⁾. La sensibilidad es menor para los adenomas, 15-82%^(135,139). Estos valores dependen de los marcadores incorporados en la prueba. La mayoría de los estudios disponibles incluyen marcadores de mutaciones en *K-ras*, *APC*, *p53*, mejorando la sensibilidad cuando se añade la detección de inestabilidad microsatélite y el análisis de la integridad del ADN^(104,133). Comparada con la prueba de SOHg, la prueba de ADN fecal tiene mejor sensibilidad para CCR (52% vs 13%), para CCR más adenomas de alto grado de displasia (41% vs 14%) y para neoplasias colorrectales avanzadas (18% vs 11%), con una especificidad similar (94% vs 95%)⁽¹³⁹⁾. Otros estudios le atribuyen una sensibilidad y especificidad similar a la prueba de SOHg sensible (Hemoccult Sensa) para la detección de neoplasias avanzadas⁽¹⁴¹⁾.

La prueba de ADN fecal no es invasiva y carece de efectos adversos directos. Su aceptabilidad es similar a la prueba de SOHg y superior a otras técnicas de cribado de CCR^(104,142). Se desconoce la relevancia clínica y repercusión en el paciente de un resultado positivo con colonoscopia negativa⁽¹⁰⁴⁾. El elevado coste y peor relación coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad⁽¹⁴³⁾. No se dispone de evidencias sobre el intervalo apropiado entre pruebas de ADN fecal de cribado.

La calprotectina fecal ha sido evaluada como método de cribado en 2.321 participantes en el ECA noruego que compara una estrategia combinada de cribado (sigmoscopia asociada a SOHi) frente a la sigmoidoscopia (NORCCAP). Su sensibilidad es superior a la prueba de SOHi FlexSure® pero con una mayor proporción de falsos positivos, que desaconseja su utilización en cribados poblacionales⁽¹⁴⁴⁾.

En la población de riesgo elevado, la evidencia científica recomienda realizar una búsqueda activa de casos (*case-finding*), ofrecerles el cribado con endoscopia^(11,119) y la valoración por unidades

especializadas en CCR hereditario, evaluando la conveniencia de efectuar los correspondientes análisis genéticos^(145,146).

En la actualidad, una de las estrategias que más puede contribuir a disminuir las tasas de incidencia y mortalidad del CCR es la implementación y cumplimiento de protocolos de seguimiento de los pólipos adenomatosos de riesgo (pólipos adenomatosos múltiples: ≥ 3 , con displasia de alto grado, vellosos y tubulares de tamaño igual o superior a 10 mm). El *National Polyp Study*⁽¹⁴⁷⁾ y el *Telemark Polyp Study*⁽¹⁰²⁾ observaron que la polipectomía endoscópica de los adenomas colorrectales esporádicos y el posterior seguimiento colonoscópico de los adenomas de riesgo contribuye a disminuir la incidencia de CCR en más de un 75%, lo que refuerza la necesidad de optimizar el seguimiento de estos pacientes en nuestro entorno. Recientemente, la American Cancer Society y la Task Force de CCR americana han elaborado una guía de seguimiento de los adenomas colorrectales tras la polipectomía⁽¹⁴⁸⁾. La correcta cobertura de los individuos de riesgo elevado es un objetivo inexcusable previo a la implementación de programas poblacionales.

II.3. Coste-efectividad

La revisión sistemática de la USPSTF^(88,117) demuestra que el cribado del CCR es coste-efectivo. En EE.UU., la relación de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado disponibles oscila entre 10.000 y 25.000 dólares por año de vida ganado. El cribado con SOHg anual o bienal dispone de las evidencias más consistentes y favorables sobre su relación coste-efectividad con información de costes directamente obtenida de ECA^(71,149). La limitada información disponible sobre la efectividad y los costes del cribado con SOHi o sigmoidoscopia no permite establecer, de manera consistente, cuál es la estrategia más coste-efectiva, ni la edad óptima de inicio y finalización del cribado^(88,89,117). Los modelos de simulación que asumen adherencia elevada, atribuyen una ganancia similar de años de vida con la colonoscopia cada 10 años, SOHg sensible (p.e. Hemocult SENSA) o SOHi anuales y sigmoidoscopia cada 5 años asociada a SOHg sensible cada 3 años, con un adecuado número de colonoscopias a lo largo del cribado⁽⁸⁸⁾.

Dado que una evaluación de coste-efectividad debe llevarse a cabo en el propio entorno de aplicación, y que para la implantación de programas de cribado poblacional del CCR se precisa alcanzar un consenso sobre la estrategia de cribado a emplear, su periodicidad y la

población diana de intervención, resulta necesario realizar previamente estudios pilotos que evalúen la aceptación de las diferentes estrategias de cribado por parte de la población, su efectividad, los recursos humanos y materiales necesarios y la relación coste-efectividad de su implementación en nuestro medio¹¹, así como evaluar las experiencias que se han llevado a cabo en los países de nuestro entorno. En este sentido, cuatro países europeos tiene instaurados programas poblacionales de cribado de CCR: Alemania, Austria, Francia y Reino Unido, con diferentes rangos de edad de la población diana, método de cribado y periodicidad. Los cuatro países utilizan la prueba de detección de SOH no rehidratada con periodicidad anual o bienal, Alemania asocia la colonoscopia cada 10 años y Austria asocia la colonoscopia cada 10 años y la sigmoidoscopia cada 5 años⁽¹⁵⁰⁾. Nuevamente se pone de manifiesto la variabilidad que existe en el diseño de estos programas de cribado⁽¹¹⁹⁾. En España, la mayoría de los planes de salud de las comunidades autónomas establecen como objetivo el cribado del CCR y hacen referencia a la necesidad de realizar estudios piloto que evalúen la viabilidad de la puesta en marcha de programas de cobertura poblacional. Dado que algunas comunidades están realizando estos proyectos piloto (Murcia, Cataluña y Valencia), urge la difusión de su experiencia y resultados. El diseño de los programas poblacionales debe incluir los aspectos de planificación, implementación y monitorización de los estándares de calidad⁽¹⁵¹⁾, relativos a la participación, la tasa de resultados positivos, la repetición de pruebas, la tasa de detección de cáncer y adenomas, la distribución por estadios, las complicaciones y los efectos en incidencia y mortalidad del CCR, que garanticen la consecución de la efectividad en la reducción de la mortalidad específica de esta enfermedad.

III. Objetivos

El objetivo de este estudio es determinar el coste-efectividad incremental del cribado del CCR en población general asintomática (personas sin antecedentes familiares ni personales relacionados con el CCR) a partir de los 50 años de edad en España mediante 7 estrategias diferentes: SOH anual o bienal con el test guayaco o inmunológico, sigmoidoscopia flexible cada 5 años, colonoscopia cada 10 años y una sola colonoscopia a los 50 años. También es objetivo de este estudio el revisar sistemáticamente las evidencias sobre la efectividad clínica y coste-efectividad del cribado del CCR para su incorporación en el modelo económico.

IV. Metodología

IV.1. Revisión sistemática

Con el fin de comparar los resultados de nuestro modelo con los resultados obtenidos por otros autores, se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas de programas de cribado de CCR. Se aplicó una estrategia de búsqueda, que combinaba términos MESH como Mass Screening, Colorectal Neoplasms, Colonoscopy, Sigmoidoscopy, Fecal Occult Blood y otros términos libres como cáncer, tumor, carcinoma, etc., en las bases de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, sin restricción de fechas y actualizada en julio de 2008. Se consideró suficiente la búsqueda en esta única base de datos puesto que el CRD realiza periódicamente búsquedas sistemáticas de evaluaciones económicas en las principales bases de datos, incluida MEDLINE. Las evaluaciones económicas, seleccionadas de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, fueron revisadas por pares. Los criterios de selección fueron los siguientes:

- Tipo de intervención: Cribado del CCR mediante prueba de SOH (inmunológica o guayaco), sigmoidoscopia, colonoscopia, o colonoscopia virtual. Se incluyeron aquellos estudios en los que se comparaba alguna de estas estrategias de cribado entre ellas o frente a no realizar cribado, una estrategia de cribado en un grupo de edad determinado frente a otro grupo de edad, o estrategias de cribado con distintas periodicidades. Se excluyeron otras pruebas de cribado como la prueba de ADN fecal, el enema de bario y las pruebas genéticas.
- Tipo de paciente: Población general de riesgo medio (personas asintomáticas y sin antecedentes familiares ni personales relacionadas con el CCR). Se excluyeron aquellos estudios realizados en población de riesgo elevado para CCR.
- Tipo de estudio: Evaluaciones económicas basadas en modelos. También se tuvieron en consideración revisiones sistemáticas recientes de evaluaciones económicas. Se excluyeron estudios observacionales o experimentales sobre programas de cribado o registros, aún cuando se realizara valoración de costes.

- Tipo de medida de resultado: Combinación de resultados de costes y resultados de salud, siendo estos últimos los siguientes: años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados (AVG). Se excluyeron otras medidas de resultado como años libres de enfermedad.

IV.2. Estructura del modelo

Desarrollamos un modelo de Markov que considera 10 diferentes estados de salud: normal, adenoma de bajo riesgo, adenoma de alto riesgo, CCR temprano, CCR avanzado, muerte, vigilancia después del adenoma de bajo riesgo, vigilancia después del adenoma de alto riesgo, seguimiento del CCR temprano y seguimiento del CCR avanzado. Al final de cada ciclo anual, las personas estaban en uno de los 10 diferentes estados de salud. Excepto aquellos a los que se les diagnosticó un CCR en el inicio del cribado, las personas estaban sanas a la entrada del modelo. Como las personas en cada estado de salud pueden desarrollar CCR, la probabilidad proviene del porcentaje de incidencia específica por edad. La posibilidad de desarrollar CCR se reduce en los pacientes después de la colonoscopia más polipectomía, dependiendo de la tasa de eficacia preventiva asignada al procedimiento. La duración del tiempo de protección frente al CCR que ofrece la colonoscopia más polipectomía es igual al intervalo de cribado.

El modelo se ha programado en TreeAge Pro 2008 (TreeAge Software, Williamstown, Massachusetts). Para el modelo de Markov utilizamos datos previamente obtenidos en otros estudios y del trabajo de campo. Se evaluó el coste-efectividad relativo del cribado del CCR y se compararon 7 diferentes estrategias:

- Sin programa de cribado.
- Un programa de cribado anual utilizando SOH con el test guayaco.
- Un programa de cribado anual utilizando SOH con el test inmunológico.
- Un programa de cribado utilizando sigmoidoscopia flexible cada 5 años.
- Un programa de cribado con colonoscopia cada 10 años.
- Un programa de cribado bienal utilizando SOH con el test guayaco.

- Un programa de cribado bienal utilizando SOH con el test inmunológico.
- Un programa de cribado con colonoscopia, una sola vez a los 50 años.

El modelo se apoya en un número de asunciones respecto a la historia clínica natural de un caso típico de CCR, sin distinguir entre cáncer de colon y de recto. Las asunciones claves se resumen a continuación:

1. Inicialmente las personas sanas que desarrollan CCR durante el curso de sus vidas lo hacen, en la mayoría de los casos, a partir del desarrollo de un pólipo adenomatoso. Sin embargo, el modelo también explica la posibilidad de que los individuos puedan desarrollar el CCR directamente.
2. Las personas que desarrollan un CCR a partir de pólipos adenomatosos, primero desarrollan adenomas de bajo riesgo, que si no se diagnostican y tratan, posteriormente se transforman en adenomas de alto riesgo (tamaño ≥ 10 mm, componente vellosos o displasia grave) y finalmente progresan a estados tempranos y avanzados de CCR.
3. Se asume que las personas con pólipos adenomatosos tienen la misma mortalidad que la población general.
4. Se supone que las personas que desarrollan CCR tienen una fase presintomática de, al menos, 2 años⁽¹⁵²⁾; después comenzarán a mostrar síntomas clínicos.
5. La mortalidad del CCR se determina en el modelo por edad y tasas de supervivencia relativa para cada estado. Las tasas de supervivencia relativa observadas dependen de la efectividad de los cribados de CCR existentes. En el modelo, las tasas de supervivencia relativa para el CCR temprano se aplican comenzando a partir del final del periodo presintomático, mientras que en la mortalidad la duración del periodo presintomático es asumido para ser comparable con el de la población general. Para la etapa avanzada del CCR, las tasas de supervivencia relativa de los estados específicos se aplican comenzando en la transición entre CCR temprano y avanzado.
6. El modelo probablemente es prudente en estimar la mortalidad del CCR con las ventajas del cribado. Las tasas de supervivencia relativa dependen del tiempo transcurrido desde el inicio del cáncer, pero no de si el cáncer es diagnosticado por el cribado. En este último caso la supervivencia relativa

probablemente es más favorable, pero este efecto no es modelado debido a una carencia de datos fiables. Por lo tanto, el beneficio del cribado está esencialmente unido a eludir la transición de un estado temprano a un estado avanzado de CCR, pero los beneficios del diagnóstico temprano del mismo estado no se explican.

7. El modelo asume que la probabilidad de cumplir con cada prueba de cribado es independiente de la participación en pruebas anteriores.

La efectividad se midió en coste por AVAC. En la figura 1 se muestra el árbol de decisión con cada una de las estrategias de cribado.

Figura 1. Árbol de decisión para las diferentes estrategias en el cribado del CCR



Se diseñó un escenario base fijando todas las variables y sus valores, obtenidos de una selección de los estudios con mayor validez y fiabilidad. En el análisis base se evalúan siete estrategias de cribado. La primera estrategia consiste en cribar con periodicidad anual o bienal con la prueba de SOH mediante métodos bioquímicos (guayaco) (SOHg) o inmunológicos (SOHi), seguida de colonoscopia, si la prueba de SOH es positiva, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico si se detecta este hallazgo durante la endoscopia. La segunda estrategia consiste en cribar con sigmoidoscopia flexible cada 5 años, seguida de colonoscopia, resección del pólipo y estudio anatomopatológico ante la presencia de resultados positivos. La tercera estrategia consiste en cribar con colonoscopia cada diez años o una sola vez a los 50 años, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico si la endoscopia muestra este hallazgo.

Aquellas personas que no participan, se desvían al estado de inconformidad. Estas personas pueden volver al cribado con una probabilidad representada por “conformidad con la vuelta al cribado después de no asistir a su ronda de cribado concertada”. Si no se utiliza esta probabilidad, las personas permanecerían en el estado de inconformidad siempre, cosa que no parece muy realista en un programa poblacional de cribado.

Para las diferentes estrategias se han calculado el coste y la efectividad incrementales. La duración de los ciclos de Markov es de un año y la unidad de efectividad empleada ha sido el AVAC ganado. El horizonte temporal para el análisis ha sido toda la vida de las personas cribadas. Los costes y beneficios se han descontado un 3% por año para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente⁽¹⁵³⁾.

IV.3. Datos del modelo

IV.3.1. Datos de la validez de las pruebas de cribado

La efectividad de las diferentes pruebas de cribado se evaluó en términos de su sensibilidad y especificidad, a partir de la revisión de la literatura. La sensibilidad de una prueba se definió como la proporción de personas con CCR cuya prueba de cribado resultó positiva. La especificidad se definió como la proporción de personas sin CCR cuya prueba de cribado resultó negativa.

La tabla 2 muestra la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas incluidas en el modelo.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado del CCR		
Parámetros del modelo: sensibilidad y especificidad	Valor estimado	Fuentes utilizadas para los parámetros del modelo
Sensibilidad de la COLO para CCR	95%	171-172
Sensibilidad de la COLO para adenoma de bajo riesgo	85%	171-172
Sensibilidad de la COLO para adenoma de alto riesgo	95%	171-172
Sensibilidad de la SIGM para CCR	95%	171-172
Sensibilidad de la SIGM para adenoma de bajo riesgo	85%	171-172
Sensibilidad de la SIGM para adenoma de alto riesgo	95%	171-172
Sensibilidad de SOHT INM para CCR	70%	73-163-164-165-166-167-168-169-170
Sensibilidad de SOHT INM para adenoma	30%	109-165-168
Sensibilidad de SOHT GUAY para CCR	38%	73-161
Sensibilidad de SOHT GUAY para adenoma	12%	110-162
Especificidad de la COLO	100%	171-172
Especificidad de la SIGM	100%	171-172
Especificidad de la SOHT INM	94%	73-109-163-164-165-166-167-168-169-170
Especificidad de la SOHT GUAY	97%	73-110-161-162

COLO = colonoscopia; SIGM = sigmoidoscopia; SOHT GUAY = SOH con el test de guayaco; SOHT INM = SOH con el test inmunológico.

IV.3.2. Datos de la incidencia

Los datos de la incidencia del CCR en España para los diferentes estados de Dukes (A, B, C, y D) utilizadas en el modelo se obtuvieron de un estudio reciente realizado en Tarragona⁽⁷⁾.

IV.3.3. Cumplimiento

La participación en el cribado, o la probabilidad de que una persona invitada al cribado acuda a la cita, es una cuestión muy importante. Puede ser que los beneficios del cribado sean tan marginales que el nivel de participación sea un factor crucial para el éxito de su diseño.

La participación en el cribado es una de las variables que puede tener un gran impacto en el coste-efectividad de la intervención. Un cribado poblacional no tendrá una participación del 100% y, por lo tanto, la efectividad del cribado poblacional se ve reducida considerablemente hasta el punto de que si no se obtiene un mínimo de participación el programa puede dejar de tener sentido.

La tabla 3 muestra las tasas de participación en el cribado del CCR utilizadas en el modelo.

Tabla 3. Participación en el cribado de CCR		
Parámetros del modelo:	Valor estimado	Fuentes utilizadas para los parámetros del modelo
COLO	26,5%	100
SIGM	45%	98-100
SOHT INM	60%	83
SOHT GUAY	47%	83

COLO = colonoscopia; SIGM = sigmoidoscopia; SOHT GUAY = SOH con el test de guayaco; SOHT INM = SOH con el test inmunológico.

IV.3.4. Datos de mortalidad y supervivencia

Las tasas de mortalidad por CCR se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁽¹⁵⁴⁾.

La supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años del CCR para los diferentes estados de Dukes se obtuvieron del estudio de Tarragona anteriormente mencionado⁽⁷⁾.

IV.3.5. Datos de las probabilidades

Los datos de las probabilidades de transición se obtuvieron de la literatura (tabla 4).

Tabla 4. Probabilidades de transición en la historia del CCR y sus lesiones precursoras

Parámetros del modelo: probabilidades anuales de transición	Valor estimado	Fuentes utilizadas para los parámetros del modelo
Normal a adenoma de bajo riesgo (por edad)	50: 0,00836 55: 0,0099 60: 0,01156 65: 0,01333 70: 0,01521	173
Normal a CCR temprano (por edad)	50: 0,006 55: 0,086	173
Adenoma de alto riesgo a CCR temprano (por edad)	50: 0,026 60: 0,0325 65: 0,0415 70: 0,045 75: 0,0515 80: 0,0535	173
Adenoma de bajo riesgo a adenoma de alto riesgo	0,0346	173
Adenoma de bajo riesgo a diagnóstico/tratamiento	0,10	173
Adenoma de alto riesgo a diagnóstico/tratamiento	0,10	173
CCR temprano a diagnóstico/tratamiento	0,2382	173
CCR avanzado a diagnóstico/tratamiento	0,4852	173
CCR temprano a CCR avanzado	0,3697	173

Los datos de probabilidades iniciales de tener un pólipo o un cáncer se obtuvieron de la literatura (tabla 5).

Tabla 5. Probabilidad de pólipo o CCR

Parámetros del modelo: probabilidades	Valor estimado	Fuentes utilizadas para los parámetros del modelo
Probabilidad CCR temprano	0,0008	174
Probabilidad de adenoma de alto riesgo	0,02	174
Probabilidad CCR avanzado	0,0012	174
Probabilidad de adenoma de bajo riesgo	0,2548	174

IV.3.6. Utilidades

En esta fase del estudio se incorpora el cálculo de las utilidades. La utilidad es más difícil de obtener que los años de vida perdidos, si bien es preferida por la mayoría de los analistas. La utilidad se refiere al valor atribuido a un nivel específico de salud (o al valor de una mejoría en el estado de salud) y se mide a través de las preferencias de la sociedad⁽¹⁵⁵⁾.

Para la medición de las utilidades de la población general y del cáncer temprano, hemos aplicado el cuestionario genérico EQ-5D a una muestra de la población general, a través de la encuesta de salud, y a una muestra de 50 pacientes con CCR en Cataluña. El EQ-5D proporciona una medida de la calidad de vida relacionada con la salud global basada en cinco preguntas descriptivas con tres niveles de respuestas y una escala de clasificación⁽¹⁵⁶⁾.

Para la población general se han establecido los valores de utilidad entre 0 (muerte) y 1 (salud plena) para las diferentes combinaciones de posibles respuestas en la parte descriptiva. Las tarifas de valores sociales para los estados de salud del EQ-5D se han obtenido del estudio de Badía et al., mediante entrevista con 300 individuos adscritos a un centro de asistencia primaria en el Baix Llobregat (Barcelona)⁽¹⁵⁷⁾.

Se obtuvieron puntuaciones mediante la utilización del método de equivalencia temporal que son las que se utilizan en el estudio. Estos valores se emplearon en el cálculo de las utilidades para cada grupo de población a partir de sus respuestas al EQ-5D. En cuanto a los diferentes estados de salud de las puntuaciones del cribado del CCR, las utilidades cubrían todo el intervalo. La efectividad total se calculó comparando los AVAC totales ganados con cada grupo de cribado.

Hay pocos datos sobre las utilidades o preferencias que las personas asignan después del tratamiento de CCR. En el modelo se han utilizado para el CCR avanzado las utilidades publicadas en la literatura⁽¹⁵⁸⁾. Para los pacientes con CCR temprano se han empleado utilidades de una muestra de 50 pacientes con CCR de Cataluña, obtenidas con el cuestionario genérico EQ-5D. Además, se han empleado datos de utilidades con el EQ-5D para una muestra de población general de la Encuesta de Salud de Canarias de 2004⁽¹⁵⁹⁾ (tabla 6).

Tabla 6. Diferentes niveles de utilidades	
Utilidades	EQ-5D
Población general	0,86
Cáncer temprano	0,74
Cáncer avanzado	0,50

Los AVAC ganados se han utilizado como la medida del resultado del modelo primario.

IV.3.7. Costes

Solo se han considerado los costes directos de los servicios sanitarios. Los costes indirectos (pérdida de productividad) no se recogieron en el estudio.

Los costes unitarios para los recursos se obtuvieron del Hospital Universitario de Canarias (HUC) y de la base de datos de costes unitarios sanitarios de SOIKOS⁽¹⁶⁰⁾ (tabla 7).

Tabla 7. Costes de las pruebas y tratamientos	
Costes	Euros (2007)
COLO	173
SIGM	100
SOHT INM	4,14
SOHT GUAY	4,14
Biopsia	75
Polipsectomía	341
Cuidados continuos	300
Tratamiento del CCR temprano	16.034
Tratamiento del CCR avanzado	17.217
Terminal	17.217

COLO = colonoscopia; SIGM = sigmoidoscopia; SOHT GUAY = SOH con el test de guayaco; SOHT INM = SOH con el test inmunológico.

IV.4. Coste-efectividad incremental

Como se ha citado anteriormente, el cálculo del ratio incremental coste-efectividad se ha realizado con la ayuda del programa de software TreeAge Pro 2008. Este programa permite integrar los siguientes parámetros: costes de las pruebas y tratamientos, sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de cribado, tasas de descuento, intervalos de cribado, efectividad de la estrategia evaluada y AVAC ganados.

Aunque se calcularon por separado los costes y resultados, los resultados del estudio se presentarán de forma incremental. El análisis se presenta desde el punto de vista de los servicios sanitarios. Tanto a los costes como a las utilidades se les aplica una tasa de descuento anual del 3% para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente.

IV.5. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante en aquellas variables/parámetros claves del modelo. Además, en el escenario base se muestran diferentes escenarios posibles. Las siguientes variables fueron modificadas en el análisis de sensibilidad: cumplimiento con las diferentes pruebas, distintas eficacias con relación a las pruebas de cribado, prevalencia, costes, utilidades y tasas de descuento.

V. Resultados

V.1. Estudios coste-efectividad

La búsqueda bibliográfica sobre estudios coste-efectividad de cribado del CCR en las bases de datos de CRD aportó 174 referencias, 124 de ellas en la base de datos de evaluaciones económicas NHS Economic Evaluation Database (EED). Puesto que la revisión sistemática de Pignone et al⁽¹¹⁷⁾, cubría los artículos publicados hasta 2001, se excluyeron las 68 referencias localizadas anteriores a esa fecha. Otras referencias fueron excluidas por no cumplir los criterios de selección de la revisión. Finalmente se incluyeron 16 evaluaciones económicas^(131,175-189) además de cinco de las siete⁽¹⁹⁰⁻¹⁹⁴⁾ analizadas en la revisión de Pignone et al⁽¹¹⁷⁾. Se extrajo exclusivamente la información relacionada con los costes y beneficios de los programas de cribado de interés. La síntesis de la información fue narrativa. Las características de los estudios se recoge en el Anexo 1.

Según los resultados de la revisión de Pignone et al⁽¹¹⁷⁾, cualquier estrategia de cribado en adultos de 50 años o más reduciría la mortalidad por CCR, en comparación con no realizar cribado. El coste por año de vida ganado con el cribado del CCR variaba de 10.000 a 25.000 \$ (año 2000). Lo que no quedaba tan claro en los estudios incluidos por Pignone es si una estrategia de cribado era superior a otra. La revisión que hemos realizado pretendía arrojar luz sobre este aspecto.

Los resultados muestran una amplia variedad de estudios en los que se compararon diversas estrategias de cribado. De los 21 estudios económicos incluidos, 13 fueron realizados en Estados Unidos por lo que la mayoría consideraba el punto de vista de un tercer pagador. Ninguno de los modelos se llevó a cabo en España. Las estrategias de cribado evaluadas incluyen la prueba de SOH, la sigmoidoscopia flexible, la colonoscopia y otras como el enema de bario o las pruebas de detección del ADN fecal, además de la opción “no cribado”. Por otro lado, las estrategias podían consistir en una única prueba a lo largo de la vida, en una prueba con periodicidad anual, bienal, o cada 5 ó 10 años, empezando el cribado a distintas edades, e incluso incluían combinaciones de pruebas (por ejemplo, SOH anual y sigmoidoscopia cada 5 años). Como prueba de confirmación diagnóstica tras una prueba de cribado positiva, se empleaba la colonoscopia.

Todos los estudios salvo tres ^(185,187,191) modelizaban el cribado en pacientes de 50 años o más tomando un horizonte temporal que variaba desde los 10 años hasta “toda la vida del paciente”. Sólo un estudio⁽¹⁸⁵⁾ evaluaba los AVAC aparte de los AVG, variable que evaluaban todos los estudios incluidos. Todos los estudios se limitaron a incluir los costes sanitarios directos del cribado y sólo dos de ellos incluían los costes indirectos en el análisis de sensibilidad ^(177,131).

Los resultados a los que llegan los diferentes estudios se resumen en el Anexo 1. En general, todos los estudios encuentran ratios coste-efectividad incremental (RCEI) no elevadas aunque variables en función de la estrategia analizada, mostrándose poco coste-efectivas algunas de ellas (véase Frazier et al⁽¹⁹⁴⁾ o Ness et al⁽¹⁹¹⁾).

Frazier et al⁽¹⁹⁴⁾, por ejemplo, evaluaron hasta 22 estrategias de cribado diferentes, desde la perspectiva de un tercer pagador, y sobre población de 50 años representativa de los Estados Unidos. Asumiendo un cumplimiento con el programa de cribado del 60% en el modelo desarrollado para la población masculina, y en comparación con la estrategia de “no cribado”, encontraron que la RCEI podía variar desde 1.200 \$ por AVG para la estrategia de sigmoidoscopia en pacientes de 55 años, con colonoscopia de seguimiento si se obtiene un resultado positivo en la primera, hasta 92.900 \$ por AVG para la estrategia de SOH rehidratada más sigmoidoscopia, seguida de colonoscopia cada 5 años si se encuentra un pólipo adenomatoso (\$ EE.UU., año 1998).

Más cercanos a nuestro contexto encontramos los estudios de Hassan en Italia⁽¹⁷⁶⁾, Lejeume en Francia⁽¹⁸⁰⁾ y Tappenden en Reino Unido⁽¹⁸⁵⁾. Hassan⁽¹⁷⁶⁾ muestra que tanto la colonoscopia cada 10 años como la sigmoidoscopia flexible cada 10 años dominaban a la estrategia “no cribado” mientras que la colonoscopia ofrecía una RCEI de 721 € por AVG frente a la sigmoidoscopia. Lejeume⁽¹⁸⁰⁾ ofrece unas RCEI también muy bajas al comparar la SOH cada dos años frente a no realizar cribado: 4.705 € por AVG en un horizonte temporal de 10 años y 3.375 € por AVG en un horizonte de 20 años (€, 2002), respectivamente. Por último, Tappenden⁽¹⁸⁵⁾ llevó a cabo un modelo desde el punto de vista del National Health Service, en el que incluyó AVAC además de AVG. Según sus resultados, las estrategias con sigmoidoscopia a los 55 o a los 60 años y la estrategia con sigmoidoscopia a los 60 años seguida de SOH cada 2 años, desde los 61 hasta los 70 años de edad, son estrategias dominantes frente a “no cribado”, es decir, más efectivas y menos costosas que no realizar el cribado. Estos autores también encontraron unas RCEI no elevadas al comparar el cribado con

SOH bienal entre los 50 y los 69 años (2.949 £ por AVAC) y entre los 60 y los 69 años (2.365 £ por AVAC) (£, 2003) (Anexo 1).

V.2. Análisis coste-efectividad

Se diseñó un escenario base fijando todas las variables y sus valores, basados en una selección de los estudios de mayor validez y fiabilidad. Se evaluaron 7 estrategias de cribado en el análisis base. Comparando las siete estrategias de cribado con una situación en donde no hay organizado un programa sistemático de cribado nos muestra que todas las estrategias mejoran los AVAC. No obstante, todas las estrategias implican unos costes más elevados que tratar el CCR después de su diagnóstico clínico, cuando ya ofrece síntomas y signos. La prueba de SOH con el método inmunológico y periodicidad anual comparada con no cribado es la estrategia más ventajosa con una ratio coste-efectividad incremental de 1.541 € por AVAC. Cuando la estrategia de cribado es la SOH con el método inmunológico y periodicidad bienal, la ratio coste-efectividad incremental es de 2.265 € por AVAC. Con la SOH con el método de guayaco y periodicidad anual, la ratio coste-efectividad es de 1.733 € por AVAC y de 2.322 € por AVAC cuando se emplea la SOH con método de guayaco y periodicidad bienal. La sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia (cada 10 años y una sola vez a los 50 años) fueron dominadas (mayores costes y menor eficacia) por una combinación de SOH y no cribado (tabla 8).

Tabla 8. Resultados de todas las estrategias de cribado del CCR

Estrategia	Costes (€)	Efectividad (AVAC)	RCEI
Sin cribado	4.654	15,891	
COLO (cada 10 años)	5.429	16,218	Dominada
COLO (una sola vez a los 50 años)	5.425	16,216	Dominada
SIGM (cada 5 años)	5.893	16.419	Dominada
SOHT (guayaco bienal)	5.274	16.158	2.322 €/AVAC
SOHT (guayaco anual)	5.378	16,218	1.733 €/AVAC
SOHT (inmunológico bienal)	5.890	16,444	2.265 €/AVAC
SOHT (inmunológico anual)	6.004	16,518	1.541 €/AVAC

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; COLO: Colonoscopia; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SIGM: Sigmoidoscopia; SOHT: Prueba de detección de SOH.

La ratio coste-efectividad incremental de la prueba de SOH con el método inmunológico y periodicidad anual frente a no cribado fue de 2.154 € por AVAC (tabla 9). Sin embargo, todas las estrategias de cribado en el diseño del análisis base están muy cerca entre ellas, en términos de costes y efectividad. Ninguna estrategia fue claramente dominada por cualquier otra.

Tabla 9. Resultados de la mejor estrategia de cribado del CCR frente a no cribado

Estrategia	Costes (€)	Efectividad (AVAC)	RCEI
Sin cribado	4.654	15.891	
SOHT (inmunológico anual)	6.004	16.518	2.154 €/AVAC

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SOHT: Prueba de detección de SOH.

Además hemos incorporado al modelo los costes terminales, costes que se hubieran producido de no haberse realizado el cribado, y que se evitan con un tratamiento temprano. La RCEI del cribado anual con SOH con el método inmunológico e incorporando los costes terminales fue de 1.180 € por AVAC frente a no cribado.

V.3. Análisis de sensibilidad

Se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante para las diferentes variables que pueden afectar el coste-efectividad incremental del cribado del CCR mediante la prueba inmunológica de SOH anual frente a no cribado, cuyas RCEI pueden observarse en la tabla 10.

Tabla 10. Análisis de sensibilidad

Variables	Valor caso base	Valores análisis de sensibilidad	RCEI de SOHT inmunológico anual (€ por AVAC)
Cumplimiento con el seguimiento de la colonoscopia	100%		
		80%	2.156
Cumplimiento con la colonoscopia	26,5%	40%	2.154
		60%	2.154
		70%	SOHT dominado por colonoscopia
Especificidad de la SOHT inmunológico	94%	92%	2.197
		96%	2.111
Sensibilidad de SOHT inmunológico para cáncer	70%	60%	2.176
		80%	2.127

Tabla 10. Análisis de sensibilidad

Variables	Valor caso base	Valores análisis de sensibilidad	RCEI de SOHT inmunológico anual (€ por AVAC)
Sensibilidad de SOHT inmunológico para adenoma	30%	20%	2.193
		40%	2.127
Prevalencia del adenoma a los 50	25%	12%	2.246
		35%	2.073
Coste de la colonoscopia	173 €	100 €	2.116
		250 €	2.194
Tasas de descuento	3%	0%	1.691
		6%	2.724
Utilidades CCR avanzado	0,5	0,4	2.104
		0,6	2.207
Edad de comienzo del cribado	50 años	70 años	3.445
		80 años	6.229
		85 años	9.716

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SOH: Prueba de detección de SOH.

V.3.1. Costes

Al aumentar o disminuir los costes de la colonoscopia en un 50%, aumenta o disminuye, como era de esperar, la RCEI (tabla 10).

V.3.2. Sensibilidad y especificidad

No hubo grandes cambios en los resultados finales al modificar la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de cribado. Si aumenta la sensibilidad y especificidad, disminuirá el coste del programa de cribado, así como la RCEI. Del mismo modo, si baja la sensibilidad y especificidad, el coste del programa aumentará (tabla 10).

V.3.3. Participación

En el análisis de sensibilidad el escenario con una participación perfecta tuvo una RCEI más elevada que el escenario base. Esto es debido a que el aumento en costes tiene un mayor impacto que el aumento en AVAC ganados. Alternativamente, si evaluamos el escenario con baja

participación obtendremos una ratio más favorable que la base. Nuevamente es debido a que el aumento en costes tiene un mayor impacto que el aumento en AVAC. Los costes disminuyen porque casi nadie es cribado, sin embargo obtenemos un mínimo de AVAC ganados, por lo que la ratio resultante es muy favorable (tabla 10).

V.3.4. Utilidades

Si reducimos las estimaciones de utilidades que tenemos para el cáncer temprano y cáncer avanzado, el resultado será que la diferencia en AVAC ganados entre las dos estrategias será menor, aumentando la RCEI. Si por el contrario aumentamos estos valores, el resultado será de una ganancia mayor entre las dos estrategias disminuyendo la RCEI (tabla 10).

V.3.5. Tasas de descuento

La variación en las tasas de descuento no tuvo gran impacto en la RCEI (tabla 10).

VI. Discusión

En este estudio se ha realizado una evaluación económica utilizando un análisis coste-efectividad de un programa de cribado de CCR basado en diferentes pruebas de cribado. El objetivo de los programas de cribado es detectar la lesión precursora (adenoma avanzado) o el CCR en un estadio temprano que permita la aplicación de tratamientos eficaces que aumenten la probabilidad de supervivencia.

En nuestro estudio, el cribado con pruebas de SOH (bioquímica e inmunológica), la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia fue modelado por medio de un proceso de Markov. En el diseño del modelo hemos intentado reducir la complejidad de la historia natural del CCR a unos pocos estados esenciales, para evitar la transición de los estados y los supuestos para los que no disponemos de suficientes datos publicados. Modelar el cribado del CCR proporciona un mayor entendimiento porque ayuda a cuantificar las interacciones complejas entre las numerosas variables que afectan al resultado. Por ejemplo, la incidencia de pólipos adenomatosos y la eficacia de la colonoscopia en la prevención del CCR no solo afectan al programa de cribado basado en la colonoscopia, sino también a los que se basan en la sigmoidoscopia flexible y pruebas de SOH. Las tasas de cumplimiento ejercen fuertes influencias no lineales que pueden alterar notablemente el coste-efectividad, especialmente de los análisis del cribado con colonoscopia. Una disminución de la participación por pérdida de pacientes durante los primeros años del programa reduce la eficacia global del programa, porque la incidencia del cáncer aumenta con la edad, con lo que el rendimiento de los programas de prevención suele ser mayor en los grupos de mayor edad.

El modelo de cribado de nuestro estudio sugiere que la prueba inmunológica de SOH aplicada con periodicidad anual es un método coste-efectivo para el cribado del CCR en comparación con la siguiente mejor alternativa, como es el cribado anual con el método bioquímico (guayaco) de SOH. La colonoscopia puede ser un método de cribado coste-efectivo si la participación es alta. Una estrategia de cribado basada en la sigmoidoscopia flexible cada 5 años es menos coste-efectiva que las otras alternativas.

El coste-efectividad incremental para el cribado anual del CCR con la prueba inmunológica de SOH fue de 2.154 € por AVAC frente a no cribado.

Estudios previos de coste-efectividad en el cribado del CCR, revisados en nuestro estudio, muestran que la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible y las pruebas de detección de SOH son alternativas coste-efectivas^(149,174,185,195).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. No hemos incluido los costes indirectos, como la pérdida de productividad como resultado de muerte prematura por CCR. Si hubiéramos incluido estos factores, la ratio coste-efectividad se hubiera reducido. Tampoco hemos considerado que algunas personas cribadas se puedan beneficiar psicológicamente de procedimientos menos agresivos ya que se trata la enfermedad en una etapa más temprana. No obstante, los resultados de este estudio son relevantes para el debate que se está llevando a cabo en España sobre el cribado del CCR y cuál es la estrategia más coste-efectiva.

Los resultados del análisis coste-efectividad parecen ser bastante robustos en una amplia gama de escenarios, en cuanto a la organización del programa de cribado, sus costes y efectividad. El cribado con colonoscopia se muestra en el análisis base ligeramente menos favorable que la prueba inmunológica de detección de SOH. Esta conclusión se puede invertir cambiando el cumplimiento del cribado con colonoscopia. Sin embargo, la colonoscopia es una opción más cara que el cribado con la prueba de SOH, y esto debe tenerse en cuenta en la planificación financiera del programa de cribado. Actualmente, con presupuestos tan ajustados, la prueba de detección de SOH inmunológica puede representar la alternativa más deseable, aunque su ratio coste-efectividad no difiere significativamente del cribado con colonoscopia cada 10 años o tan sólo una vez en la vida, a los 50 años.

Hay pocos ejemplos en los sistemas sanitarios donde la extensa difusión y utilización de una tecnología produzca incrementos de beneficios clínicos y disminuya los costes. Los resultados presentados en este estudio apoyan la conclusión de que el cribado organizado del CCR utilizando la prueba de detección de SOH obtiene importantes resultados.

El beneficio del cribado y el tratamiento del CCR persiguen principalmente mejorar la calidad de vida en los pacientes con un tratamiento satisfactorio (efectivo y seguro). Adicionalmente, los beneficios sociales dan lugar a aumentos de la productividad y a la reducción del consumo de recursos de servicios sanitarios. Algunos análisis económicos americanos y británicos han explorado varios aspectos del cribado y han buscado la correlación con los resultados de ganancia de salud.

En los análisis coste-efectividad donde los costes están relacionados con la medición de las condiciones específicas de la efectividad, existe una limitación consistente en que no es fácil comparar la ratio coste-efectividad resultante con otros procedimientos fuera de la enfermedad de interés. Por lo tanto, los que toman decisiones se enfrentan con presupuestos fijos y necesitan evaluar si está justificado tener un programa de cribado en comparación con los beneficios en salud que inevitablemente se sacrificarán en otros puntos del sistema.

La ratio coste-efectividad en nuestro estudio es baja para las pruebas de detección de SOH y, por lo tanto, se considera aceptable. Las ratios de hasta 30.000 \$ se han sugerido como coste-efectivos en estudios previos⁽¹⁹⁶⁾. La pregunta de qué razón coste-efectividad o qué disponibilidad a pagar por un AVAC se considera aceptable aún no ha sido plenamente contestada. Johannesson⁽¹⁹⁷⁾ ha utilizado valores estándares de comparación de 40.000, 60.000 y 100.000 \$ por AVAC ganado. Se consideró el valor umbral medio de 60.000 \$ como la principal alternativa y corresponde al valor medio recomendado para ser utilizado en un análisis coste-efectividad, en una encuesta reciente realizada a economistas de la salud⁽¹⁹⁸⁾. Así pues, nuestros resultados globales se sitúan en el nivel más bajo dentro de estos intervalos.

VII. Conclusiones

En conclusión, nuestros resultados ponen de manifiesto una ventaja potencial de la prueba inmunológica de detección de SOH con periodicidad anual como estrategia de cribado del CCR. El cribado con SOH puede proporcionar ganancias en salud a un coste aceptable para los decisores del Sistema Nacional de Salud. Este estudio sugiere también que las bajas tasas de participación son más propensas a influir en el cribado con colonoscopia, y que, en tales circunstancias, la prueba inmunológica de SOH puede ser la estrategia primaria de cribado del CCR más coste-efectiva. No obstante, la introducción de cualquiera de estas estrategias de cribado inevitablemente requerirá de una inversión significativa. Las actuales limitaciones de recursos deben ser consideradas antes de la puesta en marcha de cualquiera de estas opciones de cribado. En particular, la viabilidad de la implementación de programas poblacionales de cribado del CCR en España se verá limitada por las actuales presiones sobre los servicios de endoscopia.

Contribución de los autores y revisores externos

- *Julio López Bastida*. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud – Contribución realizada: Diseñó y dirigió científicamente el proyecto, coordinando a todos los participantes, realizó el análisis económico y contribuyó parcialmente a la redacción del informe.
- *Franco Sassi*. London School of Economics and Political Science. Contribución realizada: Contribuyó en la realización del análisis económico y parcialmente a la redacción del informe.
- *Begoña Bellas Beceiro*. Hospital Universitario de Canarias – Contribución realizada: Contribuyó a la revisión sistemática de la literatura en los aspectos relacionados con la parte clínica y parcialmente a la redacción del informe.
- *Lidia García Pérez*. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud – Contribución realizada: Contribuyó a la revisión sistemática de la literatura en los aspectos relacionados con la parte económica y parcialmente a la redacción del informe.

Revisores externos:

- *Antoni Castells*. Jefe de Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona.
- *Xavier Castells*. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona
- *Enrique Quintero*. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Bibliografía

1. Kassirer JP, Angell M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med* 1994;331:669-70.
2. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
3. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
4. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38.
5. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov model for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0*, IARC Press, Lyon, 2004. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>. [Visitado el 4 de diciembre de 2008].
7. Pazos Escudero, M. *Incidencia y supervivencia del cáncer de colon y recto en la provincia de Tarragona (1980-1998)*. Tarragona: Universidad Rovira i Virgili, 2004. Disponible en: http://www.tdx.cesca.es/TDX-0617105-101508/index_cs.html. [Visitado el 15 de marzo de 2009].
8. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Mortalidad por cáncer y otras causas, año 2006*. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/cancer1.htm>. [Visitado el 4 de abril de 2009].
9. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51:V6-V9.
10. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover A. For the Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Frequency of the hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:39-45.
11. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre prevención del CCR. *Guía de práctica clínica. Actualización 2009*. Barcelona.

Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de guías de práctica clínica en enfermedades digestivas, desde la atención primaria a la especializada: 4. Disponible en: <http://www.guiasgastro.net>. [Visitado el 15 de junio de 2009].

12. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ, Ferrandiz J, Alonso P, Pinol V, Fernández M, Bonfill X, Pique JM. Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:573-634.
13. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56:1585-9.
14. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:906-16.
15. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006;119:2657-64.
16. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015-22.
17. Larsson SC, Bergkvist L, Rutegard J, Giovannucci E, Wolk A. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:667-73.
18. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 2006;66:3942-53.
19. Bingham SD, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1496-501.
20. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van der Brandt PA et al. Dietary fibre intake and risk of colorectal cancer: a

- pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849-57.
21. Asano T, McLeod R. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK:Jhon Wiley & Sons Ltd, 2003.
 22. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AM, Ziegler RG, Kulldorff M et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003;361:1487-8.
 23. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, Lance P, et al; Polyp Prevention Trial Study Group. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1745-52.
 24. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, Hsu CH, Jiang R, Schatzkin A, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:343-9.
 25. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: A randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
 26. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR; ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
 27. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
 28. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
 29. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD004183.
 30. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):281-91.

31. Lin Z, Zhang SM, Cook NR, Rexrode KM, Lee IM, Buring JE. Body mass index and risk of colorectal cancer in women (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:581-9.
32. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Frammingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:559-67.
33. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2533-47.
34. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13:4199-206.
35. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
36. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556-65.
37. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7(3):204-13.
38. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *Handbooks of cancer prevention*, vol. 6. Lyon: IARC Press, 2002.
39. Giovannucci E. An update review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-31.
40. Kuper H, Boffeta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252:206-24.
41. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388-95.
42. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.

43. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
44. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007;120:664-71.
45. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumours in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1220-24.
46. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Halle RW, Adnen D, Bresalier R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-99.
47. Dubé C, Rostov A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:365-75.
48. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.
49. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (2):CD004079.
50. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:376-89.
51. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
52. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
53. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-84.

54. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-82.
55. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
56. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45.
57. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 Jul 3;288:58-66.
58. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Sukling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
59. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, Almog R, Bonner JD, Rennert HS et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92.
60. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3462-8.
61. Hewitson P, Glaszou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
62. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:380-4.
63. Towler BP, Irwing L, Glaszou P, Weller D, Kewenter J. Screening for CCR using the faecal occult blood test Hemoccult. *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

64. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.
65. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser M, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
66. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomized controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-77.
67. Kronborg OD, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard D. A randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
68. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
69. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674-80.
70. Kewenter J, Brevenge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening and follow-up in a prospective randomised study for detection of colorectal cancer by faecal occult blood testing. Results of 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-73.
71. Soares-Weiser K, Burch J, Duffy S, St John J, Smith S, Westwood M et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood test (FOBT) used in screening for colorectal cancer: a systematic review. York: Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2007.
72. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1462-70.
73. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.

74. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638-58.
75. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994;271:1011-13.
76. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in Minnesota study: Role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1423-1428.
77. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.
78. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005;142:81-5.
79. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4:150-6.
80. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244-55.
81. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
82. Shastri YM, Loitsch S, Hoepffner N, Povse N, Hanisch E, Rösch W et al. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1496-504.
83. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
84. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal

occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol* 2006;7:127-31.

85. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NAG, Wilson JA, Carey FA, Steele RJC. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut* 2007;56:1415-18.
86. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, Ciatto S. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;74:141-4.
87. Ouang DL, Chen JJ, Gatzueberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1393-403.
88. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut W, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: A decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:659-69.
89. Kerr J, Broadstock M, Day P, Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature (revised edition). NZHTA Report 2007;8(1). Revised edition. Disponible en: <http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/crcev.pdf>. [Visitada el 14 de julio de 2008].
90. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P; WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2499-507.
91. Ransohoff DF, Sandler RS. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2002;346:40-4.
92. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasm in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.

93. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *M Engl J Med* 2000;343:162-8.
94. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Doblán R, Eastone J, Coyle W et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352:2061-68.
95. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: A population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.
96. Pickhardt PJ, Choi JR, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-200.
97. UK flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-300.
98. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C. Baseline findings of the Italian multicentre randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1763-72.
99. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:989-97.
100. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304-12.
101. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak B, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1901-7.
102. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak B, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20.

103. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;84:1572-75.
104. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous Polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130-60.
105. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2002;122:A480.
106. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Stürmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-50.
107. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.
108. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;295:2366-73.
109. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:635-42.
110. Rasmussen M, Kronborg O., Fenger, C., & Jorgensen, O. D. (1999). Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer: A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-8.
111. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a one-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:114-8.

112. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555-60.
113. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force, 2008. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscolo.htm> [Visitado el 4 de diciembre de 2008].
114. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Colorectal cancer screening: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001;165:206-8.
115. Recomendación del Consejo de la Unión Europea de 2 de diciembre de 2003 sobre cribado del cáncer (2003/878/CE). Bruselas: Diario Oficial de la Unión Europea, 16/12/2003.
116. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
117. Pignone M, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.
118. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Súbtil JC et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2648-54.
119. Marzo Castillejo M, Bellas Beceiro B, Nuín Villanueva MA, Cierco Peguera P, Moreno Baquerano M. Estrategias de prevención del cáncer. *Aten Primaria* 2007;39(Supl 3):47-66.
120. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scan J Gastroenterol* 2004;39:846-51.
121. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:358-64.
122. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005;12:83-8.

123. Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi Rossi P, Guasticchi G. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev* 2006;30:347-53.
124. Murhall BP, Veerapan GR, Jackson JL. Meta-Analysis: Computed Tomographic Colonography. *Ann Intern Med* 2005;142:635-50.
125. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia.. *N Engl J Med* 2007;357:1403-12.
126. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;359:1207-17.
127. Park SH, Ha HK, Kim MJ, Kim KW, Kim AY, Yang DH, et al. False-negative results at multi-detector row CT colonography: multivariate analysis of causes for missed lesions. *Radiology* 2005;235:495-502.
128. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004;127:1300-11.
129. Pickhardt PJ, Taylor AJ. Extracolonic findings identified in asymptomatic adults at screening CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:718-28.
130. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Kim DH, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2008;168:696-705.
131. Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski T et al. The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:380-90.
132. Chiu HM, Chang CY, Chen CC, Lee YC, Wu MS, Lin JT et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007;56:373-9.
133. Regueiro CR. AGA Future Trends Committee Report: Colorectal Cancer: A qualitative review of emerging screening and diagnostic technologies. *Gastroenterology* 2005;129:1083-103.

134. Haug U, Brenner H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness. *Int J Cancer* 2005;117:169-76.
135. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, Et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-27.
136. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858-65.
137. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346:311-20.
138. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet* 2002;359:403-4.
139. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME for the Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.
140. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:111-7.
141. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149:441-50.
142. Schroy PC, Lal S, Glick JT. Patient preferences for colorectal cancer screening: how does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care* 2007;13:393-400.
143. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. AHRQ Technology Assessment Program. Maryland: Agency for Health Research and Quality, Diciembre, 2007. Disponible en: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewtechassess.asp?where=index&tid=52>. [Visitada el 4 de diciembre de 2008].

144. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for fecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004;53:1329-33.
145. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-716.
146. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1851-60.
147. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopy polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
148. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872-85.
149. Whynes DK; Nottingham FOBT Screening Trial. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004;11:11-5.
150. Asua J, Gutiérrez I. Detección precoz del cáncer de colon y recto en la Unión Europea-15. Informe OSTEBA. 6 de junio de 2007.
151. Winawer S, Faivre J, Selby J, Bertaro L, Chen THH, Kronborg O et al. Workgroup II: the screening process. UICC International Workshop on facilitating screening for colorectal cancer, Oslo, Norway (29 and 30 June 2002). *Ann Oncol* 2005;16:31-3.
152. Gyrd-Hansen D, Søgaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. *Int J Epidemiol* 1997;26(6):1172-81.
153. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/22.

154. Defunciones según causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística 2008. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm [Visitada el 15 de febrero de 2009].
155. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
156. Brooks R, EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy 1996;37:53-72.
157. Badía X, Roset M, Roset S, Herdman M y Segura A. La versión española del EuroQol: Descripción y aplicaciones. Med Clin 1999;12(Supl 1):79-86.
158. Ness R M, Holmes A M, Klein R, Dittus R. Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. Am J Gastroenterol 2000;95:1800-11.
159. Servicio Canario de la Salud. Encuesta de Salud de Canarias 2004. Santa Cruz de Tenerife.: Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias: 2005. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/ses/1/plansalud/istac/estadisticas/salud_2004.
160. Centro de estudios en Economía de la Salud y Política Social. Base de datos de costes sanitarios. SOIKOS. Barcelona. 2004.
161. Niv Y, Lev-El M, Fraser G, Abuksis G, Tamir A. Protective effect of faecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. Gut 2002;50:33-7.
162. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value: long-term follow-up in a large group practice setting. Ann Intern Med 1990;112:328-33.
163. Allison JE, Levin T, Sakoda L, Tucker J, Tekawa I, Pauly MP, et al. The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects. Gastroenterology 2002;122:A592-A93.
164. Chen K, Jiao DA, Zheng S, Zhou L, Yu H, Yuan YC, et al. Diagnostic value of fecal occult blood testing for screening colorectal cancer. China Natl J New Gastroenterol 1997;3:166-68.

165. Nakama H, Zhang B, Fattah AA, Kamijo N, Zhang X. Characteristics of colorectal cancer that produce positive immunochemical occult blood test results on stool obtained by digital rectal examination. *Can J Gastroenterol* 2001;15:227-30.
166. Okamoto M, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M, Maeda Y, Yamaji H, et al. Risk for colorectal cancer in patients with positive fecal occult blood test: analysis on 5648 asymptomatic patients performed total colonoscopy. *Gastroenterology* 1997;112:A632.
167. Nakama H, Fattah A, Zhang B, Uehara Y, Wang C. A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. *Hepatogastroenterology* 2000;47:386-9.
168. Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ, et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002;101:685-90.
169. Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996;3:66-71.
170. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Kokubo T, Mitsushima T, et al. Pitfall of immunological fecal occult blood test: a comparison with total colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59:AB286.
171. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1991;37:125-7.
172. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
173. Wu GH, Wang YM, Yen AM, Wong JM, Lai HC, Warwick J, Chen TH. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006;6:136.
174. UK CRC Screening Pilot Evaluation Team. Evaluation of the UK Colorectal Cancer Screening Pilot 2003. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/finalreport.pdf>

175. Flanagan WM, Le Petit C, Berthelot J-M, White KJ, Coombs BA, Jones-McLean E. Potential impact of population-based colorectal cancer screening in Canada. *Chronic Diseases in Canada* 2003;24: 81-8.
176. Hassan C, Zullo A, Laghi A, Reitano I, Taggi F, Cerro P et al. Colon cancer prevention in Italy: cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2007;39: 242-50.
177. Ladabaum U, Phillips KA. Colorectal cancer screening: differential costs for younger versus older Americans. *American Journal of Preventive Medicine* 2006;30:378-84.
178. Ladabaum U, Song K, Fendrick AM. Colorectal neoplasia screening with virtual colonoscopy: when, at what cost, and with what national impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:554-63.
179. Ladabaum U, Song K. Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. *Gastroenterology* 2005;129:1151-62.
180. Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon K, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:434-439.
181. Leshno M, Halpern Z, Arber N. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in the average risk population. *Health Care Manag Sci* 2003;6:165-74.
182. O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:38-47.
183. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Morini S. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer* 2007;109:2213-21.
184. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Faecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1270-79.

185. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H, Karnon J. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut* 2007;56:677-84.
186. Theuer CP, Taylor TH, Brewster WR, Anton-Culver H. Gender and race/ethnicity affect the cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *J Nat Med Assoc* 2006;98:51-7.
187. van Ballegooijen M, Habbema J D F, Boer R, Zauber A G, Brown M L. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2003: 59
188. Wong SS, Leong AP, Leong T-Y. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening strategies in Singapore: a dynamic decision analytic approach. *MEDINFO*. 2004;104-108.
189. Wu GH, Wang YW, Yen AM, Wong JM, Lai HC, Warwick J et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006;6:136.
190. Vijan S, Hwang E W, Hofer T P, Hayward R A. Which colon cancer screening test: a comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001;111:593-601.
191. Ness R M, Holmes A M, Klein R, Dittus R. Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1800-11.
192. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi J M. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:647-9.
193. Khandker R K, Dulski J D, Kilpatrick J B, Ellis R P, Mitchell J B, Baine W B. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:799-810.
194. Frazier A L, Colditz G A, Fuchs C S, Kuntz K M. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284:1954-61.
195. Loeve F, Brown M L, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmarssen G J, Habbema J D. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:557-63.

196. Ramsberg J, Sjoberg A. The cost-effectiveness of life saving intervention in Sweden. *Risk Anal* 1997;7:467-78.
197. Johannesson M, O'Connor RM. Cost-utility analysis from a society perspective. *Health Policy* 1997;39:241-53.
198. Newhouse JP. US and UK health economics: Two disciplines separated by a common language? *Health Econ* 1998;7:79-92.

Anexos

Anexo 1. Descripción de los estudios de evaluación económica seleccionados sobre cribado del cáncer colorrectal

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
Flanagan 2003 Canadá	1. SOH anual y COL para los casos positivos 2. SOH bienal y COL para los casos positivos 3. No cribado	Población entre 50 y 74 años sin historia de CCR	ACE "Population Health Model"	\$ Canadá 1998	25 años	SNS canadiense	AVG	CD sanitarios	5% (costes)	En comparación con No cribado: -cribado bienal: 11.907 CAN\$/AVG -cribado anual: 13.497 CAN\$/AVG
Frazier 2000 EE.UU.	22 estrategias de cribado, incluido No cribado: -SF1: SF con COL de seguimiento tras resultado positivo, única, cada 5 o cada 10 años -SF2: SF con COL de seguimiento si pólipo	Población de 50 años representativa de EE.UU. en raza y sexo	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 1998	Hasta los 85 años de edad	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	Asumiendo cumplimiento del 60%, hombres: -SF1 55 años: 1.200 \$/AVG -SF2 55 años: 11.000 \$/AVG -SF1 cada 10 años: 15.800 \$/AVG -SF2 cada 10 años:

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
	adenomatoso, única, cada 5 o cada 10 años -SOH No Rehidratada -SOH Rehidratada -COL cada 3 años en pacientes con pólipos de alto riesgo -COL cada 10 años -Enema de bario, única, cada 5 o cada 10 años -No cribado									16.100 \$/AVG -PSOH NR + SF2 cada 10 años: 21.200 \$/AVG -PSOH NR + SF2 cada 5 años: 51.200 \$/AVG -PSOH R + SF2 cada 5 años: 92.900 \$/AVG
Hassan 2007 Italia	1. CCT cada 10 años 2. COL cada 10 años 3. SF cada 10 años 4. No cribado	Población de 50 años con riesgo medio de CCR	ACE Modelo Markov	€ Año no indicado	30 años	SNS italiano?	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-COL vs SF: 721 €/AVG -COL domina a No cribado -SF domina a No cribado
Khandker 2000 EE.UU.	1. SOH anual 2. SF cada 3 años 3. SF cada 5 años 4. SOH anual y SF cada 3 años 5. SOH anual	Personas de 50 años o más con riesgo medio	ACE Modelo	\$ EE.UU. 1994	Hasta los 85 años de edad	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	En comparación con No cribado: -PSOH anual: 14.394 \$/AVG -SF cada 3 años:

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
	y SF cada 5 años 6. Enema de bario cada 5 años 7. COL cada 5 años 8. COL cada 10 años 9. No cribado									16.261 \$/AVG -SF cada 5 años: 12.636 \$/AVG -PSOH anual + SF cada 3 años: 20.334 \$/AVG -PSOH anual + SF cada 5 años: 18.204 \$/AVG -COL cada 5 años: 28.724 \$/AVG -COL cada 10 años: 17.696 \$/AVG
Landabaum 2004 EE.UU.	1. COLV cada 10 años 2. COL cada 10 años 3. No cribado	Adultos entre 50 y 80 años, sin detallar	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2003	Hasta 100 años de edad o muerte	Tercer pagador	AVG (AVAC en análisis de sensibilidad)	CD sanitarios Costes indirectos incluidos en el análisis de sensibilidad	3% (beneficios y costes)	-COLV comparado con No cribado: 28.700 \$/AVG -COLV comparado con COLV escenario pesimista: 6.100 \$/AVG -COL comparado con No cribado: 18.800 \$/AVG -COL dominante comparado con COLV base, pesimista y optimista
Landabaum 2005 EE.UU.	1. SOH anual 2. SF cada 5 años 3. SOH y SF 4. COL cada 10 años	Adultos sanos en Estados Unidos (riesgo medio de CCR): de 50 a 80 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2003	Hasta 100 años de edad o muerte	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	Beneficios: 3% Costes descontados (% no indicado)	En comparación con No cribado: -PSOH: 8.100 \$/AVG -SF: 17.300 \$/AVG -PSOH + SF: 18.700 \$/AVG

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
	5. Prueba de ADN fecal cada 5 años (ADN5) 6. Prueba de ADN fecal optimizada (ADNO) 7. COLV optimizada cada 10 años 8. Colonoscopia virtual (Pickhardt)cada 10 años (COLP) 7. No cribado									-COL: 18.800 \$/AVG -ADN5: 73.200 \$/AVG -ADNO: 31.000 \$/AVG -COLV: 28.700 \$/AVG -COLP: 26.600 \$/AVG
Ladabaum 2006 EE.UU.	1. SOH anual 2. SF cada 5 años 3. SOH anual y SF cada 5 años 4. COL cada 10 años (1, 2, 3 y 4 de 50 a 80 años o de 65 a 80 años) 5. No cribado	Adultos sanos en Estados Unidos (riesgo medio de CCR): de 50 años o de 65 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2003	Toda la vida del paciente	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-Cribado empezando a los 50 años vs No cribado: 15.809 \$/AVG -Cribado empezando a los 65 años vs No cribado: 9.008 \$/AVG -Cribado empezando a los 50 años vs Cribado empezando a los 65 años: 20.259 \$/AVG

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
Lejeune 2004 Francia	1. SOH bienal 2. No cribado	Adultos asintomáticos entre 50 y 74 años en Francia	ACE Modelo Markov	€ 2002	20 años o hasta 85 años o muerte	SNS francés	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	PSOH vs No cribado -horizonte de 20 años: 3.375 €/AVG -horizonte de 10 años: 4.705 €/AVG
Leshno 2003 Israel	1. COL una vez 2. COL cada 10 años 3. SOH anual 4. SOH anual y SF cada 5 años 5. Prueba de ADN fecal anual 6. No cribado	Población de 50 años con riesgo medio de CCR	ACE "Hidden Markov Model"	NIS (New Israeli Shekels) 2000 (1\$ = 5 NIS)	Toda la vida del paciente	Sistema sanitario	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-PSOH + FS vs COL cada 10 años: 1.268 NIS/AVG
Ness 2000 EE.UU.	COL una vez, comparación entre el cribado a diferentes edades	Población de 40 a 64 años, hombres y mujeres de EE.UU. divididos en cohortes de 5 años	ACU Modelo de simulación por eventos discretos	\$ EE.UU. 1998	Toda la vida del paciente	Sociedad	AVAC	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	Estrategias dominadas: no cribado, COL 60-64 en hombres, COL 45-49 en mujeres. Hombres: -COL 50-54 (en comparación con COL 55-59): 3.625 \$/AVAC -COL 45-59 (en comparación con 50-54): 69.000 \$/AVAC.

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
										Mujeres: -COL 55-59 (en comparación con COL 60-64): 636 \$/AVAC -COL 50-54 (en comparación con COL 55-59): 8.800 \$/AVAC
O'Leary 2004 Australia	1. SF cada 10 años 2. COL cada 10 años 3. SOH anual 4. SOH bienal 5. No cribado	Población entre 50 y 64 años con riesgo medio de CCR	ACE Modelo Markov	\$ Australia 2001	10 años	Sistema sanitario público	AVG	CD sanitarios	5% (beneficios y costes)	En comparación con No cribado: -SF: 16.801 AU\$\$/AVG -COL: 19.285 AU\$\$/AVG -PSOH anual: 46.900 AU\$\$/AVG -PSOH bienal: 41.183 AU\$\$/AVG
Pickhardt 2007 EE.UU.	1. CCT cada 10 años 2. COL Óptica cada 10 años 3. SF cada 10 años 4. No cribado	Población de 50 años o más con riesgo medio de CCR	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. Año no indicado	Toda la vida del paciente	No indicada	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-COL Óptica vs SF: no indicado - COL Óptica vs No cribado: 9.180 \$/AVG -SF vs No cribado: 7.407 \$/AVG
Song 2004 EE.UU.	1. Prueba de ADN fecal cada 5 años 2. SOH anual 3. SF cada 5 años 4. SOH y SF 5. COL cada	Población de 50 años con riesgo medio de CCR	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2003	50 años o muerte	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	En comparación con No cribado: -ADN: 47.700 \$/AVG -SF: 15.500 \$/AVG -PSOH: 7.200 \$/AVG -PSOH + SF: 17.000 \$/AVG -COL: 17.010 \$/AVG

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
Sonnenberg 2000 EE.UU.	10 años 6. No cribado SOH, SF, COL (diferentes alternativas en función de los resultados a pruebas previas)	Población general de 50 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 1998	Toda la vida del paciente?	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-PSOH vs No cribado: 9.705 \$/AVG -SF dominada por COL -COL vs PSOH: 11.382 \$/AVG
Tappenden 2007 Reino Unido	1. SOH bienal entre 50 y 69 años 2. SOH bienal entre 60 y 69 años 3. SF a los 55 años 4. SF a los 60 años 5. SF a los 60 años y PSOH bienal entre 61 y 70 años 6. No cribado	Población general en Inglaterra sin pólipos ni cáncer	ACE ACU Modelo	£ 2003	Toda la vida del paciente?	NHS (SNS británico)	AVG AVAC	CD sanitarios	3,5% (beneficios y costes)	En comparación con No cribado: -PSOH 50-69: 2.576 £/AVG; 2.949 £/AVAC -PSOH 60-69: 1.950 £/AVG; 2.365 £/AVAC -SF 55, SF 60, SF 60 + PSOH 61-70: dominantes
Theuer 2006 EE.UU.	Comparación por grupos étnicos: 1. SOH anual y SF cada 5 años 2. COL cada 10 años	Cohorte de 100.000 adultos de 50 años o más	ACE	\$ EE.UU. 2000	35 años	No indicada	AVG	CD sanitarios	Beneficios no descontados Costes descontados (% no indicado)	El cribado es más coste-efectivo en hombres negros y menos coste-efectivo en mujeres latinas independientemente de la estrategia y tiempo de retardo del pólipo. -PSOH + SF en

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
										hombres negros: 39.776 \$/AVG (5 años de retardo del pólip) y 36.578 \$/AVG (10 años de retardo del pólip) -COL en hombres negros: 114.961 \$/AVG (5 años de retardo del pólip) y 63.736 \$/AVG (10 años de retardo del pólip)
Van Ballegooijen 2003 EE.UU.	Tres tipos de SOH: 1. Hemooccult II 2. Hemooccult-SENSA 3. SOH inmunológico	Población entre 65 y 79 años	ACE Modelo de Micro-simulación	\$ EE.UU. 2002	Toda la vida del paciente	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-Hemooccult II: 1.071 – 2.245 \$/AVG -Hemooccult-SENSA: 3.342 – 5.827 \$/AVG -PSOH inmunológico: 357 – 5.716 \$/AVG (depende de supuestos del modelo)
Vijan 2001 EE.UU.	1. SOH 2. SOH y SF 3. SF 4. COL 6. No cribado	Población general de 50 años o más	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 1999	Toda la vida del paciente	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	Todas las estrategias son coste-efectivas en comparación con no cribado (<20.000 \$/AVG). SF y PSOH dominadas por COL. En comparación con

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
										la estrategia inmediatamente menos efectiva y asumiendo cumplimiento del 100%: -COL 60 años: 130 \$/AVG -COL 55 años: 20.770 \$/AVG -COL 55 y 65 años: 14.870 \$/AVG -COL 50 y 60 años: 62.140 \$/AVG -SF + PSOH: 106.860 \$/AVG
Vijan 2007 EE.UU.	1. CCT 2. COL Óptica cada 10 años 3. S cada 5 años 4. SOH anual 5. S cada 5 años y SOH anual 6. No cribado	Población de 50 años	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2003	Toda la vida del paciente	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios Costes indirectos incluidos en el análisis de sensibilidad	3% (beneficios y costes)	En comparación con No cribado: -COL Óptica: 8.090 \$/AVG -S: 23.830 \$/AVG -PSOH: 5.360 \$/AVG -S + PSOH: 18.000 \$/AVG
Wong 2004 Singapur	1. SOH anual 2. SOH inmunológico anual 3. Contraste con enema de bario doble	Población general entre 50 y 70 años	ACE Modelo semi-Markov	\$ Singapur Año no indicado	50 años	No indicada	AVG	CD sanitarios	No descuento	Todas las estrategias mejoraron la supervivencia. La estrategia de PSOH anual ofreció la RICE más aceptable.

Estudio y país	Alternativas	Población	Tipo de estudio / análisis	Moneda y año	Horizonte temporal	Perspectiva del análisis	Medida de efectividad	Costes considerados	Descuento	Resultado (RCEI)
	cada 5 años 4. SF cada 3 años 5. COL cada 10 años 6. No cribado									
Wu 2006 Taiwán	1. Prueba de ADN fecal cada 3, 5 y 10 años 2. SOH anual 3. SF cada 5 años 4. COL cada 10 años 5. No cribado	Cohorte de 100.000 adultos asintomáticos de 50 años y de riesgo medio de CCR	ACE Modelo Markov	\$ EE.UU. 2004	25 años	Tercer pagador	AVG	CD sanitarios	3% (beneficios y costes)	-PSOH + COL: dominantes -Los autores no calcularon RICE para COL comparado con PSOH

AVG: Años de vida ganados; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CCR: Cáncer colorrectal; CCT: Colonografía por tomografía computarizada; CD: Costes directos; CO: Colonoscopia óptica; COL: Colonoscopia; COLV: Colonoscopia virtual; SOH: Prueba de SOH; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; S: Sigmoidoscopia; SF: Sigmoidoscopia flexible; SNS: Sistema Nacional de Salud.

