

2.10. PREVENCIÓN SECUNDARIA

El CCR cumple varios de los criterios citados por la Organización Mundial de la Salud y enunciados inicialmente por Wilson y Jungner (1968) (Tabla 2.6) para poder adecuarse bien a programas de cribado:

- Es un problema de salud importante con un estadio inicial reconocido y una historia natural definida (secuencia adenoma-carcinoma)
- El tratamiento quirúrgico es efectivo y es más beneficioso en estadios precoces, siendo posible la polipectomía de adenomas y pólipos malignos.
- En algunos países existe ya la infraestructura necesaria para poder aplicar programas de cribado, aunque éste es el punto más débil para iniciar estos programas en muchos países.
- La secuencia adenoma-carcinoma, no aparente en muchos otros cánceres de otras localizaciones, hace que la intervención en estadios asintomáticos (por ej: fase de pólipo) sea particularmente exitosa comparada con la intervención en estadios más avanzados.
- Hay varios tests disponibles como armas potenciales de cribado inicial, que son seguros, baratos, efectivos y aceptables por parte de los usuarios

Tabla 2.6. Principios de un programa de cribado (Wilson y Jungner, 1968)

-
- 1- La condición ha de ser un importante problema de salud
 - 2- Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad
 - 3- Los recursos para el diagnóstico y tratamiento deben estar disponibles
 - 4- Debe existir una fase latente o estadio preclínico
 - 5- Debe existir un test adecuado para examinar el órgano
 - 6- El test ha de ser aceptado por la población
 - 7- La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde fase latente hasta enfermedad declarada, debe ser entendida
 - 8- Debe existir una política acordada de a quién tratar como pacientes
 - 9- El coste de encontrar un caso (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total
 - 10- El cribado ha de ser un proceso continuo y no de una sola vuelta.
-

Los principios del cribado enunciados por Wilson y Jungner en 1968 son todavía válidos pero, tras la experiencia acumulada de más de 30 años, se ha objetivado que también es necesario evaluar cuándo un programa de cribado consigue sus objetivos. El mejor indicador de la efectividad de un programa

de cribado es la disminución en la mortalidad específica. Si además el método de cribado detecta lesiones preinvasivas, entonces la incidencia de la enfermedad en la población también ha de disminuir posteriormente. Uno de los cuatro estudios sobre cribado de CCR con el test de sangre oculta en heces (TSOH), que se explicará posteriormente, ha publicado ya tanto una disminución de la mortalidad por CCR (Mandel y cols, 1993, 1999) como una disminución de la incidencia de CCR (Mandel y cols, 2000).

Hoy en día está bien establecido que el ensayo clínico randomizado es el método ideal de testar un nuevo procedimiento médico, incluyendo un nuevo test de cribado. Sin embargo, dado que estos tests buscan detectar eventos relativamente raros, los estudios randomizados requieren muestras muy grandes y un tiempo de seguimiento amplio, por lo que resultan extremadamente costosos. De hecho, por ejemplo, el reclutamiento de uno de los ensayos randomizados de cribado poblacional en CCR utilizando TSOH empezó en 1985 y los primeros datos no fueron publicados hasta 1996 (Kronborg y cols, 1996). Mientras tanto, los ensayos randomizados utilizando la sigmoidoscopia empezaron en 1993 (Atkin, 1998), y sus resultados no se conocerán hasta el año 2005 aproximadamente.

Se ha de destacar también que las pruebas de cribado o diagnóstico precoz suponen someter a individuos asintomáticos a un test para averiguar la posibilidad de que tengan lesiones precursoras de cáncer y actuar antes de que éste se desarrolle. Se pueden identificar patrones de alto riesgo de CCR por la carga genética, por enfermedades predisponentes (como tumores primarios previos o enfermedad inflamatoria intestinal), por tratamientos médicos previos (por ej: la radioterapia) y otros. Sin embargo, en el 75% de los pacientes de CCR no se identifica ningún factor predisponente (Skibber y cols, 2000). Por tanto, hemos de distinguir entre el cribado en grupos de riesgo y el cribado poblacional.

2.10.1 Cribado en grupos de riesgo

Aunque afectan a una mínima parte de la población a riesgo, aquellas condiciones y circunstancias que confieren un riesgo aumentado merecen un manejo alternativo para la prevención del CCR. Los grupos más importantes en este sentido son aquellos con síndromes hereditarios (fundamentalmente

PAF y CCHNP) o con historia de colitis ulcerosa de largo tiempo de evolución y muy extensa.

- **Síndromes hereditarios**

Como ya se comentó previamente, se ha observado un riesgo aumentado de CCR en los siguientes grupos: síndromes de poliposis familiar (PAF típica y atenuada), CCHNP y personas con historia familiar de CCR o pólipos. Se ha estimado que entre un 10-25% de todos los casos de CCR presentan agregación familiar. Pero sólo el 1% estarían en el contexto de una PAF y el 5% en el de CCHNP (Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ, 1999). Es decir, no todas las agregaciones familiares corresponden a síndromes hereditarios conocidos y, aunque así sea, no siempre se dispone de la posibilidad de hacer un diagnóstico genético. En todos los casos, sin embargo, se puede hacer una valoración individual del riesgo de desarrollar CCR y recomendar medidas de cribado intensivo y/o cirugías profilácticas (Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ, 1999).

- **Colitis ulcerosa**

La enfermedad de larga duración (más de 10 años) y extensa (que envuelve el intestino grueso hasta la flexura hepática) conlleva un riesgo significativo de desarrollar CCR, mientras que si la enfermedad es menos agresiva el riesgo parece ser menor (Lennard-Jones y cols, 1983).

El estadio premaligno puede ser detectado con colonoscopias cuidadosas y biopsias, para detectar cambios displásicos de la mucosa. La detección de estos cambios se ha convertido en una indicación de cirugía. Se deduce que este abordaje más conservador requiere que el paciente se someta a colonoscopias regularmente. El intervalo habitual recomendado es cada 2 años aunque puede variar en función de los cambios encontrados en las colonoscopias.

2.10.2. Cribado poblacional

Existen actualmente seis tests para el cribado del CCR (Tabla 2.7), de los cuales los cuatro primeros son los más estudiados (el test de sangre oculta

en heces (TSOH), la sigmoidoscopia, la colonoscopia y el enema de contraste de bario) mientras que los dos últimos (colonoscopia virtual y marcadores moleculares en heces) todavía están en fase inicial de estudio y no hay suficiente evidencia para recomendarlas en el cribado poblacional de CCR (Levin y cols, 2003).

Tabla 2.7. Test utilizados en el cribado del cáncer colorectal (CCR)

TEST	Fase de aplicación	Resultados
1.- TSOH	Estudios fase III terminados	Disminución de M* e I** por CCR Baja sensibilidad y especificidad
2.- Sigmoidoscopia	Estudios fase III en marcha	
3.- Colonoscopia	Estudios fase II	
4.- Enema de contraste	Estudios fase II	
5.- Colonoscopia virtual	Fase experimental	
6.- Marcadores en heces	Fase experimental	

*M: mortalidad; **I: incidencia

- **Test de Sangre Oculta en Heces (TSOH)**

El efecto del TSOH sobre la mortalidad de CCR ha sido evaluado en cuatro ensayos clínicos randomizados, tres de los cuales se efectuaron sobre población general y el último sobre mujeres participantes en un programa de detección precoz del cáncer de mama: Göteborg en Suecia (Kewenter y cols, 1994), Minnessota en EEUU (Mandel y cols, 1993, 1999), Nottingham en Reino Unido (Hardcastle y cols, 1996) y Funen en Dinamarca (Kronborg y cols, 1996). Todos ellos mostraron unos resultados concordantes con el hecho de que el TSOH era capaz de disminuir la mortalidad por CCR. Un metanálisis, que evaluó los datos conjuntos de los aproximadamente 330.000 individuos participantes en estos cuatro estudios, estimó una reducción de la mortalidad por CCR, en el grupo cribado, del 16% (RR: 0.84 (IC95%: 0.77-0.93)). También se concluyó que, por cada 100.000 personas a las que se ofrecía el cribado, se evitarían 8,5 muertes en 10 años (Towler y cols, 1998), siendo la pauta más adecuada el TSOH bienal.

En el año 2000, datos más recientes del estudio de Minnessota demostraron que, además de la reducción de la mortalidad por CCR el cribado mediante TSOH reducía la incidencia de CCR al detectar la enfermedad en fase de pólipo adenomatoso y procederse a su extirpación (Mandel y cols, 2000). Los estudios de Reino Unido y Dinamarca no han

evidenciado una menor incidencia de CCR en el grupo cribado con respecto al de no cribado, pero sí observan una proporción mucho más alta de estadios localizados (Dukes A) en el primer grupo (Hill, 1997).

Pero, aún habiendo demostrado una moderada disminución de la mortalidad y la incidencia por CCR, el TSOH presenta bastantes problemas que han impedido su aplicación masiva en la población:

- 1- En primer lugar, el *hemocult* (la prueba utilizada en los ensayos aleatorizados) presenta una baja sensibilidad, que se sitúa entorno al 50% para la detección del CCR y entorno al 20-30% para detectar adenomas mayores de 1 cm (Hope y cols, 1996). Por otra parte, el valor predictivo positivo (VPP) de esta prueba es bajo. En los ensayos europeos se recogió un VPP del 10-18% para el diagnóstico de CCR y del 21-38% para el diagnóstico de adenomas mayores de 1 cm (Towler y cols, 1998).
- 2- En segundo lugar, la prueba diagnóstica de confirmación, la colonoscopia, no está exenta de riesgos. En este sentido, en el estudio estadounidense (Mandel y cols, 1993), más de un 30% de los participantes en el cribado inicial tuvieron un resultado positivo y, por lo tanto, se les indicó la práctica de una colonoscopia, mientras que en los estudios europeos sólo se realizaron colonoscopias al 2,1% de toda la población estudiada (Towler y cols, 1998). La diferencia tan grande en el número de colonoscopias realizadas en los estudios europeos y estadounidense hay que buscarla en el modo de aplicación del test (con rehidratación en el estudio estadounidense y sin rehidratación en los estudios europeos) que modifica la especificidad del test y el VPP.
- 3- La tercera razón por la cual el TSOH no se ha estandarizado es que los estudios se realizaron con una prueba, el *hemocult*, mientras que en el mercado han aparecido otras basadas en reacciones inmunológicas que, si bien pueden mejorar los resultados del *hemocult*, su efectividad como prueba de cribado poblacional es objeto de discusión (Hope y cols, 1996).
- 4- Finalmente, la participación de la población diana en estos estudios ha sido baja, tanto en la prueba inicial como en las de seguimiento bienal. En el ensayo del Reino Unido, el 60% de la población invitada participó en el cribado inicial pero sólo el 38% completó todos los cribados propuestos

(Hardcastle y cols, 1996). De hecho, ya han aparecido artículos que abordan la cuestión de la participación y cumplimiento del esquema propuesto ("*compliance*") de la población en este tipo de estudios y cómo intentar aumentarla (Ore y cols, 2001).

A pesar de su eficacia demostrada este conjunto de factores ha dificultado la aceptación global de esta prueba de cribado, y, por consiguiente, su recomendación por parte de las autoridades sanitarias como prueba de cribado en la población de 50-70 años.

- **Sigmoidoscopia**

La sigmoidoscopia flexible, puede permitir el examen visual de sólo una parte del intestino grueso (colon distal y recto), donde se sitúan entre el 60% y el 70% de todos los tumores CCR según las poblaciones. El procedimiento es razonablemente seguro si lo efectúan profesionales entrenados (una perforación colónica por 10.000 procedimientos) y su sensibilidad y especificidad es alta en la zona del colon que se puede explorar.

La evidencia de su eficacia proviene sólo de estudios de casos y controles que demuestran una reducción de la mortalidad (Newcomb y cols, 1992) y posteriormente también de la incidencia al extirpar pólipos (Newcomb y cols, 2003). Según Newcomb y cols (1992), se reduce la mortalidad del CCR distal en un 60% y la del CCR en general (proximal y distal) en un 30%, teniendo en cuenta el hecho de que hay un porcentaje de cánceres de colon derecho que se acompañan de pólipos en la zona distal del colon. El hecho de encontrar pólipos en alguna región intestino obliga a la realización de una colonoscopia completa. Añadir el TSOH mejora muy poco la sensibilidad de la sigmoidoscopia (Lieberman y cols, 2001).

Se esperan con interés los resultados de dos estudios multicéntricos randomizados, uno inglés y otro italiano, que evalúan la práctica de la sigmoidoscopia una vez en la vida alrededor de los 60 años de edad, seguida de colonoscopia en caso de detectar adenomas mayores de 1 cm o con histología de riesgo en la zona visible para la sigmoidoscopia (Atkin y cols, 1998). Se han publicado ya los primeros resultados del estudio inglés (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators, 2002) con una

participación en el grupo de cribado del 71%, necesidad de colonoscopias en el 5% y complicaciones en forma de perforaciones tras colonoscopia en el 0,2%. A su vez, el estudio italiano refiere un 57,8% de participación, un 15% de necesidad de colonoscopia y un 0,1% de perforaciones (Segnan y cols, 2002). La puesta en marcha de estos estudios estuvo rodeada de mucha polémica por el hecho de que alrededor de un 20-30% de los cánceres CCR (los situados en el colon proximal) quedarían fuera de la cobertura de esta prueba de cribado (Foucht y cols, 1991), a lo que la mayoría de los promotores respondieron con argumentos económicos y de infraestructuras.

- **Colonoscopia**

La colonoscopia es la prueba que permite un examen completo de todo el colon, aunque tiene riesgos no despreciables de perforación colónica (entre 1 y 2 pacientes por cada 1.000 procedimientos) (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators, 2002; Segnan y cols, 2002), de hemorragia después de la polipectomía o de complicaciones debidas a la sedación.

No existen estudios aleatorizados que hayan evaluado su eficacia con respecto a la mortalidad por CCR. Sólo tenemos datos de estudios de cohortes, como el "*National Polyp Study*" que reveló una reducción de la incidencia de CCR de hasta el 90% en las personas con adenomas que se habían sometido a una polipectomía en la primera prueba de cribado (Winawer y cols, 1993). Sin embargo, es lógico pensar que la exploración de todo el colon permitirá mejorar la sensibilidad de la sigmoidoscopia, "hecho que debe ser contrapuesto al aumento de riesgos, el coste más elevado y la necesidad de una mayor experiencia profesional en su realización", según palabras del Dr. Detski (2001), firme defensor de la colonoscopia única a la edad de 50-55 años como método de cribado poblacional.

- **Enema de contraste de bario**

Es una prueba de imagen diagnóstica alternativa a la sigmoidoscopia y/o colonoscopia cuando éstas no se pueden realizar. Pero como arma de cribado poblacional ha sido desestimada por la mayoría de los autores por su poca especificidad además de sus complicaciones médicas. Hay que reseñar, sin

embargo, que es uno de los test nombrados por el *U.S.Preventive Services Task Forces* estadounidense en sus recomendaciones de cribado a la población (U.S.Preventive Services Task Forces, 2002).

Tras la revisión de las características principales de estas cuatro armas de cribado hemos de comentar los resultados de los estudios coste-efectividad. Tanto los estudios de coste-efectividad sobre el cribado de CCR con TSOH (Whynes y cols, 1997), como los estudios de coste-efectividad sobre diversas combinaciones de tests para el cribado de CCR (Pignone y cols, 2002) muestran unos resultados similares a los de otros programas de cribado de otros tumores (p.ej: cáncer de mama, cáncer de próstata). Por tanto, nos debemos preguntar cuáles son los problemas que frenan su aplicación práctica en la población. Se pueden citar cinco razones:

- 1- En primer lugar, la única prueba con eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados, como es el *hemoccult* para la detección de sangre oculta en heces, es una prueba con baja sensibilidad, como ya se ha comentado antes. Las modificaciones que mejoran la sensibilidad (rehidratación de la muestra, pruebas inmunológicas) conllevan una alteración de la especificidad que puede no ser aceptable en un programa de cribado poblacional. La confusión es notable en este ámbito y es difícil definir a partir de las publicaciones existentes cuál de las pruebas de TSOH es la más recomendable (Hope y cols, 1996).
- 2- En segundo lugar, aunque con evidencia no experimental, hay profesionales que prefieren esperar a los resultados de los estudios experimentales con sigmoidoscopia, previstos para el año 2005-2007, o incluso optar por la colonoscopia una sola vez en la vida a los 55 años, dada su mayor capacidad diagnóstica (Detski, 2001).
- 3- En tercer lugar, la participación de la población en todas las estrategias de cribado es baja en términos comparativos, probablemente debido a las características de la población de riesgo y al hecho de que no haya habido una presión social similar a la existente, por ejemplo, en el caso del cáncer de mama o el de próstata. La percepción social que existe en torno a los beneficios del cribado de CCR es indudablemente menor a la

de otros cánceres, sin que haya razones epidemiológicas, preventivas o terapéuticas que expliquen este diferente impacto social (Borrás y Espinàs, 2002).

- 4- En cuarto lugar, no hay suficientes profesionales con el grado de experiencia necesaria para realizar una colonoscopia con garantías y aprovecharla eventualmente para efectuar la extracción de un pólipo en el mismo acto, lo cual conlleva importantes problemas económicos en el momento de planificar un programa de cribado poblacional.
- 5- Finalmente, las recomendaciones de las organizaciones sanitarias son poco concretas en cuanto a la prueba de cribado seleccionada y a su periodicidad, lo cual añade una dispersión de esfuerzos en el momento de efectuar una recomendación preventiva clara y concreta que sea asumible por las autoridades sanitarias. Por ejemplo, en EEUU, el *U.S. Preventive Services Task Forces* (2002) recomienda cribado a la población general mayor de 50 años con uno o más de los siguientes tests: TSOH (sin rehidratación) anual , sigmoidoscopia o colonoscopia periódica cada 10 años o enema de doble contraste baritado cada 5-10 años. Pero la realidad es que sólo el 25% de la población a riesgo está correctamente cribada (Nadel y cols, 2002).

Ante tanta incertidumbre, y en espera de los resultados de los estudios randomizados con sigmoidoscopia, algunos países han comenzado ya estudios piloto para evaluar la participación de su población en las diferentes estrategias de cribado, conocer su coste y resultados y preparar la viabilidad del desarrollo de la estrategia poblacional con la prueba de elección.

