



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BENEFICIS I EFECTES ADVERSOS DELS PROGRAMES DE CRIBRATGE DE
CÀNCER COLORECTAL A ESPANYA: PARTICIPACIÓ I COMPLICACIONS DE LA
COLONOSCÒPIA DIAGNÒSTICA

Mercedes Vanaclocha Espí



Tesis **Doctorales**

UNIVERSIDAD de ALICANTE

Unitat de Digitalització UA

Unidad de Digitalización UA



DEPARTAMENT D'INFERMERIA COMUNITÀRIA, MEDICINA PREVENTIVA I
SALUT PÚBLICA I HISTÒRIA DE LA CIÈNCIA

Facultat de Ciències de la Salut

BENEFICIS I EFECTES ADVERSOS DELS PROGRAMAES DE CRIBRATGE DE
CÀNCER COLORECTAL A ESPANYA: PARTICIPACIÓ I COMPLICACIONS DE LA
COLONOSCÒPIA DIAGNÒSTICA

MERCEDES VANACLOCHA ESPI

Tesis per compendi de publicacions presentada per a aspirar al grau de:

DOCTOR O DOCTORA PER LA UNIVERSITAT D'ALACANT

PROGRAMA DE DOCTORAT EN CIÈNCIES DE LA SALUT

Dirigida per:

Dr. ANDREU NOLASCO BONMATÍ i Dra. DOLORES SALAS TREJO

DOLORES SALAS TREJO doctora, responsable del Servei de Promoció de la Salut i Prevenció en l'Entorn Sanitari de la Subdirecció General de Promoció de la Salut i Prevenció de la Direcció General de Salut Pública de la Comunitat Valenciana

i

ANDREU NOLASCO BONMATI doctor del Departament d'Infermeria Comunitària, Medicina Preventiva i Salut Pública i Història de la Ciència de la Universitat d'Alacant

Certifiquen:

Que la tesi doctoral per compendi de publicacions, titulada BENEFICIS I EFECTES ADVERSOS DELS PROGRAMES DE CRIBRATGE DE CÀNCER COLORECTAL A ESPANYA: PARTICIPACIÓ I COMPLICACIONS DE LA COLONOSCÒPIA DIAGNÒSTICA, redactada per la llicenciada MERCEDES VANACLOCHA ESPI, ha estat redactada sota la seua direcció.

Alacant, Abril de 2019

Signat: Dolores Salas Trejo

Signat: Andreu Nolasco Bonmatí

AGRAÏMENTS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Haver realitzat la tesi doctoral en el context de programes de prevenció de càncer colorectal em feia especial il·lusió. Quan em vaig incorporar al món laboral l'any 2008, després d'estudiar la llicenciatura de ciències i tècniques estadístiques, ho vaig fer per a treballar en un projecte que tenia com a objectiu analitzar els recursos i els costos derivats del procés de cribratge de càncer colorectal per a la població de Catalunya. Per primera vegada, em van explicar què era un càncer, un programa de cribratge, un test de sang oculta en femta i una colonoscòpia. En aquell moment no m'haguera imaginat que aquesta terminòloga m'acompanyaria en el meu treball al llarg de tant de temps.

Uns anys més tard, vaig tenir la sort de treballar a l'àrea d'investigació de càncer i salut pública del centre superior d'investigació en salut pública de València, actualment FISA-BIO, on he pogut desenvolupar-me professionalment com a estadística i investigadora, i continuar aprenent sobre el cribratge del càncer. Ara, ha aplegat el moment d'agrair a totes les persones que han confiat en mi i han fet possible aquest treball.

Gràcies a Lola Salas per confiar sempre en mi i per ensenyar-me tantes coses, per transmetre'm el seu entusiasme per la investigació i pel seu suport fonamental per a la realització d'aquest treball. Gràcies, Lola, perquè sempre em dius coses bones que suposen un estímul molt gran per a mi.

Gràcies a Andreu Nolasco per tot el suport que m'ha proporcionat, per l'esforç realitzat i per la seua amabilitat.

Gràcies als coautors dels articles, per la seua ajuda i professionalitat.

Gràcies a Ana Molina per ser la meua companya de treball i per tot el que m'ha ensenyat sobre investigació i sobre desigualtats socials. Per ser tan expressiva i professional, i per mostrar-me la seua forma de viure la vida tan apassionant. Ana, gràcies per la teua amistat.

Gràcies a Pepa Ibáñez per la seua saviesa i capacitat de treball. Gràcies, Pepa, per aguantar la meua nerviositat en molts moments, per ser tan alegre i per tots els besos que m'has pegat.

Gràcies a totes les companyes de treball que formen o han format part del servei de Promoció de la Salut i Prevenció en l'Entorn Sanitari, a M^a José Valverde, per la seua forma de ser que em resulta molt divertida; a Rosana Peiró, per la seua amistat i confiança; gràcies a Elena Pérez, Pepa Miranda, Carmen Pons, Candida Vicente, Carolina Chaparro, Jovita Moreno, Carmen Fernández, María Beso, Araceli Málaga, Ylenia Grau, Carolina Abril,

AGRAÏMENTS

Marta Hernández, Marisa Civera, Esther Duarte, Rocío Sánchez, Francisco Mendoza, José Ramón Llopis i Pilar Marqués: estic orgullosa de formar part del vostre grup de treball.

Als meus pares, moltes gràcies per l'esforç que heu fet i per estar sempre al meu costat; sense vosaltres res haguera sigut possible.

Gràcies, Salva, per tot el que hem viscut, per la teua forma de ser i de pensar de la qual em vaig enamorar. Gràcies per escoltar-me quan et parle de feina i estudis, però, sobretot, gràcies per fer-me desconnectar. Gràcies per ser el meu company i per aquesta nova aventura que estem a punt de començar.

I a Xixi per la seua companyia els darrers 15 anys; sempre formaràs part de nosaltres.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Índex

Abreviatures	XIII
1 RESUM	1
2 INTRODUCCIÓ	7
2.1 El càncer colorectal	9
2.2 Factors de risc i protectors del càncer colorectal	11
2.3 Prevenció del càncer colorectal	14
2.3.1 Prevenció primària	14
2.3.2 Prevenció secundària	14
2.4 Programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya	16
2.5 Impacte dels programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya	19
2.5.1 Benefici dels programes de prevenció de càncer colorectal	19
2.5.2 Efectes adversos dels programes de prevenció de càncer colorectal	22
2.6 Diferències per sexe i edat en programes de prevenció de càncer colorectal	23
2.7 El projecte CRIBEA	24
2.8 Justificació	25
3 OBJECTIUS I HIPÒTESI	27
3.1 Objectiu general	29
3.2 Objectius específics	29
3.3 Hipòtesis	29
4 MATERIAL I MÈTODES	31
4.1 El projecte CRIBEA	33
4.2 Material i mètodes de l'objectiu 1	36
4.2.1 Disseny i població d'estudi	36
4.2.2 Variables de l'estudi	36
4.2.3 Anàlisi estadístic	37
4.3 Material i Mètodes de l'objectiu 2	38
4.3.1 Disseny i població d'estudi	38

ÍNDEX

4.3.2	Variables de l'estudi	39
4.3.3	Anàlisi estadístic	40
5	RESULTATS	43
5.1	Article 1	47
5.2	Article 2	51
6	DISCUSSIÓ	55
6.1	Factors que influeixen en la participació en programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya	57
6.2	Factors de risc de complicacions greus de la colonoscòpia en programes de prevenció de càncer colorectal	61
6.3	Limitacions i punts forts	63
6.4	Implicacions dels resultats d'aquesta tesi	64
6.5	Altres investigacions en la línia de beneficis i efectes adversos dels PPCCR a Espanya	66
7	CONCLUSIONS	69
	Bibliografia	73



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ABREVIATURES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

<i>CCR</i>	Càncer Colorectal.
<i>PPCCR</i>	Programa de Prevenció de Càncer Colorectal.
<i>TSOF</i>	Test de Sang Oculta en Femta.
<i>FIT</i>	Test de Sang Oculta en Femta Immunològic.
<i>FIT_{qt}</i>	Test de Sang Oculta en Femta Immunològic quantitatiu.
<i>FIT_{ql}</i>	Test de Sang Oculta en Femta Immunològic quanlitatiu.
<i>CG</i>	Complicació Greu en la colonoscòpia.
<i>IMC</i>	Índex de Massa Corporal.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. RESUM



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

El treball que es presenta constitueix una tesi doctoral per conveni de publicacions, la línia d'investigació de la qual s'emmarca és l'estudi de l'impacte dels Programes de Prevenció de Càncer Colorectal (PPCCR). Els PPCCR han tingut una ràpida implantació a la Unió Europea des de l'any 2003 (Union, 2003), i, concretament a Espanya, s'han implantat en les diverses comunitats autònomes.

Els PPCCR a Espanya van dirigits a homes i dones entre 50 i 69 anys, utilitzen com a prova de cribratge el test de sang oculta en femta (TSOF) i com a prova de confirmació diagnòstica la colonoscòpia. Aquests programes poden tenir un gran impacte en la població perquè van dirigits a un gran nombre de persones, i aquest impacte es pot traduir en beneficis i en efectes adversos.

Els principals indicadors per mesurar el benefici dels PPCCR són la reducció de la mortalitat i la incidència per aquest tumor. No obstant això, per a mesurar l'impacte en terminis de reducció de mortalitat i incidència, cal que passe un llarg període amb aplicació continuada de PPCCR. L'impacte en la població està directament relacionat amb la participació, i augmentant la participació es poden augmentar els beneficis. L'impacte també es pot traduir en possibles efectes adversos del programa, la qual cosa fa que establir mecanismes que minimitzen els efectes adversos sigui fonamental. Un dels efectes adversos més greus són les complicacions en la colonoscòpia, que tenen una taxa baixa, però que cal minimitzar al màxim.

Per tant, conèixer els factors que estan relacionats amb la participació i amb l'aparició de complicacions en la colonoscòpia és essencial.

Aquesta investigació forma part d'un projecte d'investigació anomenat CRIBEA, en què participen 6 PPCCR implantats a les comunitats autònomes de Canàries, Catalunya, Cantàbria, Comunitat Valenciana, País Basc i Regió de Múrcia. El projecte té com a objectiu analitzar el balanç entre els indicadors predictors de beneficis i d'efectes adversos dels PPCCR a Espanya. Es tracta d'un estudi retrospectiu d'una cohort d'homes i dones entre 50 i 69 anys convidats a participar en els PPCCR, des de l'inici dels programes fins al 31/12/2012, i que recull informació d'1.995.719 invitacions.

La investigació està estructurada en dues parts: a la primera part s'analitzen factors que poden influir en la participació en el PPCCR, indicador clau per a obtenir beneficis a llarg termini, i, a la segona, s'analitzen factors que poden influir en l'aparició de complicacions greus a la colonoscòpia (CG), l'efecte advers més greu dels PPCCR.

En aquesta investigació es van analitzar factors que influeixen en la participació en els

PPCCR en un total d'1.748.853 invitacions, corresponents a les invitacions de les 3 primeres rondes de cribratge dels programes que participen en el projecte CRIBEA. Es va estudiar la influència que tenen en la participació certs factors organitzatius dels PPCCR, com el model d'enviament del TSOE, el tipus de TSOE i factors sociodemogràfics com l'edat, el sexe i l'àmbit territorial. Es van utilitzar models estadístics multivariants que tenen en compte l'estructura de mesures repetides a les dades, degut a que una persona pot tenir més d'una invitació al programa. La participació es va analitzar tenint en compte la història individual de les persones al programa, estratificat la mostra per tipologia de cribratge en cribratge inicial en la 1a invitació (persones convidades per primera volta), cribratge inicial de 2a o 3a invitació (persones convidades anteriorment, però que mai avanç havien participat), cribratge successiu regular (persones que han participat en la ronda de programa anterior) i cribratge successiu irregular (persones que han participat abans però no en la ronda anterior).

Per a investigar els factors que poden influir en l'aparició de CG, es van identificar totes les CG d'entre 48.730 colonoscòpies de confirmació diagnòstica realitzades en la cohort d'homes i dones de l'estudi CRIBEA. Es defineix CG com aquella complicació que requereix hospitalització o que causa la mort per perforació, hemorràgia que necessita transfusió, síndrome vagal greu o peritonitis, i que ocorre en un termini de 0 a 30 dies des de la realització de la colonoscòpia (Segnan et al., 2010).

Es va dissenyar un estudi de casos-controls, on els casos foren totes les CG i els controls van ser seleccionats entre les colonoscòpies que no tingueren complicació i van ser aparellats per sexe, edat, període i PPCCR. Finalment, el número de CG va ser de 161 (98 perforacions i 63 hemorràgies) i el nombre de controls va ser 314. Es va estudiar l'exposició a antecedents personals, de característiques del procediment i de troballes en la prova.

Els resultats més rellevants mostren que la participació en els PPCCR està influenciada per característiques organitzatives dels PPCCR, mostrant que la probabilitat de participar és major quan la població no requereix cap acció per rebre el TSOE, independentment de la tipologia del cribratge, sent l'increment en la participació més marcat en persones amb cribratge successiu irregular. El tipus de TSOE immunològic quantitatiu també augmenta la probabilitat de participar, front a quan s'ofereix el TSOE guaiac o el TSOE immunològic qualitatiu, independentment de la tipologia de cribratge.

Les persones residents en àmbit territorial rural o semi urbà mostraren més probabilitat de participar que residents en territoris urbans. Es van trobar desigualtats per edat i sexe en la participació: la participació inicial va ser major en dones i especialment en el grup d'edat més major, i la participació successiva regular va ser major en homes de més edat.

En relació a les complicacions greus en la colonoscòpia, els resultats mostren que els antecedents de tractament previ de cirurgia a la pelvis o radioteràpia abdominal incrementen el risc de partir CG. S'ha mostrat associació amb la qualitat de la preparació en la colonoscòpia, sent menor el risc de patir CG quan la preparació és excel·lent. El risc de CG és major quan la colonoscòpia és terapèutica al mateix temps que diagnòstica i quan es detecten lesions més greus. Per a CG d'hemorràgia i CG tardanes es va mostrar més risc per a pacients amb tractament regular previ anticoagulant i pacients amb tractament regular antiplaquetari.

Paraules clau: cribratge de CCR, participació, TSOE, colonoscòpia, efectes adversos.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2. INTRODUCCIÓ



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2.1 El càncer colorectal

El càncer colorectal (CCR) són tots aquells tumors malignes localitzats a l'intestí gros, que comprén des del còlon fins al recte. És el tercer càncer més comú al món i el 2018 es van registrar aproximadament 1,8 milions de nous casos de CCR, que representen el 10% de tots els nous casos de càncer (Bray et al., 2018) . Les estimacions per a l'any 2018 mostren que en països més desenvolupats el CCR és el segon càncer més freqüent en la població femenina (20,9 per 100.000), darrere del càncer de mama, i és el tercer càncer més freqüent en la població masculina (30,3 per 100.000), darrere del càncer de pròstata i el de pulmó (Bray et al., 2018).

El CCR és la segona causa de mort per càncer més freqüent al món, que s'estima responsable de gairebé 881.000 morts en 2018 (Bray et al., 2018). En països més desenvolupats, la taxa de mortalitat estimada per 2018 va ser 8,5 per 100.000 dones i 12,8 per 100.000 homes (Bray et al., 2018). Concretament a Espanya, l'any 2016 van morir 11.781 persones per aquesta malaltia (INE, 2019).

Es tracta d'un tumor que presenta una elevada taxa d'incidència i una elevada taxa de mortalitat, i que suposa, per tant, un important problema de salut pública.

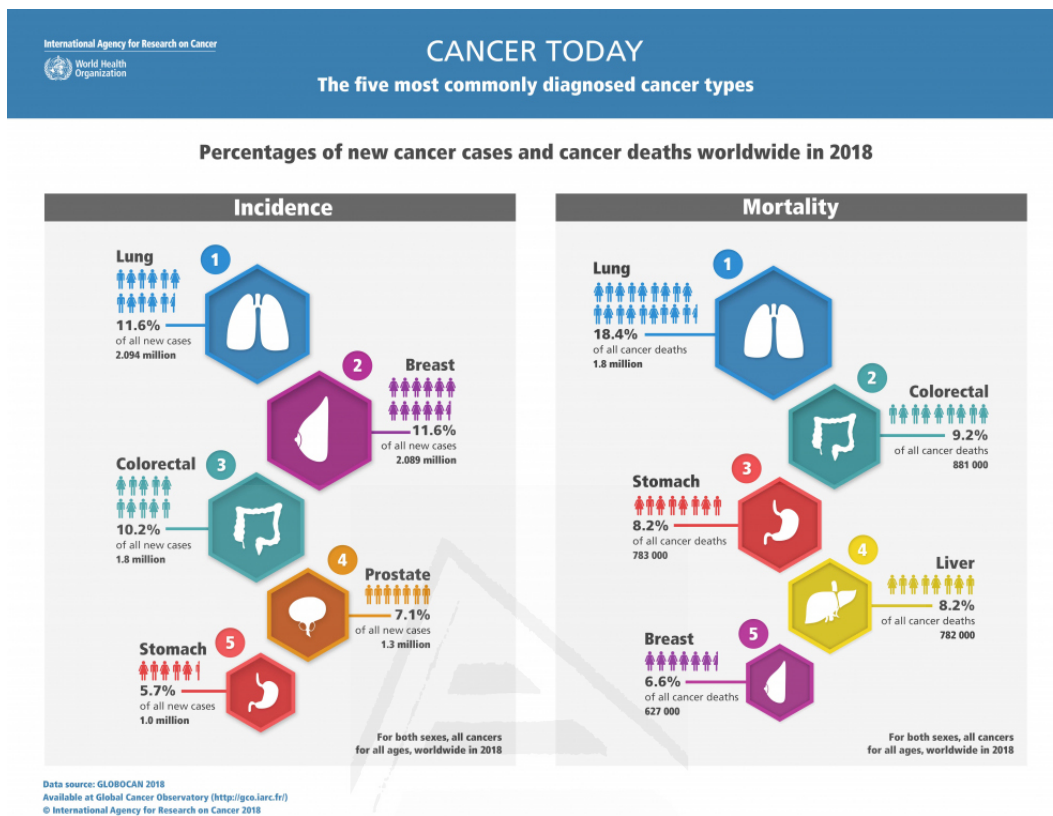


Figura 1. Percentatge de nous casos de càncer detectats i de morts per càncer a tot el món en 2018.

Font: Global Cancer Observatory. Accesible en fecha abril 2019 (Globocan, 2019).

El pronòstic d'aquesta malaltia depèn de l'estadi tumoral al moment del diagnòstic: a mesura que l'estadi tumoral va augmentant d'I a IV, la supervivència a 5 anys descendeix de més del 90% a menys del 10% (WCR, 2019; Weitz et al., 2005).

Al voltant del 95% dels CCR s'originen a partir d'una protuberància benigna o pòlip que apareix de forma esporàdica i que evoluciona a càncer o a una lesió maligna en un període llarg de temps. Aproximadament, es tarda entre 10 i 20 anys perquè un pòlip evolucione a càncer (Segnan et al., 2010). Les lesions benignes poden ser detectades i extirpades abans que evolucionen a càncer, per tant, una forma de prevenir aquest càncer és detectar i extirpar aquestes lesions. Els casos de CCR hereditari són menys freqüents: aproximadament entre un 5 i un 10% dels CCR són deguts a modificacions genètiques dintre d'una família.

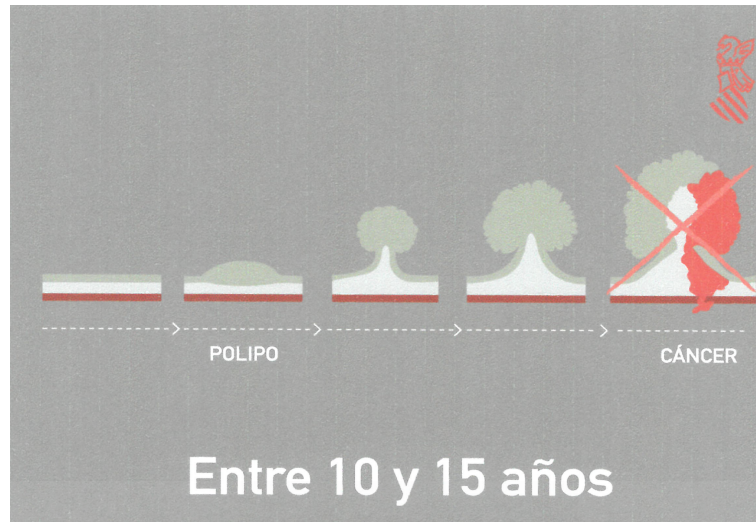


Figura 2. Evolució de pòlip a càncer de còlon.

Font: Conselleria de Sanitat. Oficina del Plan del Càncer (Editor). (2010). Diagnóstico precoz en Càncer [DVD]. Valencia: Conselleria de Sanitat. Fondo Editorial de la Conselleria de Sanitat.

2.2 Factors de risc i protectors del càncer colorectal

Les causes que provoquen el CCR són desconegudes, però sí que és coneguda l'existència de factors que afecten la probabilitat de patir-lo. La figura (3), obtinguda de la web de World Cancer Research (WCR, 2019), mostra els principals factors coneguts del CCR i indica el grau d'evidència científica d'acord amb les investigacions científiques.

La pràctica d'activitat física, el consum de cereals integrals, d'aliments amb fibra, de productes làctics i la ingesta de suplementes de calci tenen una alta evidència de què disminueixen el risc de patir CCR. Per altra banda, el consum de carn processada, el consum de begudes alcohòliques per sobre d'uns 30 grams per dia, l'acumulació de greix corporal i l'alçada aconseguida en l'edat adulta tenen una alta evidència científica de què augmenten el risc de patir CCR.

L'evidència és limitada per al consum d'aliments que contenen vitamina C, el consum de peix, la ingesta de vitamina D i de suplementes multi vitamínics, que disminueixen la probabilitat de patir CCR. També mostra evidència limitada la relació entre el consum pobre de fruites i vegetals i l'augment de la probabilitat de patir CCR.

Encara que no es mostra en la taula 1, l'edat és un factor molt important en l'aparició de

INTRODUCCIÓ

CCR, com ocorre amb altres tumors: a major edat, major risc de patir càncer. Concretament, l'aparició de CCR és més freqüent a partir dels 50 anys (Segnan et al., 2010).

La història familiar també és un important factor de risc del CCR. Les afeccions hereditàries més freqüents per al CCR són: CCR hereditari no associat a poliposi o síndrome de Lynch, poliposi adenomatosa familiar, síndrome de colitis ulcerosa i malaltia de Crohn (Cho et al., 2018).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2017	DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND COLORECTAL CANCER		
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing	Physical activity ^{1,2}	Processed meat ³ Alcoholic drinks ⁴ Body fatness ⁵ Adult attained height ⁶
	Probable	Wholegrains Foods containing dietary fibre ⁷ Dairy products ⁸ Calcium supplements ⁹	Red meat ¹⁰
LIMITED EVIDENCE	Limited – suggestive	Foods containing vitamin C ¹¹ Fish Vitamin D ¹² Multivitamin supplements ¹³	Low intakes of non-starchy vegetables ¹⁴ Low intakes of fruits ¹⁴ Foods containing haem iron ¹⁵
	Limited – no conclusion	Cereals (grains) and their products; potatoes; animal fat; poultry; shellfish and other seafood; fatty acid composition; cholesterol; dietary n-3 fatty acid from fish; legumes; garlic; non-dairy sources of calcium; foods containing added sugars; sugar (sucrose); coffee; tea; caffeine; carbohydrate; total fat; starch; glycaemic load; glycaemic index; folate; vitamin A; vitamin B6; vitamin E; selenium; low fat; methionine; beta-carotene; alpha-carotene; lycopene; retinol; energy intake; meal frequency; dietary pattern	
STRONG EVIDENCE	Substantial effect on risk unlikely		

- 1 Physical activity of all types: occupational, household, transport and recreational.
- 2 The Panel judges that the evidence for colon cancer is convincing. No conclusion was drawn for rectal cancer.
- 3 The term 'processed meat' refers to meats preserved by smoking, curing, or salting, or addition of chemical preservatives.
- 4 Based on evidence for alcohol intakes above approximately 30 grams per day (about two drinks a day).
- 5 Body fatness marked by body mass index (BMI), waist circumference or waist-hip ratio.
- 6 Adult attained height is unlikely to directly influence the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal and nutritional growth factors affecting growth during the period from preconception to completion of linear growth.
- 7 Includes both foods naturally containing the constituent and foods that have the constituent added. Dietary fibre is contained in plant foods.
- 8 Includes evidence from total dairy, milk, cheese and dietary calcium intakes.
- 9 The evidence is derived from supplements at a dose >200 milligrams per day.
- 10 The term 'red meat' refers to beef, pork, lamb, and goat from domesticated animals.
- 11 The Panel judges that the evidence for colon cancer is limited. No conclusion was drawn for rectal cancer.
- 12 Includes evidence from foods containing vitamin D, serum vitamin D, and supplemental vitamin D.
- 13 Definitions and categorisation of multivitamin supplements are not standardised.
- 14 Increased risk observed at low intakes (below 100 grams per day).
- 15 Foods include red and processed meat, fish and poultry.

© World Cancer Research Fund International dietandcancerreport.org

Figura 3. Principals factors de risc del CCR.

Font: World Cancer Research Fund International. Accesible en fecha abril 2019 (WCR, 2019).

2.3 Prevenció del càncer colorectal

2.3.1 Prevenció primària

La prevenció primària està enfocada a actuar sobre els factors de risc. Té com a objectiu disminuir la incidència de CCR mitjançant la reducció de l'exposició a determinants factors que són favorables a l'aparició del CCR. Segons la World Cancer Research Foundation (WCR, 2019) i la Guia de pràctica clínica per al diagnòstic i prevenció del CCR del Sistema Nacional de Salut (Cubiella et al., 2018), les recomanacions per a prevenir el CCR que tenen evidència científica són:

- Moderar el consum de greixos, carn roja, carn processada i carn molt feta o cuinada amb contacte directe amb el foc.
- Augmentar el consum de fibra, fruita i vegetals.
- Mantenir una dieta enriquida en producte làctics, peix i aus de corral.
- Tenir una ingesta adequada d'aliments amb beta carotens, vitamines i minerals, folat, vitamina B, vitamina C, calci, vitamina D.
- Mantenir-se actiu físicament.
- Mantenir un IMC saludable i controlar els factors de risc relacionats amb l'obesitat.
- Abandonar el consum de tabac i moderar el consum d'alcohol.

2.3.2 Prevenció secundària

La prevenció secundària se centra en la detecció i el tractament precoç. Té com a objectiu millorar la vida de les persones amb càncer, detectant el CCR en estadis inicials on el tractament és més efectiu. En concret, per al CCR que va precedit de lesions benignes precursors, la prevenció secundària també té l'objectiu de detectar i extirpar lesions pre-malignes.

Actualment, seguint les recomanacions d'organismes internacionals, la principal estratègia de prevenció per a la detecció precoç del CCR són els programes de detecció precoç o cribratge de CCR (PPCCR) (Union, 2003).

En aquest sentit, l'Organització Mundial de la Salut (OMS, 2019) defineix el cribratge de càncer com "l'ús de proves simples en una població sana per a identificar persones

malaltes, però que encara no tenen símptomes”. La UK National Screening Committee (UK National Screening Committee, 2019) puntualitza que “els convidats són sotmesos a proves per a identificar individus amb major probabilitat de tenir un benefici que un perjudici causat per les següents proves o el tractament”.

No totes les malalties són susceptibles d’aplicar programes de prevenció i els criteris per poder aplicar-los són: la malaltia ha de ser un important problema de salut pública amb una història natural coneguda, cal tenir evidència de què el tractament en fases presintomàtiques és més efectiu i, a més, hi ha d’existir una prova de cribratge vàlida, fiable i acceptable per la població (Cerdá Mota and Ascunce Elizaga, 2006; Grupo trabajo de la Ponencia, 2010; Wilson and Jungner, 1968).

El CCR és una malaltia susceptible d’aplicar programes de detecció precoç. Als anys 90, diversos estudis demostraren que exploracions periòdiques cada 10 anys amb colonoscòpia o amb sigmoidoscòpia, o cada 2 anys amb test de sang oculta en femta (TSOF), disminüen la mortalitat i la incidència per aquest tumor (Atkin et al., 2010; Hardcastle et al., 1996; Lieberman et al., 2007; Rex et al., 1996).

Els programes de prevenció van dirigits a la població de risc mitjà i poden ser poblacionals o oportunistes. Els programes poblacionals són organitzats per l’administració sanitària i consisteixen a convidar sistemàticament a la població per a la realització d’una prova de cribratge, assumint el tractament i el seguiment posterior de pacients amb lesions. En el cas dels programes oportunistes, la invitació és esporàdica i és el facultatiu d’atenció primària o especialitzada qui decideix si una persona és convidada o no.

En 2003, el Consell de la Unió Europea va recomanar la implementació de Programes poblacionals de prevenció per als càncers de mama, colorectal i cèrvix (Union, 2003).

Concretament per al CCR, la Unió Europea recomana: entre altres estratègies, utilitzar com a prova de cribratge el TSOF cada dos anys i com a prova de confirmació diagnòstica la colonoscòpia, que els PPCCR estiguin dirigits a homes i dones entre 50 i 74 anys, que assegurin un adequat procediment diagnòstic posterior, que mantinguin una organització apropiada, que informin a la població sobre el benefici i el risc del programa i que avaluin els programes de cribratge en conformitat amb la guia europea de qualitat del cribratge de CCR (Segnan et al., 2010).

A partir d’aquestes recomanacions, es van posar en marxa PPCCR d’àmbit regional o nacional en la majoria de països d’Europa dirigits a la població de risc mitjà (homes i dones entre 50 i 74 anys). A Europa, els PPCCR han tingut una ràpida implantació. L’any 2015, de 28 Estats membres de la Unió Europea, 20 estats tenien PPCCR en diferents

fases d'implementació. En alguns dels Estats, els PPCCR cobrien a tota la població de risc, en altres estaven en procés d'implantació i en altres tenien implantats programes pilot. L'any 2015, a Europa la cobertura va arribar a 110 milions d'homes i dones entre 50 i 74 anys, el 72% de la població diana (Ponti et al., 2017).

2.4 Programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya

Els programes de prevenció de càncer colorectal (PPCCR) a l'estat espanyol són de caràcter poblacional i depenen dels serveis de salut de les diferents comunitats autònomes. Es tracta d'una activitat que està inclosa a la cartera bàsica de serveis del Sistema Nacional de Salut (SNS). Concretament, l'any 2005 el SNS va recomanar la posada en marxa de programes pilot de cribratge de CCR (Díaz-Rubio et al., 2006), l'any 2009 va proposar la implantació progressiva del PPCCR (SNS, 2010) i va ser l'any 2014 quan es va incloure dintre de la cartera bàsica de serveis de SNS (Orden, 2014).

Igual que a Europa, el SNS recomana seguir les recomanacions de la guia europea de qualitat del cribratge de CCR, *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnose*, i indica com adaptar certes recomanacions per als PPCCR a Espanya (Segnan et al., 2010).

Seguint les recomanacions de la Guia Europea i les adaptacions del SNS, els PPCCR a Espanya són programes poblacionals organitzats que utilitzen com a prova de cribratge el TSOE amb periodicitat biennal i com a prova de confirmació diagnòstica la colonoscòpia, ofereixen seguiment per a les persones que realitzen colonoscòpia al programa amb periodicitat superior als dos anys en funció de les lesions detectades i van dirigits a homes i dones entre 50 i 69 anys. La recomanació a Europa és per al grup d'edat entre 50 i 74 anys (Union, 2003), segon la guia europea de qualitat de cribratge de CCR, per a programes que utilitzen el TSOE es mostra una reducció de la mortalitat similar en diferents rangs d'edat entre 45 i 80 anys i senyala que com a mínim, el rang d'edat que un PPCCR hauria d'incloure, és entre 60 i 64 anys, perquè en aquest grup d'edat és on la incidència i la mortalitat per CCR són més elevades i l'esperança de vida encara continua sent considerable (SNS, 2010).

Els primers programes que es van implantar van ser de caràcter pilot i ho van fer a Catalunya l'any 2000, a la Comunitat Valenciana l'any 2005 i a la Regió de Múrcia l'any 2006. Posteriorment, s'han anat implantant a les diferents comunitats autònomes. Aquesta im-

plantació ha estat progressiva en cadascun dels territoris i actualment no tots el PPCCR cobreixen al 100% de la població diana (Salas Trejo et al., 2017).

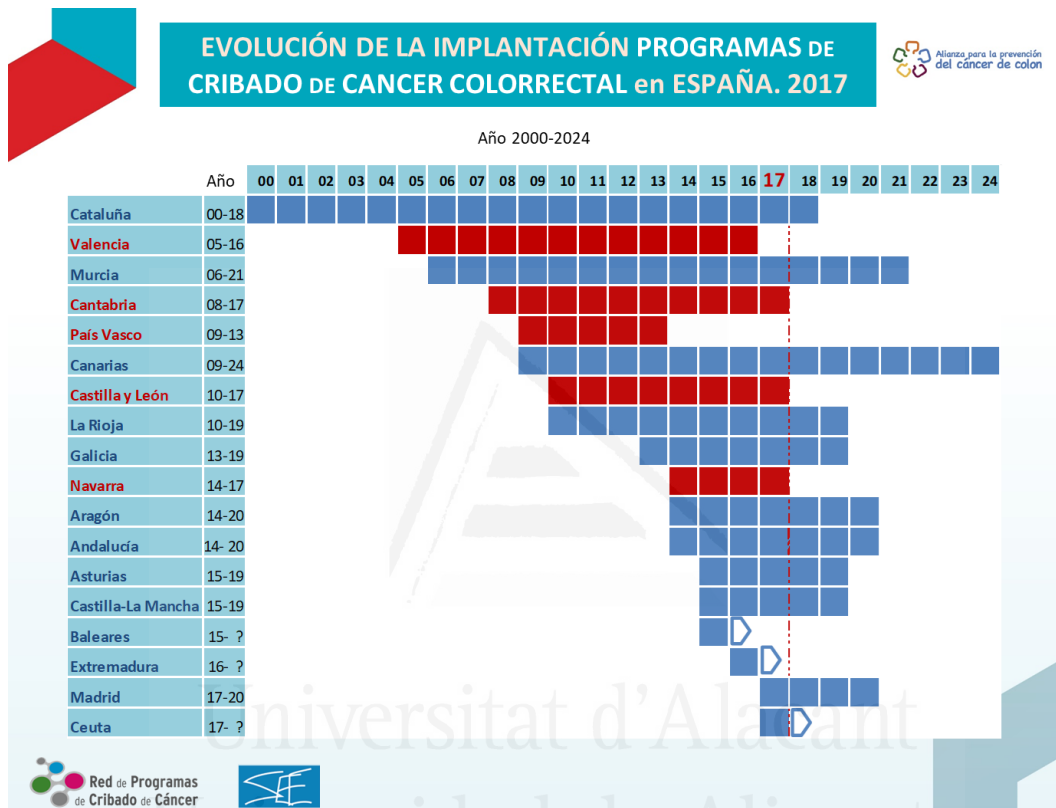


Figura 4. Evolució de la cobertura dels PPCCR a Espanya.

Font: Red de programas de cribado de cáncer (Programas de Cribado de Cáncer, 2019).

A més de l'any d'implementació i de la cobertura dels PPCCR, cada comunitat autònoma ha adaptat mesures organitzatives per dur a terme els programes, dissenyat el model d'invitació, elegint el tipus de TSOE o definint el mètode per comunicar els resultats del cribratge a la població, entre altres mesures organitzatives. A les següents gràfiques es mostren les diferències entre els PPCCR en el model d'invitació i el tipus de TSOE utilitzat en 2017.



Figura 5. Models d'enviament del TSOE per invitacions inicials (convidats per primera vegada) i invitacions successives (convidats que ja han participat abans) en 2017.
 Font: Red de programas de cribado de cáncer (Programas de Cribado de Cáncer, 2019).

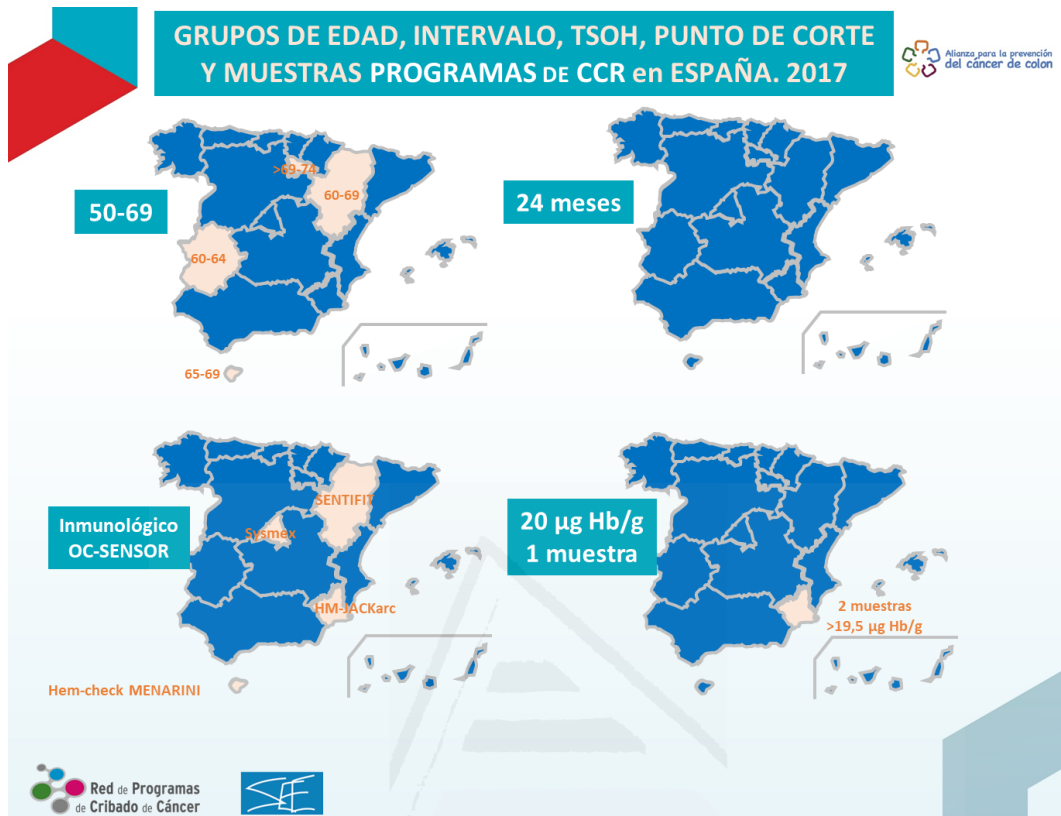


Figura 6. Grups d'edat, interval de temps per a la realització del TSOH, tipus de TSOH utilitzats i punt de tall per al FITqt en 2017.

Font: Red de programas de cribado de cáncer (Programas de Cribado de Cáncer, 2019).

2.5 Impacte dels programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya

Els PPCR van dirigits a un gran nombre de persones sanes, per tant, poden tenir un gran impacte en la població. L'impacte del cribratge es pot traduir en beneficis, però també en efectes adversos o danys.

2.5.1 Benefici dels programes de prevenció de càncer colorectal

Els indicadors més importants per a mesurar el benefici dels PPCR són la reducció de la mortalitat i la reducció de la incidència d'aquest tumor. Aquest impacte no és immediat, sinó que és un impacte a llarg termini que requereix un període llarg amb l'aplicació

continuada del programa de prevenció.

Pel que fa al termini de reducció de la mortalitat, diversos estudis han avaluat l'eficàcia del cribratge, comparant casos sotmesos a cribratge amb casos sense cribratge. Alguns d'aquests estudis conclouen que el cribratge implica una reducció d'entre el 14% i el 16% en la mortalitat per CCR (Heresbach et al., 2006; Hewitson et al., 2007; Kerr et al., 2007). Un estudi va demostrar que la taxa de mortalitat decreixerà a partir dels 10 anys de la implantació del cribratge si aquest cobreix a tota la població de risc (Heresbach et al., 2006).

Per als PPCCR, la incidència és un indicador de benefici pel fet que el CCR va precedit de lesions benignes que es poden extirpar abans que evolucionen a càncer. Quan s'apliquen programes de cribratge, s'espera un augment de la incidència durant els primers anys del programa i una reducció de la incidència després d'un temps d'aplicació. Un estudi va analitzar les taxes d'incidència de CCR en població amb cribratge i va observar que, a curt termini, la incidència va augmentar, però 20 anys després de l'aplicació del programa la incidència va disminuir, associant al cribratge el 50% del descens de la incidència de CCR (Zauber, 2015).

Altres indicadors com la supervivència al tumor no es poden utilitzar per a mesurar l'impacte dels programes, suposaria un benefici per als PPCCR, un increment en la supervivència del CCR, però els canvis en la supervivència poden ser deguts a diversos motius que no es poden diferenciar. Per exemple, un increment en la supervivència per CCR pot ser degut a un possible retard en la data de mort pel diagnòstic més precoç i, al mateix temps, pot ser degut al fet que aplicant programes de prevenció s'avança la data del diagnòstic del càncer. Per tant, aquest indicador no és útil per mesurar l'impacte en programes de cribratge.

Per garantir els beneficis del programa, la guia europea de qualitat del cribratge de CCR recomana assolir uns resultats i defineix uns indicadors per avaluar els programes. Indica que l'efectivitat del programa dependrà de la cobertura i de la participació en els PPCCR, recomana assolir una cobertura superior al 95% de la població de risc, i considera acceptable una taxa de participació del 45% i desitjable una participació del 65% (Segnan et al., 2010). L'estudi de Parkin et al. (2008) indica que la cobertura i la participació en el PPCCR són claus perquè els programes tinguin un impacte poblacional; si la cobertura o la participació són baixes, seran poques les persones que puguen beneficiar-se i aquest benefici no tindrà un efecte significatiu en la població.

Altres indicadors del programa també són importants per aconseguir el benefici esperat.

Per a programes basats en TSOE, es recomana assolir els següents resultats: una taxa de TSOE inadequats és acceptable si és inferior de 3% i desitjable si és inferior de l'1%; una taxa de realització de la colonoscòpia en persones amb TSOE positiu és acceptable si és del 85% i desitjable si és del 90%; i la taxa de càncers diagnosticats al PPCCR ha de ser superior a la taxa de càncers detectats clínicament (Segnan et al., 2010).

La guia també recomana que els resultats es presenten per sexe, per edat i per tipus de cribratge; en cribratge inicial, que és el cribratge en persones convidades per primera vegada, i en cribratge successiu, que és el cribratge en persones convidades que ja havien participat abans (Segnan et al., 2010).

Avaluar l'impacte en la reducció de la mortalitat i de la incidència per CCR en els PPCCR a Espanya no és possible en aquest moment pel fet que la implantació de PPCCR és recent i, a més, hi ha territoris on la cobertura total és recent o encara no ha aplegat al 100%. L'avaluació d'aquest impacte requereix un període llarg d'aplicació continuada de PPCCR i cal que passe més temps per poder avaluar l'impacte en tendència de mortalitat i incidència.

Si els PPCCR mantenen una taxa de participació alta i un valor en la taxa de lesions adequat, tal com recomana la guia europea, és previsible que la mortalitat per CCR es reduirà al cap de 10 anys de la implantació del cribratge (McClements et al., 2012; Segnan et al., 2010; Zorzi et al., 2015). Per tant, actualment, per avaluar el possible benefici dels PPCCR implantats a Espanya, podem avaluar els indicadors de qualitat del programa.

A l'últim informe publicat sobre indicadors dels PPCCR a la Xarxa Espanyola de programes de cribratge de càncer es mostra que la taxa de participació mitjana dels PPCCR va ser d'un 45,5% en 2016 (Programas de Cribado de Cáncer, 2019), situant-se en nivells acceptables, però no desitjables, segons les recomanacions de la guia europea.

És important estudiar els factors que poden influir en la participació en els PPCCR a Espanya, perquè des de l'organització es puguin prendre mesures per augmentar la taxa de participació i així garantir el benefici esperat a llarg termini en la reducció de la mortalitat i incidència del tumor.

2.5.2 Efectes adversos dels programes de prevenció de càncer colorectal

En el context dels PPCCR, patiran possibles efectes adversos o danys les persones en les següents situacions:

- Persones amb resultat fals positiu: són persones que tenen un resultat positiu al TSOE i en la colonoscòpia no es troben adenomes ni càncer. Els falsos positius són sotmesos a una colonoscòpia innecessàriament i pateixen l'estrès de pensar que estan malalts.
- Persones amb resultat fals negatiu o càncer d'interval: són persones participants en el programa i amb diagnòstic de CCR fora del programa. Hi ha de 2 tipus:
 - Càncers d'interval del TSOE: CCR diagnosticats després d'un TSOE negatiu i abans de la següent invitació al PPCCR.
 - Càncers d'interval de la colonoscòpia: diagnosticats fora del programa, després de participar amb un resultat del TSOE positiu i d'una colonoscòpia sense resultat de CCR i abans de la següent prova de seguiment.
- Persones amb complicació en la colonoscòpia: la colonoscòpia és considerada una prova segura per detectar càncer i per extirpar lesions, encara que té associat un risc menut de complicació. Les complicacions associades a la colonoscòpia es classifiquen segons la seua gravetat com:
 - Complicació greu en la colonoscòpia (CG): aquella complicació que requereix hospitalització o causa la mort per perforació, hemorràgia que necessita transfusió, síndrome vagal greu o peritonitis, i que ocorre en un termini de 0 a 30 dies des de la realització de la colonoscòpia (Segnan et al., 2010). En altres estudis, estimen la taxa de CG en PPCCR organitzats entre 5% i 16% colonoscòpies (Kim et al., 2007; Lieberman et al., 2000; Segnan et al., 2010).
 - Complicació lleu en la colonoscòpia: la resta de complicacions que no requereixen hospitalització ni causen la mort i que ocorren en un termini de 0 a 30 dies des de la realització de la colonoscòpia (Segnan et al., 2010).

Les CG en la colonoscòpia són un efecte advers molt important per als programes. Diverses investigacions ha mostrat que algunes característiques del pòlip com la mida, la localització del tumor al còlon, el nombre de pòlips extirpats i certes característiques del pacient com l'IMC i el sexe són factor de risc de CG (Blanks et al., 2015; Heldwein et al., 2005; Kim et al., 2007; Kwon et al., 2015; Zhang et al., 2014). Altres característiques com l'experiència de l'endoscòpica i la qualitat del procediment de colonoscòpia han mostrat relació amb l'aparició de CG (Cardin et al., 2012; Jover et al., 2016; Rajasekhar et al., 2016).

2.6 Diferències per sexe i edat en programes de prevenció de càncer colorectal

A Espanya, tant la incidència com la mortalitat per CCR és menor en dones que en homes, i mostren una tendència creixent amb l'edat (Globocan, 2019). La incidència i la mortalitat són indicadors que mesuren el possible benefici dels PPCCR, per tant, l'edat i el sexe són factors que han d'estar presents per avaluar el benefici dels programes. La cobertura i la captació, és a dir, la participació, són paràmetres organitzatius que tenen un impacte en l'efectivitat del programa de cribratge, i aquests indicadors es veuran afectats per la distribució d'edat i sexe de la població seleccionada a causa de la variació en la incidència de la malaltia (Segnan et al., 2010).

Diversos estudis han analitzat la influència del sexe i l'edat en els indicadors de qualitat dels programes.

S'ha demostrat que la participació és major en dones (Hughes et al., 2005; Klabunde et al., 2015; Molina-Barceló et al., 2018) i especialment en dones de 50-59 anys (Salas et al., 2014) i que la participació successiva és major en homes (Ricardo-Rodrigues et al., 2015). Molina-Barceló et al. (2014) van profunditzar en les raons de no participació en els PPCCR, trobant desigualtats de sexe en els motius pels quals les persones no participen.

Un estudi de Salas et al. (2014) mostra que la renúncia a la realització d'una colonoscòpia és major en homes, especialment en homes de 60-69 anys, i que la detecció de qualsevol lesió (adenoma i CCR) és menor en dones, especialment en dones de 50 a 59 anys.

Són pocs els estudis que analitzen la influència del sexe i l'edat en l'aparició d'efectes adversos dels PPCCR. Un estudi analitza factors associats amb resultats falsos positius del TSOE on no es va trobar cap neoplàsia (adenoma o càncer) en la colonoscòpia i conclou que tenen més risc de ser fals positiu el sexe masculí i persones de més edat

(Amitay et al., 2019). Un altre estudi analitza els falsos positius del TSOE considerant fals positiu si el resultat no es CCR conclou que el sexe masculí s'associa en menor risc de fals positiu (De Klerk et al., 2018). Una anàlisi realitzada a la Comunitat Valenciana no troba diferències significatives en la taxa de complicació greu en la colonoscòpia entre homes i dones ni entre grups d'edat (Ibáñez et al., 2018).

2.7 El projecte CRIBEA

El projecte CRIBEA es va plantejar amb l'objectiu d'identificar els factors que influeixen en els indicadors predictors de beneficis i d'efectes adversos en els PPCCR.

Es tracta d'un projecte multicèntric coordinat en el qual participen 6 PPCCR de l'estat espanyol, concretament els PPCCR de les comunitats autònomes de Cantàbria, Catalunya, Comunitat Valenciana, Illes Canàries, País Basc i Regió de Múrcia. El projecte està coordinat pel node de València, on la investigadora principal és la Dra. Dolores Salas, i també forma part d'aquest projecte el node de País Basc, on la investigadora principal és la Dra. Isabel Portillo.

El projecte ha estat finançat per l'Institut Carlos III i cofinançat per fons FEDER. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de la Direcció General de Salut Pública (DGSP) i el Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP) de la Comunitat Valenciana.

Es tracta d'un estudi retrospectiu d'una cohort d'homes i dones entre 50 i 69 anys convidats en els 6 PPCCR entre l'inici dels programes fins a 31 de desembre del 2012.

Els PPCCR que participen en l'estudi són de caràcter regional i van iniciar la seua implantació entre l'any 2000 i el 2009, i tots han completat almenys dues rondes de cribratge completes en una part de la seua població.

Les persones són convidades cada dos anys a realitzar-se el TSOE i, en cas de tenir un resultat positiu al test, es recomana la realització de la colonoscòpia per a la confirmació diagnòstica, que pot ser al mateix temps terapèutica si durant el procés es detecten lesions.

Els PPCCR segueixen els estàndards de la guia Europea, però existeixen diferències organitzatives i metodològiques entre ells, que es donen entre els diferents PPCCR i també canvien en el temps dintre d'un mateix programa.

2.8 Justificació

Donat que els PPCCR van dirigits a un gran volum de persones, poden tenir un gran impacte en la població, i donat a que l'impacte dels PPCCR es pot traduir en beneficis i en efectes adversos, és importat treballar per aconseguir un balanç adequat entre els indicadors de beneficis i d'efectes adversos dels programes. És importat per als PPCCR augmentar el benefici i disminuir els efectes adversos.

Per a aconseguir el benefici dels programes a llarg termini en reducció de mortalitat i d'incidència del CCR, és essencial mantenir una alta taxa de participació i, per tant, la participació als PPCCR és considerat un indicador predictor de beneficis.

Per a minimitzar l'aparició d'efectes adversos dels PPCCR, és important minimitzar l'aparició de complicacions greus en la colonoscòpia, que suposa l'efecte advers més greu dels programes. Els falsos positius i els falsos negatius són efectes adversos que depenen de l'eficàcia del TSOF i és més difícil que des dels programes es pugi fer intervencions per minimitzar-los, a part d'utilitzar el TSOF que menys falsos positius i menys falsos negatius proporcione. En canvi, les complicacions en la colonoscòpia suposen un efecte advers que ocorre a conseqüència de la realització de la prova i és importat analitzar quins factors poden influir en el risc d'aparició de CG i estudiar si des dels PPCCR es poden fer intervencions per reduir la seua aparició.

Per tant, queda justificada la importància d'identificar factors que poden influir en la participació en els PPCCR i factors que poden influir en l'aparició de complicació greu en la colonoscòpia, analitzant factors organitzatius dels PPCCR, factors de antecedents i característiques personals i analitzant desigualtats de sexe i edat en l'accés als PPCCR.

3. OBJECTIUS I HIPÒTESI



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

3.1 Objectiu general

L'objectiu d'aquesta tesi és identificar els factors que poden influir en el balanç entre els predictors de beneficis i d'efectes adversos en els PPCCR amb perspectiva d'edat i sexe.

3.2 Objectius específics

- OBJECTIU 1: Descriure els factors que determinen la participació en els PPCCR en Espanya i la seua relació amb variables sociodemogràfiques i variables organitzatives del PPCCR amb perspectiva d'edat i sexe.
- OBJECTIU 2: Identificar factors relacionats amb la probabilitat d'ocurrència de complicacions greus (CG) en la colonoscòpia diagnòstica realitzada en el context de programes poblacionals de cribratge de CCR.

3.3 Hipòtesis

1. Factors sociodemogràfics com el sexe, l'edat i l'àmbit territorial determinen desigualtat en la participació en els PPCCR.
2. El model d'enviament del TSOE i el tipus de TSOE influeixen en la probabilitat de participar.
3. Antecedents personals i familiars de malalties prèvies o medicació regular prèvia a la realització de la colonoscòpia influeixen en el risc de patir CG.
4. Les CG en la colonoscòpia són més freqüents en persones amb lesions al còlon.
5. Els factors que influeixen en l'aparició d'una CG de perforació no són els mateixos que influeixen en l'aparició d'una CG d'hemorràgia.
6. Els factors que influeixen en l'aparició d'una CG immediata no són els mateixos que influeixen en l'aparició d'una CG tardana.
7. Característiques del procediment com el tipus d'anestèsia, de preparat del còlon, la persona que realitza la colonoscòpia i la qualitat de la preparació per a la colonoscòpia influeixen en el risc de patir CG.

4. MATERIAL I MÈTODES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

4.1 El projecte CRIBEA

Es va dissenyar un protocol de variables per a crear una base de dades comú amb informació procedent de cadascun dels 6 PPCCR que participen en el projecte, i es va dissenyar un protocol per a identificar i registrar les complicacions greus (CG) en les colonoscòpies de confirmació diagnòstica realitzades en els PPCCR.

A la base de dades comú es va recollir la informació referent a totes les invitacions realitzades en la cohort d'homes i dones entre 50 i 69 anys convidades entre l'inici dels PPCCR i fins el 31 de desembre de 2012. A la figura (7) es descriu la mostra de l'estudi, la base de dades conté la informació d'1.995.719 invitacions realitzades a 1.320.300 persones. Una persona pot tenir més d'una invitació, per tant, la base de dades té estructura de mesures repetides. Es van excloure casos amb devolució de la invitació per errors en la direcció postal i casos amb colonoscòpia prèvia.

Les variables recollides a la base de dades són: variables de característiques personals (sexe, data de naixement, país de naixement, comunitat autònoma, centre sanitari, municipi de residència), variables sobre informació de la invitació (número d'invitació, data d'invitació, número de ronda del PPCCR, número de cribratge en la invitació, model d'invitació), variables de resultats del TSOE (lloc d'entrega, tipus de TSOE, marca del TSOE, centre de lectura del TSOE, data de recepció del TSOE, resultat del TSOE, data de resultat del TSOE, resultat quantitatiu del TSOE immunològic quantitatiu) i variables de confirmació diagnòstica (model de comunicació del TSOE, data de comunicació del resultat positiu, acceptació colonoscòpia, data de colonoscòpia, nivell assolit a la colonoscòpia, tipus de colonoscòpia, preparació colonoscòpia, troballes)

Es van identificar totes les CG en la població d'estudi aplicant el protocol definit en el projecte. Seguint les recomanacions de la guia europea, es van considerar CG aquelles complicacions que requereixen hospitalització o que causen la mort, degut a perforació, hemorràgia que necessita transfusió, síndrome vagal greu o peritonitis, i poden ocórrer entre 0 i 30 dies des de la realització de la colonoscòpia (Segnan et al., 2010).

Per a identificar les CG, cada un dels PPCCR va creuar diferents sistemes d'informació, concretament els sistemes d'informació dels PPCCR per a identificar les colonoscòpies de confirmació diagnòstica realitzades en la població d'estudi (n=48.730) amb sistemes d'informació que recullen els ingressos hospitalaris en el període entre la data de realització de la colonoscòpia i 30 dies després, i també amb la informació de l'informe endoscòpic disponible en els PPCCR. Es van identificar un total de 161 CG, de les quals 98 van ser perforacions i 63 hemorràgies, i no es va trobar síndrome vagal greu ni peritonitis.

MATERIAL I MÈTODES

Amb l'objectiu d'identificar factors relacionats amb l'aparició de CG en la colonoscòpia com antecedents personals, característiques de la colonoscòpia i resultats del procediment de la colonoscòpia que requerien d'una recerca activa a la història clínica del pacient, es va dissenyar un estudi de casos i controls niat a la cohort de dades del projecte CRIBEA.

Els casos van ser totes les complicacions greus detectades entre les 48.730 colonoscòpies de confirmació diagnòstica (n=161).

Els controls van ser seleccionats del total de colonoscòpies de confirmació diagnòstica sense complicació. Concretament es van seleccionar dos controls per cada cas. Els controls van ser emparellats per edat (en estrats de 5 anys), sexe, PPCCR i període de realització de la colonoscòpia (abans de 2010 i de 2010 a 2013). Es van excloure casos i controls amb colonoscòpies realitzades en centres privats i amb complicacions lleus en la colonoscòpia. Finalment, els controls van ser 318 colonoscòpies de confirmació diagnòstica sense CG i els casos quedaren emparellats amb 1 o 2 controls.

La informació que es va recollir a la recerca activa va ser: variables d'antecedents personals (síntomes previs, antecedents familiars de CCR, estudis realitzats en els darrers 5 anys, malalties prèvies, al·lèrgies i tractaments previs), característiques del procediment (preparació prèvia colonoscòpia, centre de realització, professional que realitza la sedació, preparació analgèsia, preparació colonoscòpia, tpus colonoscòpia) i resultats de la colonoscòpia.

A continuació es mostra el material i els mètodes utilitzats per a cadascun dels objectius que formen part d'aquesta tesi.



Figura 7. Diagrama de flux del projecte CRIBEA.

4.2 Material i mètodes de l'objectiu 1

Publicació: Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Pérez, E., Nolasco, A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., de la Vega, M., Arana-Arri, E., Oceja, M., Espinàs, J.A., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group. (2017). **Factors influencing participation in colorectal cancer screening programs in Spain.** *Preventive medicine*, 105,190-196.

4.2.1 Diseny i població d'estudi

Estudi retrospectiu d'una cohort d'homes i dones entre 50 a 69 anys convidats des de l'inici dels programes fins desembre de 2012 en els PPCCR que participen en l'estudi CRIBEA. En aquest estudi es van analitzar totes les invitacions realitzades en les 3 primeres rondes de cribratge. Es va analitzar fins la ronda 3, perquè era l'última ronda completa en més d'un PPCCR; és a dir, que el 31 de desembre de 2012 s'havien realitzat totes les invitacions d'aquesta ronda. La unitat d'anàlisi van ser les invitacions; les invitacions analitzades va ser 1.748.753, realitzades en un total de 1.286.462 persones.

4.2.2 Variables de l'estudi

- Participació: persones convidades al programa que realitzen i entreguen el TSOE. La participació és la variable resposta de l'estudi.
- Tipologia de cribratge: recull la història personal de l'individu al programa i classifica les invitacions com:
 - Cribratge inicial de 1a invitació: totes aquelles invitacions enviades a població que mai abans havia sigut convidada.
 - Cribratge inicial de 2a o 3a invitació: invitacions a persones convidades en rondes anteriors, però que mai abans havien participat.
 - Cribratge successiu regular: invitacions a persones que han participat just en la ronda anterior.
 - Cribratge successiu irregular: invitacions en la ronda 3 a persones que han participat en la ronda 1 i no han participat en la ronda 2.

Les variables explicatives de l'estudi són:

- Grups d'edat i sexe: l'edat es va calcular a la data d'invitació i es va categoritzar en dos nivells: 50-59 anys i 60-69 anys. Per a crear la variable grups d'edat i sexe es van combinar les variables edat i sexe en 4 nivells: dones de 50-59 anys, dones de 60-69 anys, homes de 50-59 anys i homes de 60-69 anys.
- Àmbit territorial: A partir de la variable territori de residència que recull el codi postal, es va obtenir el volum de població de cada territori i, posteriorment, aquest va ser agrupat en 3 nivells: els municipis amb menys de 5.000 habitants foren definits com rural, els municipis entre 5.000 i 10.999 habitants com a semi rurals i els municipis amb més de 10.000 habitants com a urbans.
- Model de lliurament del TSOE: recull la informació de la variable model d'invitació que té 3 nivells: acció activa, quan el TSOE és recollit en la farmàcia o centre de salut; acció mínima, enviament en carta del TSOE després de la confirmació de la persona mitjançant targeta postal, telèfon, etc.; cap acció, quan el TSOE és enviat directament junt amb la carta d'invitació o quan és enviat a continuació de l'enviament de la carta d'invitació, a excepció que la persona cride per rebutjar la participació.
- Tipus de TSOE: guaiac, immunològic quantitatiu (FITqt) i immunològic qualitatiu (FITql).

4.2.3 Anàlisi estadístic

Es va fer un descriptiu de la cohort de l'estudi CRIBEA i també de la mostra analitzada en aquest objectiu específic, indicant les invitacions realitzades, els TSOE entregats, els TSOE positius, les colonoscòpies realitzades i les persones amb adenomes i amb CCR.

Es va descriure la mostra analitzada per ronda de cribratge (3 rondes) i per tipologia de cribratge, indicant en cada grup la taxa de participació.

Per a les següents anàlisis, es va estratificar la mostra per tipologia de cribratge, amb l'objectiu d'estudiar els factors associats a la participació en un cribratge inicial de 1a invitació, en un cribratge inicial de 2a o 3a invitació, en un cribratge successiu regular i en un cribratge successiu irregular. Als grups de dates de cribratge inicial de 1a invitació i cribratge successiu irregular cada invitació es correspon amb un individu diferent, mentre que als grups de dates de cribratge inicial de 2a o 3a invitació i cribratge successiu regular,

un individu pot tenir varies invitacions, de manera que aquests grups tenen una estructura de mesures repetides.

Les variables explicatives es van descriure mitjançant freqüències absolutes i percentatges. Es va utilitzar la prova Khi-quadrat (X^2) de Pearson per a estudiar l'associació entre la participació (sí/no) i les variables grups d'edat i sexe, àmbit territorial, model d'enviament del TSOE i tipus de TSOE utilitzat. Es va descriure el percentatge de participació inicial de forma global agafant com a denominador el número d'invitacions en el cribratge inicial de 1a invitació i com a numerador la suma d'invitacions inicials de 1a i de 2a o 3a invitació.

Es van utilitzar models mixtes de regressió logística per a estudiar la relació entre la participació i les variables explicatives. Els models mixtes van permetre incloure tant efectes fixes com aleatoris. Els efectes fixes van ser aquells associats a les variables explicatives i els efectes aleatoris van ser el PPCCR de procedència i, en aquells grups de dades amb mesures repetides, també va ser l'individu. Es van utilitzar models amb enllaç logístic perquè la variable resposta "participació" és dicotòmica. Els resultats dels models es van expressar en terminis d'Odds ràtio i intervals de confiança al 95%.

La significació estadística per a la interpretació dels resultats va ser del 95%. Els anàlisis estadístics es van realitzar amb el programa R, i concretament es va utilitzar la funció glmer del paquet nlme per al càlcul del models mixtes.

4.3 Material i Mètodes de l'objectiu 2

Publicació: Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Valverde-Roig, M.J., Pérez, E., Nolasco, A., de la Vega, M., de la Lastra-Bosch, I.D., Ocejja, M.E., Espinàs, J.A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., Arana-Arri, E., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group.(2019). **Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs.** *Preventive Medicine*, 118, 304-308

4.3.1 Disseny i població d'estudi

Estudi de casos i controls niat a cohort d'homes i dones de 50 a 69 anys convidats des de l'inici dels programes fins a 31 de desembre de 2012 del projecte CRIBEA. El total de colonoscòpies de confirmació diagnòstica realitzades a l'estudi CRIBEA va ser 48.730.

Els casos van ser totes les complicacions greus (CG) en la colonoscòpia diagnòstica. Segons el temps d'aparició, els casos es van classificar com CG immediata, quan ocorre el mateix dia de la colonoscòpia, i CG tardana, quan ocorre entre 1 i 30 dies després de la colonoscòpia. I també es van classificar per tipus de CG en perforació i en hemorràgia.

Els controls es van seleccionar del total de colonoscòpies de confirmació diagnòstica sense complicació. Cada cas es va aparellar amb 1 o 2 controls per edat (en estrats de 5 anys), sexe, PPCCR i període de realització de la colonoscòpia (abans de 2010 i de 2010 a 2013).

Finalment, les CG analitzades van ser 161 i els controls van ser 318 colonoscòpies de confirmació diagnòstica sense complicació.

4.3.2 Variables de l'estudi

Antecedents personals:

- Antecedents familiars de CCR.
- Antecedents de símptomes 6 mesos abans de la realització de la colonoscòpia (canvi en hàbit intestinal; rectorràgia, melena i/o anèmia).
- Colonoscòpia i/o sigmoidoscòpia realitzada en els últims 5 anys.
- Antecedents de malalties prèvies: digestives de còlon (malaltia inflamatòria crònica, pòlips colorectals, presència de diverticles); patologia que compromet la coagulació sanguínia; patologia pulmonar; patologia cardíaca; diabetis mellitus; alcoholisme o altres drogodependències.
- Antecedents de tractament regular previ: antiagregants (clopidogrel, àcid acetilsalílic a dosis d'antiagregació, etc.); anticoagulants (Sintrom, heparines o altres); ferroteràpia oral; sedants o hipnòtics.
- Antecedents quirúrgic abdominal i/o radioteràpic a la pelvis.

Característiques del procediment:

- Informació sobre preparació de la neteja del còlon (millor: professional sanitari explica verbalment els passos de la preparació i entrega un prospecte amb instruccions/pitjor: professional sanitari entrega un prospecte amb instruccions).
- Tipus preparació (ciltrat magnèsic / fosfat dicòtic / polietilenglicol).
- Tipus de sedo analgèsia (nül·la/profunda/superficial).
- Professional que realitza la sedació (anestésista/endoscopista/infermeria/altres).
- Qualitat de la preparació (excel·lent/bona/justa/mala o inadequada).
- Tipus de colonoscòpia (diagnòstica sense polipectomia/diagnòstica amb polipectomia).

Lesions trobades durant la colonoscòpia:

- Nombre de pòlips extirpats.
- Diagnòstic final (normal o adenoma de baix risc/adenoma de risc mitjà o de risc alt o de càncer).

4.3.3 Anàlisi estadístic

Es va calcular la taxa de CG per al total de colonoscòpies de l'estudi CRIBEA, per sexe, edat i període de realització de la colonoscòpia. La taxa de CG es va calcular com el quocient entre el número de CG i el número total de colonoscòpies de confirmació diagnòstica realitzades en la població d'estudi.

L'associació entre els factors d'exposició i les CG es va analitzar per a tots els casos de CG i també per a grups de casos i controls determinats segons el temps d'aparició (immediata i tardana) i segons el tipus de complicació (perforació i hemorràgia). En la taula 2 es mostren el nombre de casos i controls emparellats en cada grup.

Taula 1. Nombre de casos i controls emparellats.

	Casos	Controls
Totes les CG	161	314
CG immediata	83	161
CG tardana	78	153
CG perforació	98	189
CG hemorràgia	63	125

Es va analitzar la relació entre cadascun dels factors d'exposició i les CG mitjançant taules de contingència. Per determinar si les variables estan relacionades, es va calcular la probabilitat d'associació entre dos variables basada en el Teorema de Bayes; concretament es va calcular la probabilitat a posteriori de que la hipòtesi nul·la (H_0 : hi ha relació entre les dues variables) sigui vàlida, donada la diferència que s'observa a les dades (Albert, 2009), és a dir, calculant la probabilitat de que hi hagi associació entre les dades com:

$$P(H_0/d) = \frac{P(H_0)FB}{P(H_0)FB+1-P(H_0)}$$

On $P(H_0)$ és la probabilitat a priori d'associació, que es va considerar 0,5, i FB és el factor de Bayes, que es va estimat calculant una quota inferior en funció del valor observat Khi quadrat (X^2):

$$\sqrt{X^2} \exp\left(\frac{1-X^2}{2}\right) \leq FB$$

Per a cada grup de casos i controls, es van ajustar models condicionals de regressió logística per a les CG; les variables explicatives incloses als models van ser els factors d'exposició que mostraren alta probabilitat d'associació i que tenien una freqüència esperada superior a 5 en les caselles de la taula de contingència, i concretament es va considerar una alta probabilitat d'associació quan la probabilitat era superior al 80%. El model condicional va permetre controlar la correlació entre casos i controls emparellats. Els resultats dels models multivariants es van mostrar en terminis d'Odds ràtio i interval de confiança al 95%, considerant un resultat significatiu en un nivell de significació de 0,05. L'anàlisi es va realitzar amb el programa estadístic R versió 3.2.

5. RESULTATS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Aquesta tesi es presenta com a compendi dels següents articles:

Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Pérez, E., Nolasco, A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., de la Vega, M., Arana-Arri, E., Oceja, M., Espinàs, J.A., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group. (2017). Factors influencing participation in colorectal cancer screening programs in Spain. *Preventive medicine*, 105,190-196.

Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Valverde-Roig, M.J., Pérez, E., Nolasco, A., de la Vega, M., de la Lastra-Bosch, I.D., Oceja, M.E., Espinàs, J.A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., Arana-Arri, E., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group.(2019). Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs. *Preventive Medicine*, 118, 304-308

Els dos articles estan publicats a la revista Preventive Medicine. És una revista indexada en el Journal Citation Reports (JCR), amb un índex d'impacte de 3,483 en 2017 i que se engloba en el quartil Q1 en la categoria Public, Environmental & Occupational Health – SCIE. Es defineix com una revista acadèmica internacional que publica articles originals sobre la ciència i la pràctica de la prevenció de malalties, la promoció de la salut i la formulació de polítiques de salut pública.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

5.1 Article 1

Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Pérez, E., Nolasco, A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., de la Vega, M., Arana-Arri, E., Ocejja, M., Espinàs, J.A., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group. (2017). **Factors influencing participation in colorectal càncer screening programs in Spain.** *Preventive medicine*, 105,190-196.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Factors influencing participation in colorectal cancer screening programs in Spain.

[Vanaclocha-Espi M¹](#), [Ibáñez J²](#), [Molina-Barceló A¹](#), [Pérez E²](#), [Nolasco A³](#), [Font R⁴](#), [Pérez-Riquelme F⁵](#), [de la Vega M⁶](#), [Arana-Arri E⁷](#), [Oceja M⁸](#), [Espinàs JA⁴](#), [Portillo I⁹](#), [Salas D¹⁰](#), [CRIBEA Group¹¹](#).

[Author information](#)

Abstract

To analyze the sociodemographic and organizational factors influencing participation in population-based colorectal cancer screening programs (CRCSP) in Spain, a retrospective study was conducted in a cohort of people invited to participate in the first 3 screening rounds of 6 CRCSP from 2000 to 2012. Mixed logistic regression models were used to analyze the relationship between sociodemographic and organizational factors, such as the type of fecal occult blood test (FOBT) used and the FOBT delivery type. The analysis was performed separately in groups (Initial screening-first invitation, Subsequent invitation for previous never-responders, Subsequent invitation-regular, Subsequent invitation-irregular intervals). The results showed that, in the Initial screening-first invitation group, participation was higher in women than in men in all age groups (OR 1.05 in persons aged 50-59years and OR 1.12 in those aged 60-69years). Participation was also higher when no action was required to receive the FOBT kit, independently of the type of screening (Initial screening-first invitation [OR 2.24], Subsequent invitation for previous never-responders [OR 2.14], Subsequent invitation-regular [OR 2.03], Subsequent invitation-irregular intervals [OR 9.38]) and when quantitative rather than qualitative immunological FOBT (FIT) was offered (Initial screening-first invitation [OR 0.70], Subsequent invitation for previous never-responders [OR 0.12], Subsequent invitation-regular [OR 0.20]) or guaiac testing (Initial screening-first invitation [OR 0.81], Subsequent invitation for previous never-responders [OR 0.88], Subsequent invitation-regular [OR 0.73]). In conclusion, the results of this study show that screening participation could be enhanced by inclusion of the FOBT kit with the screening invitation and the use of the quantitative FIT.

Copyright © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

[Prev Med](#). 2017 Dec;105:190-196. doi: 10.1016/j.yjmed.2017.08.019. Epub 2017 Sep 5.

KEYWORDS:

CCR screening; FOBT; Participation

PMID: 28887191 DOI: [10.1016/j.yjmed.2017.08.019](#)

5.2 Article 2

Vanaclocha-Espi, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Valverde-Roig, M.J., Pérez, E., Nolasco, A., de la Vega, M., de la Lastra-Bosch, I.D., Oceja, M.E., Espinàs, J.A., Font, R., Pérez-Riquelme, F., Arana-Arri, E., Portillo, I., Salas, D.; CRIBEA Group.(2019). **Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs.** *Preventive Medicine, 118*, 304-308



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs.

[Vanaclocha-Espi M¹](#), [Ibáñez J²](#), [Molina-Barceló A¹](#), [Valverde-Roig MJ³](#), [Pérez E³](#), [Nolasco A⁴](#), [de la Vega M⁵](#), [de la Lastra-Bosch ID⁵](#), [Oceja ME⁶](#), [Espinàs JA⁷](#), [Font R⁷](#), [Pérez-Riquelme F⁸](#), [Arana-Arri E⁹](#), [Portillo I¹⁰](#), [Salas D¹¹](#), [CRIBEA Group](#).

Author information

Abstract

Severe complications (SC) in colonoscopy represent the most important adverse effect of colorectal cancer screening programs (CRCSP). The objective is to evaluate the risk factors for SC in colonoscopy indicated after a positive fecal occult blood test in population-based CRCSP. The SC (n = 161) identified from 48,730 diagnostic colonoscopies performed in a cohort of all the women and men invited from 2000 to 2012 in 6 CRCSP in Spain. A total of 318 controls were selected, matched for age, sex and period when the colonoscopy was performed. Conditional logistic regression models were estimated. The analysis was performed separately in groups: immediate-SC (same day of the colonoscopy); late-SC (between 1 and 30 days after); perforation; and bleeding events. SC occurred in 3.30‰ of colonoscopies. Prior colon disease showed a higher risk of SC (OR = 4.87). Regular antiplatelet treatment conferred a higher risk of overall SC (OR = 2.80) and late-SC (OR = 9.26), as did regular anticoagulant therapy (OR = 3.47, OR = 7.36). A history of pelvic-surgery or abdominal-radiotherapy was a riskfactor for overall SC (OR = 5.03), immediate-SC (OR = 8.49), late-SC (OR = 4.65) and perforation (OR = 21.59). A finding of adenoma or cancer also showed a higher risk of overall SC (OR = 8.71), immediate-SC (OR = 12.67), late-SC (OR = 4.08), perforation (OR = 4.69) and bleeding (OR = 17.02). The risk of SC doesn't vary depending on the type of preparation or type of anesthesia. Knowing the clinical history of patients such as regular previous medication and history of surgery or radiotherapy, as well as the severity of the findings during the colonoscopy process could help to focus prevention measures in order to minimize SC in CRCSP.

Copyright © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEYWORDS:

CCR screening; Colonoscopy; Harms

PMID: 30414944 DOI:[10.1016/j.ypped.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ypped.2018.11.010)

[Prev Med](#). 2019 Jan;118:304-308. doi: [10.1016/j.ypped.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ypped.2018.11.010). Epub 2018 Nov 8.

6. DISCUSSIÓ



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En aquesta tesi s'han identificat factors que influeixen en la participació en els PPCCR a Espanya, indicador clau per a obtenir beneficis a llarg termini en la reducció de la mortalitat i incidència d'aquest tumor, i factors que influeixen en l'aparició d'efectes adversos, com les complicacions greus (CG) en la colonoscòpia de confirmació diagnòstica en el context de programes poblacional de prevenció de CCR. Els resultats obtinguts són fonamentals per mantenir un balanç adequat entre els beneficis i els efectes adversos dels PPCCR.

Els treballs presentats en aquesta tesi han mostrat l'efectivitat de considerar mesures organitzatives adequades, referents al model d'enviament del TSOE o del tipus de TSOE, per incrementar la participació als PPCCR, així com l'efectivitat de considerar pautes en el tractament i seguiment en pacients amb més risc de patir CG en la colonoscòpia, com el tipus de colonoscòpia realitzada, el diagnòstic final i el fet de conèixer prèviament la història clínica dels pacients per minimitzar els efectes adversos.

En aquest apartat de discussió els principals resultats d'aquesta tesi es comparen amb els resultats d'altres estudis. En primer lloc s'aborden els resultats de l'article "**Factors influencing participation in colorectal cancer screening programs in Spain**" (Vanaclocha-Espi et al., 2017) i en segon lloc els resultats en l'article "**Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs**" (Vanaclocha-Espi et al. 2019). Finalment es remarquen les limitacions i les fortaleces de l'estudi, les implicacions d'aquesta investigació i altres investigacions en què estem treballant dintre de la línia d'investigació de avaluació del balanç entre beneficis i efectes adversos dels PPCCR.

6.1 Factors que influeixen en la participació en programes de prevenció de càncer colorectal a Espanya

La guia europea de qualitat del cribratge de CCR recomana assolir una taxa de participació del 65% i considera acceptable una taxa de participació del 45% (Segnan et al., 2010). A l'estudi de Parkin et al. (2008) analitzen l'impacte del PPCCR en la mortalitat per CCR simulant diferents escenaris on canvia la taxa de participació i conclouen que l'impacte en la mortalitat depèn d'aquest indicador. Per a un escenari on la taxa de participació és del 60%, associen els PPCCR amb una reducció de la taxa de mortalitat del 12%, i per a un escenari més optimista on la taxa de participació es del 80%, associen una reducció de la mortalitat del 15%.

Als PPCCR implantats a Espanya la taxa de participació mitja va ser 45,5% l'any 2016

(Programas de Cribado de Cáncer, 2019), una xifra acceptable segons els estàndards de la guia europea, però no arriba als nivells desitjables, de manera que és important mantenir estratègies que augmenten la participació en els programes. En aquest estudi, la taxa de participació inicial, es a dir, en persones que participen per 1a vegada, es 48,8% en inicial 1a invitació (persones convidades per primera vegada) i 17,7% inicial 2a o 3a invitació (convidades anteriorment, però que mai havien participat). És semblant a la d'un estudi realitzat a Escòcia que analitza 3 rondes de cribratge i que mostra unes taxes de participació del 53% en cribratge inicial de 1a invitació, de 15% en inicial de 2a invitació i de 12% en inicial de 3a invitació (Steele et al., 2010)

Aquesta tesi demostra que la taxa de participació successiva regular (en persones que han participat en la ronda anterior) és major que la taxa de participació inicial, la qual cosa indica que una vegada es capta a la població inicialment, és més probable que continuen participant al programa. Diferents estudis han demostrat que l'experiència individual de les persones al cribratge s'associa amb la participació successiva, de forma que una persona que ha participat anteriorment és més probable que participi (Clarke et al., 2015; Lo et al., 2015).

Aquest estudi ha mostrat la influència en la participació de certes característiques organitzatives del programa i desigualtats socials de sexe, edat i àmbit territorial en la participació en els PPCCR a Espanya.

Les característiques organitzatives que han mostrat relació amb la participació són el model d'enviament del TSOE i el tipus de TSOE ofert (guaiaic, FITqt i FITql). Els resultats han demostrat que la participació augmenta quan l'enviament del TSOE no requereix cap acció per part de la població per rebre el test. A més, en la participació inicial de 2a o 3a invitació, també augmenta quan l'acció requerida és mínima (la població ha d'acceptar que vol rebre el test mitjançant correu postal o per telèfon) que quan es requereix una acció activa per rebre el test (recollir el test en el centre de salut o la farmàcia).

La participació successiva també es veu augmentada quan no es requereix cap acció per rebre el test i aquest augment és més marcat per al cribratge successiu irregular. En aquesta línia, un estudi realitzat a Bèlgica conclou que els convidats amb enviament del TSOE junt amb la carta d'invitació participen més que subjectes amb la indicació de recollir el TSOE al seu centre de salut (Van Roosbroeck et al., 2012).

Al nostre estudi, el tipus de TSOE FITqt ha demostrat ser el que major acceptació té, comparant-lo amb el guaiaic i amb el FITql. L'acceptació del FITqt ha sigut major, independentment de la història personal al cribratge. Un estudi compara el FIT front al guaiaic

i conclou que les persones tenen més acceptació per a FIT i que els motius en gran part són deguts a la percepció de que és més fàcil i menys repugnant de completar (Chambers et al., 2016). Tanmateix, un altre estudi realitzat al projecte CRIBEA analitza les lesions diagnosticades al programa i mostra que amb un FIT (FITqt o FITql) la taxa de detecció de lesions és major que amb el guaiac (Portillo Villares et al., 2017). La taxa de lesions detectades també és un indicador de qualitat del PPCCR (Segnan et al., 2010), per tant, la investigació portada a terme en aquesta tesi, així com l'estudi de Portillo et al. (2017), suggereixen que la introducció del FITqt com a prova estàndard per als PPCCR a Espanya podria augmentar els beneficis del programa notablement.

Tal com s'ha observat en altres estudis, el sexe i l'edat influeixen en la participació (Clarke et al., 2015; Klabunde et al., 2015; Molina-Barceló et al., 2018). Al nostre estudi es mostra que la participació inicial de 1a invitació és major en dones, i especialment en el grup d'edat de 60 a 69 anys. Coincidint amb Clarke et al. (2015), que fan una revisió sistemàtica on conclouen que independentment del disseny de l'estudi i de l'organització dels PPCCR que utilitzen TSOE, la participació és major en dones. I es coincideix també amb un estudi que analitza la participació en 15 programes de 12 països basats en TSOE guaiac o FIT, que observa que la participació augmenta amb l'edat i que és major en dones que en homes (Klabunde et al., 2015).

La investigació de Salas et al. (2014) portada a terme a Espanya en un projecte multicèntric anomenat COLONPREV analitza la participació en el context d'un estudi aleatoritzat en persones convidades per primera vegada a qui els oferien TSOE o bé directament la colonoscòpia com a prova de cribratge, i conclou que la participació inicial és major en dones que en homes i especialment per a dones de 60 a 69 anys, assenyalant que les desigualtats per sexe es mantenen independentment de la prova de cribratge.

El estudi de Molina-Barceló et al. (2016), va analitzar la participació i la participació informada en el PPCCR de la Comunitat Valenciana, i va concloure que la participació i la participació informada és més alta en dones, identificant la influència dels rols de sexe, sent per als homes més probable que participen si viuen amb parella, i més probable que estiguin informats sobre el programa si tenen responsabilitats familiars.

Al nostre estudi es mostra que la participació successiva regular és major en el grup d'edat de 60-69 anys i especialment en els homes. Un estudi que té com a objectiu descriure l'adhesió al TSOE a Espanya va realitzar entrevistes a persones sotmeses a TSOE i va concloure que els homes tenen major adhesió que les dones (Ricardo-Rodrigues et al., 2015).

S'han observat també desigualtats en la participació i l'adhesió al programa en l'àmbit territorial, mostrant major probabilitat de participar i de ser adherent al programa en territoris rurals o semi rurals que en territoris urbans. En aquesta línia, un estudi realitzat a Espanya a partir de l'Enquesta de Salut de 2011 estudia la prevenció amb mamografies en dones segons variables sociodemogràfiques i una de les variables sociodemogràfiques que analitza és l'àmbit de procedència (rural o urbà) i demostra una associació entre l'àmbit territorial i la realització de l'última mamografia periòdica en un programa de prevenció poblacional, sent menor la participació en àmbits urbans (Serral et al., 2018).

D'altra banda, al contrari dels resultats que trobem a la nostra investigació, una revisió sistemàtica observa que estudis realitzats als Estats Units d'Amèrica conclouen que l'adherència a la prova de cribratge (TSOF o colonoscòpia) és menor en zones rurals, i relaciona aquests resultats amb la distància al centre de salut més proper (Wools et al., 2016). Aquests resultats poden diferir dels nostres degut a que a Espanya la cobertura de serveis de salut és similar en tots els àmbits territorials i també ho és l'accés als serveis de salut.

Hi ha diversos estudis que ens han permès profunditzar en els motius de la participació més elevada en àmbits rurals observada. Concretament, un estudi mostra que a Espanya la preocupació que té la població per la malaltia del càncer és major en entorns rurals (Hidalgo et al., 2015), i un altre estudi profunditza en les raons de participació en els PPCCR de la Comunitat Valenciana i troba que el motiu de participació més freqüent és considerar que la prevenció és "important per a la salut" (Molina-Barceló et al., 2014). A l'estudi de Molina-Barceló et al. (2018) es conclou que estar informat sobre els programes de prevenció augmenta la participació en els PPCCR de la Comunitat Valenciana i demostra la influència del personal d'atenció primària per informar a la població sobre els programes.

Les diferències territorials poden estar lligades a la preocupació sobre de la malaltia, que segons Hidalgo et al. (2015) és major en zones rurals i, per tant, pot ser un dels motius de les desigualtats que trobem en l'àmbit territorial. Aquestes desigualtats també poden estar relacionades amb la informació rebuda sobre els programes de prevenció, que pot estar influenciada pel personal d'atenció primària, que pareix mantenir una relació més directa amb el pacient en entorns rurals. En aquesta línia, seria interessant aprofundir en les diferències territorials i en la influència que té la recomanació del metge d'atenció primària en la participació en programes de prevenció.

Els resultats senyalen l'efectivitat de dissenyar estratègies específiques segons el sexe, l'edat i l'àmbit territorial, i de considerar mesures organitzatives adequades quant al model d'enviament de TSOF i el tipus de TSOF per a incrementar la participació en els PPCCR,

sent el procediment d'enviament del TSOE directament amb la carta d'invitació i el FITqt les estratègies que incrementen la participació.

6.2 Factors de risc de complicacions greus de la colonoscòpia en programes de prevenció de càncer colorectal

La taxa de CG estimada al nostre estudi és 3,30% colonoscòpies de confirmació diagnòstica; és una taxa baixa, però suposa un efecte advers important que cal minimitzar. A la guia europea de qualitat del cribratge de CCR no hi ha una recomanació específica quant als valors de la taxa, però sí que fa referència a altres estudis que estimen la taxa de CG entre 5% i 16% en persones sotmeses a colonoscòpia en programes de cribratge que utilitzen el TSOE guaiac (Segnan et al., 2010).

Aquesta investigació ha permès afegir informació sobre els factors que influeixen en l'aparició de CG en colonoscòpies de confirmació diagnòstica, diferenciant entre factors associats a una complicació immediata i a una tardana i també a una CG de perforació i una CG d'hemorràgia.

En aquesta tesi s'ha observat que el risc de CG augmenta segons augmenta la gravetat de les lesions detectades i també augmenta el risc segons augmenta el nombre de pòlips o lesions trobades. Aquests resultats es donen independentment del tipus de complicació (perforació o hemorràgia) i del temps d'aparició (immediata, tardana). Altres estudis analitzen la influència de la mida del pòlip en l'aparició de la complicació en la colonoscòpia. L'estudi d'Heldwein et al. (2005) conclou que la mida del pòlip és el factor principal de complicació en la colonoscòpia, i un altre estudi conclou que pòlips majors d'1,1 cm s'associen amb més risc de perforació (Laanani et al., 2019). Aquests resultats van en línia amb els resultats obtinguts en aquesta tesi i que mostren més risc de CG en lesions més avançades, perquè la mida del pòlip està condicionada per la gravetat de la lesió. Concretament un estudi realitzat en el projecte CRIBEA demostra que els factors de risc més importants per a detectar lesions avançades són l'edat, el número de pòlips i la mida del pòlip (Portillo Villares et al., 2017).

Quant a les característiques del procediment, tal com s'esperava, el nostre estudi ha mostrat més risc de CG quan la colonoscòpia és diagnòstica-terapèutica front a quant és únicament diagnòstica. La majoria d'investigacions sobre els factors de risc de CG es fan només amb colonoscòpies terapèutiques (Heldwein et al., 2005; Hui et al., 2004; Zhang

et al., 2014). La investigació portada a cap en aquesta tesi demostra que les CG també ocorren amb colonoscòpies que no són terapèutiques: concretament, un 11,4% de les CG es van donar en colonoscòpies diagnòstiques.

Els resultats d'aquesta tesi no mostren relació entre CG i el tipus de sedo analgèsia, però sí amb el professional que realitza la sedació, sent menor el risc de patir CG quan el professional que realitza la sedació és professional expert en endoscopia front a quan és professional anestesista, d'infermeria o altres professionals; és a dir, quan la sedació la realitza el mateix professional que realitza la colonoscòpia. Un estudi analitza els factors que influeixen en la qualitat de la colonoscòpia i conclou que l'experiència de l'anestèsista no influeix, però sí l'experiència del professional que realitza la colonoscòpia (Cardin et al., 2012). En aquesta línia, un altre estudi mostra que formar al personal sanitari o remarcar les pautes del procediment de colonoscòpia mitjançant cartells informatius per a professionals millora la qualitat de la colonoscòpia (Rajasekhar et al., 2016).

En aquest estudi hem comparat tres tipus de preparat de llavat intestinal, concretament citrat magnèsic, fosfat disòdic i polietilenglicol, i els resultats no mostren relació amb el tipus de preparat i l'aparició de CG. Un estudi mostra més efectes adversos manifestats com vòmits, nàusees i dolor a l'abdomen després d'un procediment amb preparat Feet Phospho-Soda (fosfat disòdic) que amb els preparats Klean-Prep i Endofalk, que tenen el principi actiu polietilenglicol (Ell et al., 2003).

Una altra característica del procediment que ha mostrat associació amb l'aparició de CG és la qualitat de la informació rebuda per a les instruccions de la neteja colònia que el pacient ha de realitzar a casa prèviament. El nostre estudi mostra que pacients amb pitjor informació rebuda on no s'explica pel personal sanitari les instruccions i simplement s'informa en un full, tenen més risc d'hemorràgia. Aquest resultat pot ser degut a que les instruccions per a la neteja colònia són considerades un element de qualitat de la colonoscòpia (Cardin et al., 2012).

Un altre resultat rellevant d'aquesta investigació senyala la importància de conèixer la història clínica del pacient abans de la realització de la colonoscòpia. Hem observat que pacients amb tractament regular previ anticoagulant i antiagregant tenen més risc de patir complicació tardana i hemorràgia que requereix transfusió. Concretament, un estudi va concloure que l'ús de warfarina és un factor de risc d'hemorràgia associada a la polipectomia, però, a diferència del nostre estudi, en aquest estudi no troben relació entre l'ús d'aspirina i l'hemorràgia per polipectomia (Hui et al., 2004). A l'estudi de Yousfi et al. (2004) tampoc troben relació entre prendre aspirina abans de la prova i l'aparició de complicacions en la colonoscòpia. La diferència d'aquests resultats amb els nostres pot

ser deguda a que al nostre estudi considerem l'aspirina com a un tractament antiagregant només quan es pren en dosis d'antiagregació i de forma regular.

També hem observat que la medicació regular prèvia de sedants o hipnòtics és un factor protector per a la perforació. La sedació durant la colonoscòpia és recomanada per la guia de practica clínica de qualitat de la colonoscopi de cribratge de CCR perquè millora l'experiència del pacient i pot facilitar l'exploració endoscòpica (Segnan et al., 2010). Els sedants o hipnòtics són medicaments que produeixen un efecte de calma o sedació en els pacients i pot deure's a aquest efecte que pacients que prenen de forma regular aquest tractament tinguin menys risc de perforació.

Un estudi realitzat al Japó conclou que la hipertensió és un factor de risc important de l'hemorràgia tardana després d'una colonoscòpia i que l'interval entre la polipectomia i l'aparició de l'hemorràgia és més llarg en pacients amb hipertensió (Watabe et al., 2006). Al nostre estudi trobem associació entre CG i malalties de coagulació sanguínia, de patologia cardíaca i amb malalties inflamatòries del còlon. La relació entre les malalties de coagulació sanguínia i de patologia cardíaca pot ser deguda al tractament antiagregant o anticoagulant utilitzat en aquestes malalties. Un altre estudi troba que la incidència de complicació després d'una colonoscòpia augmenta en pacients amb malalties inflamatòries intestinals (Zhang et al., 2014).

L'anàlisi a demostrat que els antecedents personals, les característiques del procediment i la gravetat de les lesions trobades són importants per reduir el risc de CG en la colonoscòpia.

6.3 Limitacions i punts forts

Una de les limitacions és que en aquesta tesi els resultats obtinguts per al FITqI poden estar influenciats perquè únicament un PPCCR regional utilitza aquesta prova. D'altra banda, la implantació dels programes ha requerit un llarg procés i en aquest estudi no tots els PPCCR analitzats havien completat las tres primeres rondes de cribratge.

Troben algunes limitacions a les variables de característiques del procediment de colonoscòpia, com el professional que realitza la sedació i la qualitat de la preparació per a la colonoscòpia, degut a la baixa freqüència en alguna de les categories de les variables que no ha permès profunditzar en l'anàlisi d'aquests factors d'exposició.

Altra limitació va ser no poder incloure l'IMC i certes variables sobre característiques dels

pòlips extirpats com a factors de risc de CG, per no estar suficientment recollides en les històries clíniques.

Entre els punts forts podem mencionar que en aquest estudi analitzem dades poblacionals, en un context de pràctica habitual, amb una població gran d'1.748.753 invitacions, en diferents rondes (les 3 primeres rondes) i 48.730 colonoscòpies de confirmació diagnòstica. A més, analitzar dades procedents de diferents PPCCR ens ha permès analitzar diferents tipus d'organització sobre una població similar en edat i sexe.

6.4 Implicacions dels resultats d'aquesta tesi

Els resultats d'aquesta tesi poden tenir importants implicacions per als PPCCR que utilitzen el TSOE i poden ajudar a mantenir un balanç adequat entre beneficis i efectes adversos dels programes.

Tenint en compte que aquesta tesi ha mostrat que certes mesures organitzatives dels PPCCR influeixen en la participació i en l'aparició de complicacions en la colonoscòpia diagnòstica, algunes implicacions derivades de la tesi podrien ser la introducció d'estratègies organitzatives als PPCCR tendents a augmentar els beneficis i a minimitzar els efectes adversos de CG.

Com s'ha mostrat en aquesta tesi, la utilització del TSOE FITqt i l'enviament del TSOE junt amb la carta d'invitació són mesures que tendixen a augmentar la participació, que és un indicador essencial per a augmentar els beneficis dels PPCCR.

L'organització dels PPCCR implantats a Espanya ha canviat al llarg del temps. Els primers programes implantats a Catalunya i a la Comunitat Valenciana van començar utilitzant el TSOE guaiac i, posteriorment, van canviar al FITqt, pel fet que aquest últim és més específic per detectar adenomes o càncer i perquè pareix tenir major acceptació en la població. Hi ha PPCCR a Espanya que utilitzen diferents models d'enviament del TSOE depenent de la tipologia de cribratge. Per exemple, a la Comunitat valenciana, per a convidar a la població en cribratge inicial, s'envia la invitació al programa amb la indicació que, per a rebre el TSOE, la persona ha de confirmar que vol participar mitjançant targeta postal, per telèfon o per correu electrònic, i per a convidar a persones de cribratge successiu, s'envia directament el TSOE junt amb la carta d'invitació. En aquesta línia, els resultats d'aquesta tesi indiquen que l'enviament del TSOE junt amb la carta d'invitació augmenta la participació, sobretot en col·lectius que ja han sigut convidats, però mai abans han participat (cribratge inicial de més d'una invitació) i també en convidats

successius irregulars.

Des de la mateixa organització dels PPCCR es pot estudiar més profundament el cost i l'efectivitat que té l'enviament del TSOE directament amb la carta d'invitació i fomentar la utilització del FITqt. L'enviament directe del TSOE amb la carta d'invitació, sense requerir cap acció ha mostrat ser el més efectiu per augmentar la participació. Malauradament, l'aspecte negatiu de l'enviament del TSOE és el malbaratament dels tests que no es gasten; en aquest sentit, és important realitzar estudis de cost i efectivitat. Concretament en el programa de la Comunitat Valenciana s'està estudiant la possibilitat de l'enviament directe del TSOE en tota la població, analitzant prèviament el cost i l'efectivitat d'aquesta mesura.

Els resultats de la tesi, indiquen desigualtats de sexe, edat i àmbit territorial en la participació en els PPCCR. En aquesta línia, des dels programes es poden dissenyar intervencions per a reduir aquestes desigualtats. Una nota de camp publicada el 2016 recomana que per a reduir desigualtats socials en els programes de prevenció de càncer és important incorporar variables socials individuals als sistemes d'informació sanitaris, establir uns estàndards mínims de recollida d'informació que permeten conèixer les desigualtats en l'accés a serveis preventius, realitzar accions en població vulnerable i promoure l'intercanvi d'experiències i d'aplicació de bones pràctiques (Binefa et al., 2016). Concretament, al PPCCR de la Comunitat Valenciana, des de la Direcció General de Salut Pública, per reduir desigualtats en la informació sobre CCR i sobre prevenció del CCR, van ser incorporades en els sistemes d'informació dels programes variables que permeten identificar desigualtats per país d'origen, sexe, edat i territori.

Seria interessant aprofundir en les diferències territorials en la participació en els PPCCR i en la influència que té la recomanació dels professionals d'atenció primària en la participació en programes de prevenció i dissenyar intervencions territorials per millorar la informació sobre la prevenció del càncer a la població. Un estudi realitzat als Estats Units compara diferents campanyes de difusió de mitjans de comunicació aportant evidència de què les estratègies (missatges de text, anuncis a Facebook, etc.) poden aplegar a poblacions de més difícil accés (Harty et al., 2018).

Les mesures organitzatives també es poden utilitzar per a reduir l'aparició de CG en la colonoscòpia diagnòstica. Els resultats d'aquesta tesi mostren que el coneixement previ de la història clínica del pacient es pot utilitzar com a mesura de prevenció de CG.

Concretament, els resultats mostren que una CG de perforació serà probablement una complicació immediata, assenyalant que durant la colonoscòpia s'ha de prestar especial atenció en pacients amb antecedents quirúrgics i/o radioteràpics a la pelvis i amb lesions

més greus, i que, per a prevenir CG tardanes i CG d'hemorràgia, a més, s'ha de prestar atenció i mantenir un seguiment especial a persones que prenen de forma regular tractament antiagregant o anticoagulant.

A més, els resultats d'aquesta tesi mostren que característiques del procediment de la colonoscòpia determinen el risc que hi haja una CG, i que el professional que realitza la sedació siga el professional endoscopista i que la qualitat de la preparació siga excel·lent minimitzen el risc de CG.

En aquesta línia, seria interessant prendre mesures preventives dirigides a evitar o a prestar especial atenció en situacions de més risc, i que és important informar els professionals que realitzen la colonoscòpia d'aquestes troballes per a minimitzar els efectes adversos de CG.

Rajasekar et al. (2016) van avaluar intervencions per millorar la qualitat de la colonoscòpia, conclouent que incloure la identificació i l'apoderament dels membres de l'equip que realitza la prova i la utilització de recordatoris, com cartells visuals en el lloc de realització de la prova poden influir positivament en el procediment.

És important utilitzar els resultats d'aquesta tesi per millorar la qualitat del procediment de colonoscòpia i el seguiment posterior, pel que caldria estudiar la forma de fer intervencions, així com avançar en el coneixement sobre la influència que té el professional que realitza la sedació i la qualitat de la preparació per a la colonoscòpia en l'aparició de CG.

6.5 Altres investigacions en la línia de beneficis i efectes adversos dels PPCCR a Espanya

En la línia de l'estudi de beneficis i efectes adversos dels programes de cribratge de càncer colorectal a Espanya, s'està treballant en la categorització dels càncers d'interval (persones participants en el programa i amb diagnòstic de CCR fora del programa abans de la següent invitació) que suposen un efecte advers dels programes. Actualment està actiu un projecte d'investigació anomenat CRIBEA-CIN, que té com a objectiu estimar la taxa de càncer d'interval (global i per subtipus) en diversos PPCCR d'Espanya, avaluar els seus determinants i comparar les característiques d'aquests càncers amb els càncers detectats en els programes de cribratge, tenint en compte característiques organitzatives dels PPCCR, característiques de la persona, antecedents familiars i personals, l'estadi tumoral al diagnòstic i altres marcadors tumorals.

Per a la prova de cribratge FITqt, que té la capacitat de quantificar la concentració de sang oculta en femta, s'està realitzant un estudi per a determinar el punt de tall òptim d'hemoglobina en femta per grups de sexe i edat, analitzant els resultats dels programes per a diferents punts de tall. Actualment, el punt de tall que utilitzen els PPCCR a Espanya és una concentració superior a 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ per a la recomanació d'una colonoscòpia sense diferenciar per sexe i edat. Aquest estudi permetrà millorar l'equilibri entre beneficis i efectes adversos dels PPCCR que utilitzen com a prova de cribratge el FITqt.

Una altra investigació en aquesta línia de treball se centra a avaluar per grups de sexe i edat el balanç entre els indicadors de benefici i d'efectes adversos dels PPCCR, que participen en el projecte CRIBEA-CIN. Estimant indicadors de qualitat dels PPCCR (participació, positivitat, errors en el TSOE, colonoscòpia, lesions, complicacions, càncers d'interval i falsos positius), paràmetres d'avaluació de la prova diagnòstica (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu) i l'estimació del nombre de persones beneficiades i el nombre de persones amb efectes adversos per cada 1.000 persones participants.

7. CONCLUSIONS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. Característiques organitzatives dels PPCCR influeixen en la participació en els PPCCR a Espanya. La investigació senyala l'efectivitat de considerar mesures organitzatives adequades quant al procediment d'invitació i el tipus de TSOF per a incrementar la participació en els PPCCR a Espanya.
2. El procediment d'enviament de la prova de cribratge que no requereix de cap acció per part de la població per a rebre la prova, com l'enviament directe del test amb la carta d'invitació augmenta la participació en els PPCCR a Espanya.
3. El tipus de TSOF immunològic quantitatiu augmenta la participació en els PPCCR a Espanya.
4. La taxa de participació successiva és més alta que la taxa de participació inicial. Els resultats mostren la importància de captar en la 1a invitació el major nombre de persones, ja que una volta captades és més probable que participen de forma successiva.
5. S'han observat desigualtats per sexe i edat en la participació en els PPCCR a Espanya, es conclou que en el cribratge inicial participen més les dones de més edat, i que en el cribratge successiu regular són els homes i la població de més edat els que més participen.
6. L'àmbit territorial influeix en la participació en els PPCCR a Espanya, sent més probable participar en territoris rurals o semi rurals.
7. Pacients amb colonoscòpia diagnòstica i al mateix temps terapèutica, amb lesions més avançades, amb antecedents de malalties inflamatòries al còlon i amb antecedents quirúrgics abdominals o radioteràpia a la pelvis tenen més risc de patir CG en la colonoscòpia de confirmació diagnòstica.
8. Tenen mes risc de patir CG tardana pacients amb antecedents de tractament regular previ anticoagulant o antiplaquetari.
9. Tenen mes risc de patir hemorràgia que necessita transfusió pacients amb antecedents de tractament regular previ anticoagulant o antiplaquetari i pacients amb pitjor informació rebuda sobre la preparació previa del còlon.
10. Per aconseguir beneficis a llarg termini, com la reducció de la mortalitat i la incidència del CCR, i per minimitzar la taxa de CG, és important monitoritzar i estudiar la participació i les complicacions en la colonoscòpia en els PPCCR.

Bibliografia

- Albert, J. (2009). *Bayesian computation with R*. Springer Science & Business Media.
- Amitay, E. L., Cuk, K., Niedermaier, T., Weigl, K., and Brenner, H. (2019). Factors associated with false-positive fecal immunochemical tests in a large german colorectal cancer screening study. *International journal of cancer*, 144:2419–2427.
- Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., Wooldrage, K., Hart, A. R., Northover, J. M. A., Parkin, D. M., Wardle, J., Duffy, S. W., Cuzick, J., and Investigators, U. F. S. T. (2010). Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 375:1624–1633.
- Binefa, G., García, M., Peiró, R., Molina-Barceló, A., Ibáñez, R., and en nombre de los participantes del encuentro «¿Cómo reducir las desigualdades sociales en los programas de cribado de cáncer?» (2016). [how to assess and reduce social inequalities in cancer screening programmes]. *Gaceta sanitaria*, 30:232–234.
- Blanks, R. G., Nickerson, C., Patnick, J., Rees, C., and Rutter, M. (2015). Evaluation of colonoscopy performance based on post-procedure bleeding complications: application of procedure complexity-adjusted model. *Endoscopy*, 47:910–916.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68:394–424.
- Cardin, F., Minicuci, N., Campigotto, F., Andreotti, A., Granziaera, E., Donà, B., Martella, B., Terranova, C., and Militello, C. (2012). Difficult colonoscopies in the propofol era. *BMC surgery*, 12 Suppl 1:S9.
- Cerdá Mota, T. and Ascunce Elizaga, N. I. (2006). *evaluación de programas poblacionales de cribado. 3ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología*. Madrid: EMISA.
- Chambers, J. A., Callander, A. S., Grangeret, R., and O’Carroll, R. E. (2016). Attitudes towards the faecal occult blood test (fobt) versus the faecal immunochemical test (fit)

BIBLIOGRAFIA

- for colorectal cancer screening: perceived ease of completion and disgust. *BMC cancer*, 16:96.
- Cho, Y. A., Lee, J., Oh, J. H., Chang, H. J., Sohn, D. K., Shin, A., and Kim, J. (2018). Genetic risk score, combined lifestyle factors and risk of colorectal cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*.
- Clarke, N., Sharp, L., Osborne, A., and Kearney, P. M. (2015). Comparison of uptake of colorectal cancer screening based on fecal immunochemical testing (fit) in males and females: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24:39–47.
- Cubiella, J., Marzo-Castillejo, M., Mascort-Roca, J. J., Amador-Romero, F. J., Bellas-Beceiro, B., Clofent-Vilaplana, J., Carballal, S., Ferrándiz-Santos, J., Gimeno-García, A. Z., Jover, R., Mangas-Sanjuán, C., Moreira, L., Pellisè, M., Quintero, E., Rodríguez-Camacho, E., Vega-Villaamil, P., and de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología, S. E. (2018). Clinical practice guideline. diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 update. *Gastroenterologia y hepatologia*, 41:585–596.
- De Klerk, C. M., Vendrig, L. M., Bossuyt, P. M., and Dekker, E. (2018). Participant-related risk factors for false-positive and false-negative fecal immunochemical tests in colorectal cancer screening: Systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 113:1778–1787.
- Díaz-Rubio, E., Elizaga, N. A., Andrés, J. B., Peña, C. C., Hernández, J. E., Porta, V. G., et al. (2006). Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. *Ministerio de Sanidad y Consumo*, 179.
- Ell, C., Fischbach, W., Keller, R., Dehe, M., Mayer, G., Schneider, B., Albrecht, U., Schuette, W., and Group, H. S. (2003). A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (hsg-01*). *Endoscopy*, 35:300–304.
- Globocan (2019). Global cancer observatory. Recuperat en: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
- Grupo trabajo de la Ponencia, c. (2010). de cribado de la comisión de salud pública. *Documento marco sobre cribado poblacional. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf*.

- Hardcastle, J. D., Chamberlain, J. O., Robinson, M. H., Moss, S. M., Amar, S. S., Balfour, T. W., James, P. D., and Mangham, C. M. (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 348:1472–1477.
- Harty, N. M., Le Grice, K., Cahill, C., Bull, S., and Dwyer, A. (2018). Endcancer: development and pilot testing of multimedia recruitment for a text message campaign to increase cancer screening. *mHealth*, 4:50.
- Heldwein, W., Dollhopf, M., Rösch, T., Meining, A., Schmidtsdorff, G., Hasford, J., Hermanek, P., Burlefinger, R., Birkner, B., Schmitt, W., and Group, M. G. (2005). The munich polypectomy study (mups): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy*, 37:1116–1122.
- Heresbach, D., Manfredi, S., D’halluin, P. N., Bretagne, J.-F., and Branger, B. (2006). Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 18:427–433.
- Hewitson, P., Glasziou, P., Irwig, L., Towler, B., and Watson, E. (2007). Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *The Cochrane database of systematic reviews*, page CD001216.
- Hidalgo, J. L.-T., Sotos, J. R., Herráez, M. J. S., Rosa, M. C., López, J. L.-T., and Ortiz, M. P. S. (2015). Factors associated with cancer worry among people aged 50 or older, spain, 2012-2014. *Preventing chronic disease*, 12:E226.
- Hughes, K., Leggett, B., Del Mar, C., Croese, J., Fairley, S., Masson, J., Aitken, J., Clavarino, A., Janda, M., Stanton, W. R., Tong, S., and Newman, B. (2005). Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Australian and New Zealand journal of public health*, 29:358–364.
- Hui, A. J., Wong, R. M. Y., Ching, J. Y. L., Hung, L. C. T., Chung, S. C. S., and Sung, J. J. Y. (2004). Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointestinal endoscopy*, 59:44–48.
- Ibáñez, J., Vanaclocha-Espí, M., Pérez-Sanz, E., Valverde, M. J., Sáez-Lloret, I., Molina-Barceló, A., Salas, D., et al. (2018). Complicaciones graves en las colonoscopias de cribado del cáncer colorrectal en la comunidad valenciana. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(9):553–561.
- INE (2019). Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es>.
- Jover, R., Zapater, P., Bujanda, L., Hernández, V., Cubiella, J., Pellisé, M., Ponce, M., Ono, A., Lanás, A., Seoane, A., Marín-Gabriel, J. C., Chaparro, M., Cacho, G.,

BIBLIOGRAFIA

- Herreros-de Tejada, A., Fernández-Díez, S., Peris, A., Nicolás-Pérez, D., Murcia, O., Castells, A., Quintero, E., and Investigators, C. S. (2016). Endoscopist characteristics that influence the quality of colonoscopy. *Endoscopy*, 48:241–247.
- Kerr, J., Day, P., Broadstock, M., Weir, R., and Bidwell, S. (2007). Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *The New Zealand medical journal*, 120:U2629.
- Kim, D. H., Lee, S. Y., Choi, K. S., Lee, H. J., Park, S. C., Kim, J., Han, C. J., and Kim, Y. C. (2007). The usefulness of colonoscopy as a screening test for detecting colorectal polyps. *Hepato-gastroenterology*, 54:2240–2242.
- Klabunde, C., Blom, J., Bulliard, J.-L., Garcia, M., Hagoel, L., Mai, V., Patnick, J., Rozjabek, H., Senore, C., and Törnberg, S. (2015). Participation rates for organized colorectal cancer screening programmes: an international comparison. *Journal of medical screening*, 22:119–126.
- Kwon, M. J., Kim, Y. S., Bae, S. I., Park, Y. I., Lee, K. J., Min, J. H., Jo, S. Y., Kim, M. Y., Jung, H. J., Jeong, S. Y., Yoon, W. J., Kim, J. N., and Moon, J. S. (2015). Risk factors for delayed post-polypectomy bleeding. *Intestinal research*, 13:160–165.
- Laanani, M., Coste, J., Blotière, P.-O., Carbonnel, F., and Weill, A. (2019). Patient, procedure, and endoscopist risk factors for perforation, bleeding, and splenic injury after colonoscopies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17:719–727.e13.
- Lieberman, D. A., Weiss, D. G., Bond, J. H., Ahnen, D. J., Garewal, H., and Chejfec, G. (2000). Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. veterans affairs cooperative study group 380. *The New England journal of medicine*, 343:162–168.
- Lieberman, D. A., Weiss, D. G., Harford, W. V., Ahnen, D. J., Provenzale, D., Sontag, S. J., Schnell, T. G., Chejfec, G., Campbell, D. R., Kidao, J., Bond, J. H., Nelson, D. B., Triadafilopoulos, G., Ramirez, F. C., Collins, J. F., Johnston, T. K., McQuaid, K. R., Garewal, H., Sampliner, R. E., Esquivel, R., and Robertson, D. (2007). Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*, 133:1077–1085.
- Lo, S. H., Halloran, S., Snowball, J., Seaman, H., Wardle, J., and von Wagner, C. (2015). Colorectal cancer screening uptake over three biennial invitation rounds in the english bowel cancer screening programme. *Gut*, 64:282–291.
- McClements, P. L., Madurasinghe, V., Thomson, C. S., Fraser, C. G., Carey, F. A., Steele, R. J. C., Lawrence, G., and Brewster, D. H. (2012). Impact of the uk colorectal cancer

- screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer epidemiology*, 36:e232–e242.
- Molina-Barceló, A., Peiró-Pérez, R., Vanaclocha, M., Vallés, G., Guaita, L., and Salas, D. (2018). Informed participation in the valencian community colorectal cancer screening programme from a gender perspective. *Gaceta sanitaria*, 32:72–76.
- Molina-Barceló, A., Salas-Trejo, D., Peiró-Pérez, R., Vanaclocha, M., Pérez, E., and Castán, S. (2014). Reasons for participating in the valencian community colorectal cancer screening programme by gender, age, and social class. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 106:439–447.
- OMS (Abril 2019). Organización mundial de la salud. <https://www.who.int>.
- Orden (SSI/2065/2014). Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. boletín oficial del estado, 269. de 6 de noviembre de 2014, 91369 a 91382. Recuperat en: <https://www.boe.es/boe/dias/2014/11/06/pdfs/BOE-A-2014-11444.pdf>.
- Parkin, D. M., Tappenden, P., Olsen, A. H., Patnick, J., and Sasieni, P. (2008). Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the uk. *Journal of medical screening*, 15:163–174.
- Ponti, A., Anttila, A., Ronco, G., Senore, C., Basu, P., Segnan, N., Tomatis, M., Primic-Žakelj, M., Dillner, J., and Fernan, M. (2017). *Against Cancer: Cancer Screening in the European Union*. International Agency for Research on Cancer.
- Portillo Villares, I., Arana-Arri, E., Idigoras Rubio, I., Espinás Piñol, J. A., Pérez Riquelme, F., de la Vega Prieto, M., González Aledo, A., Oceja Setien, E., Vanaclocha Espi, M., Ibáñez Cabanell, J., Salas Trejo, D., and CRIBEA, G. (2017). [lesions detected in six spanish colorectal cancer screening population based programmes. cribea project. spain]. *Revista española de salud pública*, 91.
- Programas de Cribado de Cáncer, R. (Abril 2019). Red de programas de cribado de cáncer. <http://www.cribadocancer.es>.
- Rajasekhar, P. T., Rees, C. J., Nixon, C., East, J. E., and Brown, S. (2016). Factors influencing change in clinical practice: A qualitative evaluation of the implementation of the quality improvement in colonoscopy study. *International journal of health care quality assurance*, 29:5–15.
- Rex, D. K., Cummings, O. W., Helper, D. J., Nowak, T. V., McGill, J. M., Chiao, G. Z., Kwo, P. Y., Gottlieb, K. T., Ikenberry, S. O., Gress, F. G., Lehman, G. A., and Born,

BIBLIOGRAFIA

- L. J. (1996). 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]. *Gastroenterology*, 111:1178–1181.
- Ricardo-Rodrigues, I., Jiménez-García, R., Hernández-Barrera, V., Carrasco-Garrido, P., Jiménez-Trujillo, I., and López-de Andrés, A. (2015). Adherence to and predictors of participation in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing in Spain, 2009-2011. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 24:305–312.
- Salas, D., Vanaclocha, M., Ibáñez, J., Molina-Barceló, A., Hernández, V., Cubiella, J., Zubizarreta, R., Andreu, M., Hernández, C., Pérez-Riquelme, F., Cruzado, J., Carballo, F., Bujanda, L., Sarasqueta, C., Portillo, I., de la Vega-Prieto, M., Morillas, J. D., Valentín, V., Lanás, A., Quintero, E., and Castells, A. (2014). Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *Cancer causes & control : CCC*, 25:985–997.
- Salas Trejo, D., Portillo Villares, I., Espinàs Piñol, J. A., Ibáñez Cabanell, J., Vanaclocha Espí, M., Pérez Riquelme, F., de la Vega Prieto, M., González de Aledo Linos, I., Idígoras Rubio, I., Sacristán Terroba, B., López García, R., Romero Hergueta, C., and Network, S. C. S. (2017). Implementation of colorectal cancer screening in Spain: main results 2006-2011. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 26:17–26.
- Segnan, N., Patnick, J., and von Karsa, L. (2010). *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis*. Publications Office of the European Union.
- Serral, G., Borrell, C., and Puigpinós I Riera, R. (2018). [socioeconomic inequalities in mammography screening in Spanish women aged 45 to 69]. *Gaceta sanitaria*, 32:61–67.
- SNS (2010). Actualización estrategia cáncer del sistema nacional de salud. ministerio de sanidad y política social. Recuperat en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>. Acceso 2019.
- Steele, R. J. C., Kostourou, I., McClements, P., Watling, C., Libby, G., Weller, D., Brewster, D. H., Black, R., Carey, F. A., and Fraser, C. (2010). Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing: analysis of prevalence and incidence screening. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341:c5531.
- UK National Screening Committee, g. (Abril 2019). Gov.uk. Recuperat en: <https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc>.

- Union, E. (2003). Council recommendation on cancer screening. *Official J Eur Union*.
- Van Roosbroeck, S., Hoeck, S., and Van Hal, G. (2012). Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer epidemiology*, 36:e317–e324.
- Watabe, H., Yamaji, Y., Okamoto, M., Kondo, S., Ohta, M., Ikenoue, T., Kato, J., Togo, G., Matsumura, M., Yoshida, H., Kawabe, T., and Omata, M. (2006). Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointestinal endoscopy*, 64:73–78.
- WCR (Abril 2019). World cancer research. <https://www.wcrf.org/>.
- Weitz, J., Koch, M., Debus, J., Höhler, T., Galle, P. R., and Büchler, M. W. (2005). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 365:153–165.
- Wilson, J. M. and Jungner, Y. G. (1968). [principles and practice of mass screening for disease]. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau*, 65:281–393.
- Wools, A., Dapper, E. A., and de Leeuw, J. R. J. (2016). Colorectal cancer screening participation: a systematic review. *European journal of public health*, 26:158–168.
- Yousfi, M., Gostout, C. J., Baron, T. H., Hernandez, J. L., Keate, R., Fleischer, D. E., and Sorbi, D. (2004). Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *The American journal of gastroenterology*, 99:1785–1789.
- Zauber, A. G. (2015). The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Digestive diseases and sciences*, 60:681–691.
- Zhang, Q., An, S. l., Chen, Z. y., Fu, F.-H., Jiang, B., Zhi, F. c., Bai, Y., and Gong, W. (2014). Assessment of risk factors for delayed colonic post-polypectomy hemorrhage: a study of 15553 polypectomies from 2005 to 2013. *PloS one*, 9:e108290.
- Zorzi, M., Fedeli, U., Schievano, E., Bovo, E., Guzzinati, S., Baracco, S., Fedato, C., Saugo, M., and Dei Tos, A. P. (2015). Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*, 64:784–790.