



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Repetir la sangre oculta en heces como estrategia útil para evitar colonoscopias normales en el cribado poblacional de cáncer colorrectal

Repeating faecal occult blood test as a useful strategy to avoid normal colonoscopies in colorectal cancer screening setting

AUTORA: Diary Fall

DIRECTORES: Carlos Sostres Homedes, Nuria Saura Blasco

FACULTAD DE MEDICINA

2019/20

INDICE	I
ABREVIATURAS	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
EPIDEMIOLOGÍA	1
FACTORES DE RIESGO	3
CLÍNICA	4
TÉCNICAS DE CRIBADO	4
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	8
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
TIPO DE ESTUDIO.....	12
POBLACIÓN	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
VARIABLES A ESTUDIAR.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
RESULTADOS	17
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	17
HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS.....	17
RESULTADOS DEL ANÁLISIS INMUNOLÓGICO	18
RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL <i>TEST</i> SEGÚN EL MODELO ESCOGIDO	19
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	20
DISCUSIÓN	22
LIMITACIONES.....	23
CONSIDERACION DE CARA AL FUTURO	23
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS	30
ANEXO 1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE	30
ANEXO 2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	34
ANEXO 3. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM - PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS.....	35

ABREVIATURAS

Abreviatura en español	Término en español	Término en inglés	Abreviatura en inglés
CCR	Cáncer colorrectal	<i>Colorectal cancer</i>	CRC
AA	Adenoma(s) avanzado(s)	<i>Advanced adenoma(s)</i>	AA
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	NSAIDs
AAS	Ácido acetilsalicílico	<i>Acetylsalicylic Acid</i>	AAS
ADN	Ácido desoxirribonucleico	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	DNA
SOHg	Prueba de sangre oculta en heces con guayacol	<i>Guaiac fecal occult blood test</i>	gFOBT
SOHi	Test de sangre oculta en heces inmunoquímica	<i>Faecal immunochemical test</i>	FIT
SOH	Test de sangre oculta en heces	<i>faecal occult blood test</i>	FOB
EBDC	Enema baritado con doble contraste	<i>Double-contrast Barium-Enema</i>	DCBE
TC	Tomografía computarizada	<i>Computerized tomography</i>	CT
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa	<i>Polymerase chain Reaction</i>	PCR
VPP	Valor predictivo positivo	<i>Positive predictive value</i>	PPV
VPN	Valor predictivo negativo	<i>Negative predictive value</i>	NPV
AUROC	Área bajo la curva de característica operativa del receptor	<i>Area under curve Receiver Operating Characteristic</i>	AUROC
IC	Intervalo de confianza	<i>Confidence interval</i>	CI

RESUMEN

Introducción: El programa de cribado de cáncer colorrectal (CCR) se basa en la realización de una sangre oculta en heces (SOH) en la población entre los 50 y 69 años. En todos los resultados positivos se recomienda realizar una colonoscopia, que en un 35% de los casos es normal. Por ello se buscan estrategias que permitan reducir el número de exploraciones normales sin afectar a la rentabilidad diagnóstica del test, reduciendo así las listas de espera de los servicios de endoscopia.

Objetivo: Estudiar si una primera SOH débilmente positiva (<300 ng/mL) y una segunda negativa (<117 ng/mL) se corresponde con una baja probabilidad de desarrollar CCR o adenomas avanzados (AA).

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), área bajo la curva ROC (AUROC) y regresión logística con 324 pacientes entre 50-69 años con una primera SOH positiva, una colonoscopia completa y que aportaron una segunda SOH válida.

Resultados: El total de pacientes incluidos fue 289, con una mediana de edad de 58 años. 117 fueron mujeres (40.5%) y 172 hombres (59.5%). Un 67.8% de la muestra tenían un resultado negativo en la segunda SOH, con un VPN para CCR y AA del 86.1% cuando la primera era <300 ng/mL y AUROC de 0.697 (tabla). La regresión logística, ajustada por sexo y edad, determinó que el riesgo de presentar CCR o AA en aquellos pacientes con una primera SOH<300 ng/mL y una segunda negativa era de un 69% menor que en el resto de posibles resultados (OR 0.1, 0.16-0.61, IC95%).

	n	Especificidad	Sensibilidad	VPP	VPN
2ºSOH	289	0.755	0.525	0.452	0.806
2º SOH (con 1ºFIT<300ng/mL)	120	0.844	0.458	0.423	0.861

Tabla. Rendimiento diagnóstico del FIT.

Conclusión: La realización de dos pruebas SOH para el cribado de CCR es una herramienta útil para reducir las colonoscopias normales, pudiendo evitar su realización en pacientes con una primera SOH<300 ng/mL y una segunda negativa. Con esta estrategia se reduce un 32% de las colonoscopias en nuestra cohorte sin impacto significativo en los diagnósticos de CCR.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, cribado, sangre oculta en heces.

ABSTRACT

Introduction: The current colorectal cancer (CRC) screening implemented in our country is a biennial faecal occult blood test (FOB) in average-risk population between 50 and 69 years. If it is positive a colonoscopy will be performed. Around 35% of these colonoscopies performed are normal, due to this high percent we are looking for strategies to reduce normal examinations without affecting the diagnostic value of the test and reduce, in this way, waiting lists for endoscopy services.

Objective: To study whether a first weakly positive FOB (<300 ng/mL) and a second negative (<117 ng/mL) corresponds to a low probability of developing CRC or AA (advanced adenoma).

Methods: A descriptive study was conducted with 324 patients aged between 50-69 years with positive FOB who underwent screening colonoscopy and provided a second FOB. We measured sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), area under curve ROC (AUROC) and logistic regression of the second FOB and for the second FOB when the first was <300 ng/mL.

Results: A total of 289 patients were included, 117 were women (40.5%) and 172 men (59.5%) with a median age of 58 years. 67.8% had a negative result in the second FOB with a NPV of 86.1% for CRC and AA when the first test was <300ng/mL and a AUROC of 0.697. Logistic regression, adjusted by sex and age, determined that the risk of presenting CRC or AA in those patients with a first FOB<300ng/mL and a second one <117 ng/mL was 69% lower than the rest of possible results (OR 0.1, 0.16-0.61 CI95%).

	n	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
2nd FOB	289	0.755	0.525	0.452	0.806
2nd FOB (when 1st FOB<300ng/mL)	120	0.844	0.458	0.423	0.862

Table. Diagnostic performance of the second FIT.

Conclusion: The performance of two FOB for CRC screening is a useful strategy to reduce normal colonoscopies and can avoid performing them in patients with a first FOB <300 ng/mL and a second one negative. With this strategy 32% of colonoscopies can be reduced in our cohort, without significant impact on CRC diagnoses.

Key words: Colorectal cancer, screening, faecal occult blood test.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, suponiendo la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares (1). Se ha estimado un total de 270.363 tumores diagnosticados en España en el año 2018, en comparación con los 247.771 diagnosticados en el 2015 (2), lo que confirma la realidad del incremento de la incidencia de los tumores tanto en España, como a nivel mundial (18 078 957 tumores diagnosticados en el mundo en 2018 (3)).

en España el cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuentemente diagnosticado (37.172 casos nuevos en 2018) (4) con una tasa de incidencia de 80 por cada 100.000 habitantes, en aumento desde 1993 (tasa de 48 por 100.000) (5), seguido del cáncer de próstata con 31.728 nuevos casos, el de mama con 32.825 nuevos casos y el de pulmón con 27.351 nuevos casos (Ilustración 1) (4).

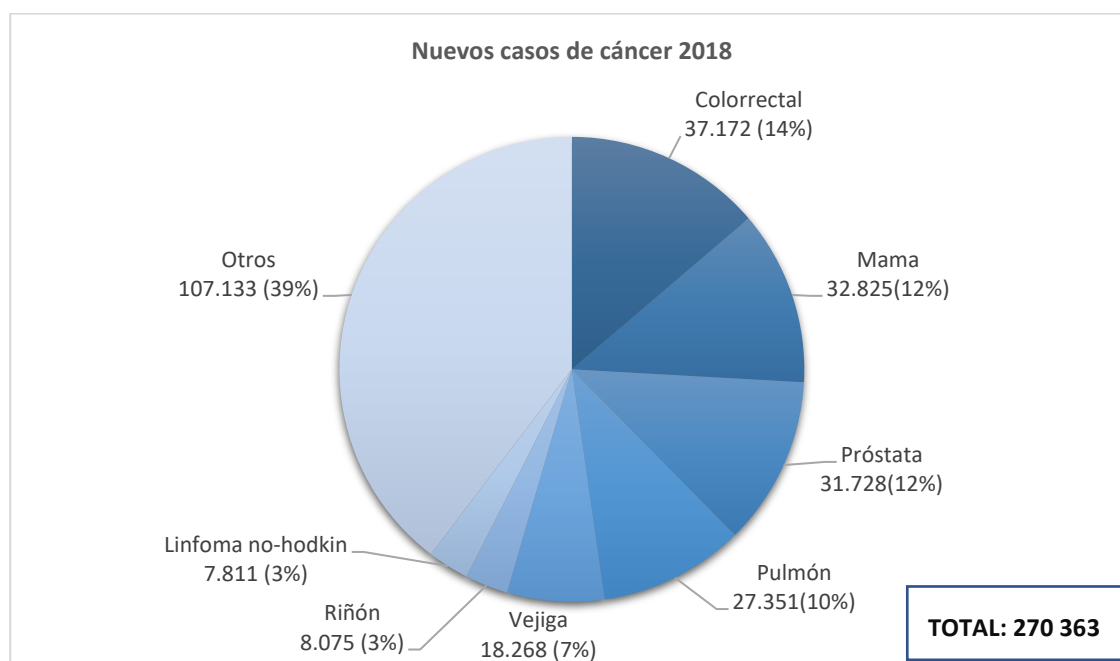


Ilustración 1. Nuevos casos de cáncer estimados para ambos sexos. FUENTE: WHO. GLOBAL CANCER OBSERVATORY (4).

Si consideramos el sexo de los pacientes el CCR permanece en segundo lugar en ambos sexos (23.247 en hombres, 14.690 en mujeres), por detrás de cáncer de pulmón en los hombres y del cáncer de mama en caso de las mujeres. La tasa de incidencia es de igual manera mayor en varones (tasa de 101; Ilustración 2) que en mujeres (tasa de 61; Ilustración 3) (6).

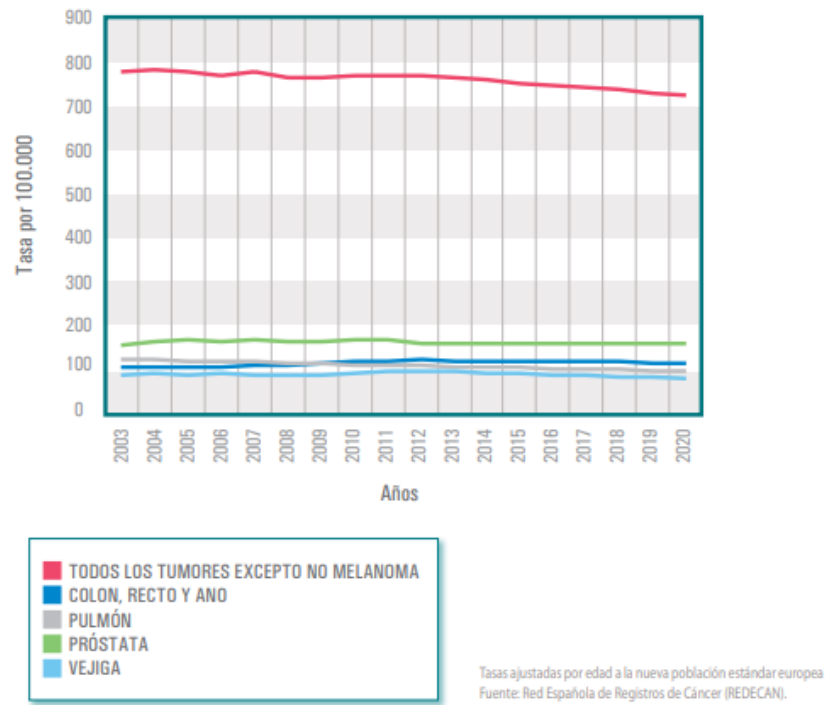


Ilustración 2. Evolución de la incidencia global de cáncer en varones excluidos cánceres cutáneos no melanomas. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6).

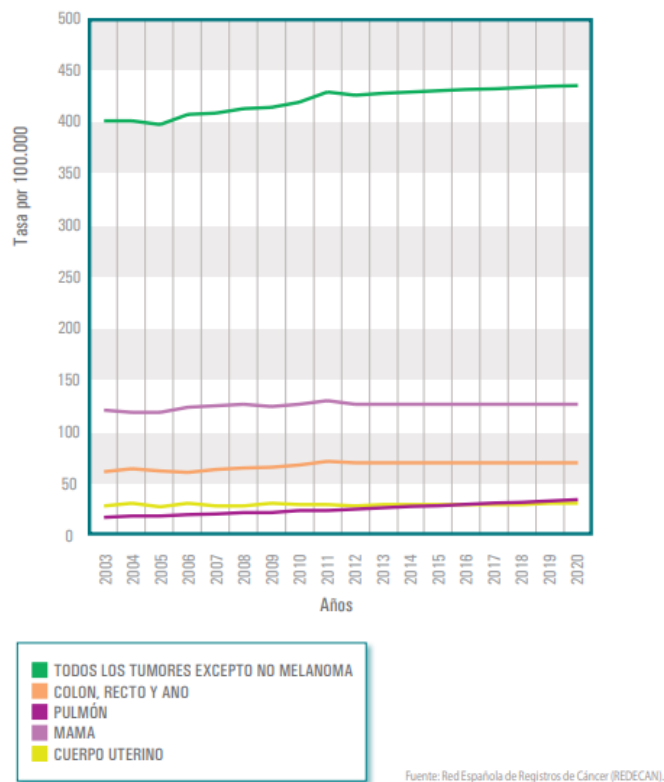


Ilustración 3. Evolución de la incidencia global de cáncer en mujeres excluidos cánceres cutáneos no melanomas. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6).

El Cáncer colorrectal supone una mortalidad del 30% en mujeres de edades comprendidas entre 50-74 años, frente a una mortalidad del 40% en hombres de edades comprendidas en el mismo intervalo. El número total de fallecidos en mujeres fue de 6.500 y de 9.456 fallecidos en hombre durante el año 2019 (6).

En Aragón se han detectado 1.183 casos nuevos en el año 2019 (839 en la capital), con una tasa de incidencia de 90 por cada 100.000 habitantes (87 en Zaragoza) (Ilustración 4). El 40% de los casos se diagnosticaron entre 50-69 años, siendo el factor de riesgo más importante la edad (>50 años). Se presentó, en el mismo año, una mortalidad a nivel nacional de 15.956 fallecidos, 526 en la comunidad de Aragón y el 60% de ellos mayores de 75 años (7).

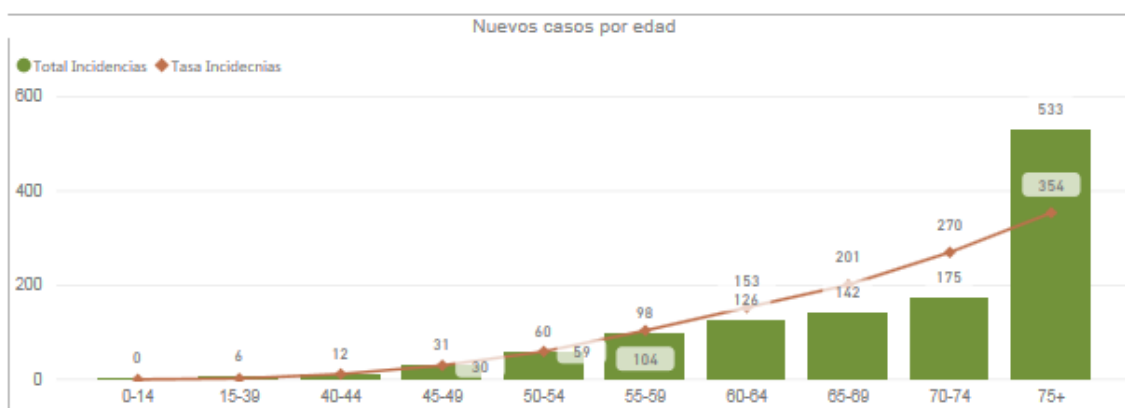


Ilustración 4. Nuevos casos de CCR por edad. FUENTE: AECC Asociación Española Contra el Cáncer (7).

FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo más importante actualmente y la principal causa de aumento de la incidencia del CCR es la edad, la prevalencia de CCR se incrementa de forma notoria a partir de los 50 años. Sin embargo, el riesgo de desarrollar CCR es multifactorial, de manera que existen otros cofactores asociados a él. En primer lugar, los factores higiénico-dietéticos tienen una relación directa con la aparición de la enfermedad. La ingesta de frutas y verduras y la ingesta de fibra, al igual que la abstinencia de tabaco y alcohol se consideran factores protectores en contraposición con el consumo de carne roja y grasas. Paralelamente a la intervención en la dieta, la actividad física se ha relacionado con un reducido riesgo de CCR. No cabe olvidar la estrecha relación del genoma humano con el fenotipo individual, de manera que, aunque en numerosos casos se presume que son esporádicos, pueden existir otros diagnosticados en el contexto de una enfermedad hereditaria. Otros factores son la raza, la resistencia a la insulina, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o la acromegalia que se han relacionado con el incremento del riesgo de padecer CCR (8).

CLÍNICA

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor silente, de lento crecimiento que presenta síntomas muy inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre) que dificultan y ralentizan su diagnóstico. La manifestación más frecuente y razón de consulta de los pacientes es la rectorragia (más frecuente en tumores de colon izquierdo). La presencia de este síntoma tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 13% para el diagnóstico de CCR y cuando se asocia a pérdida de peso, masa abdominal o rectal palpable se incrementa el VPP, pudiendo ser mayor de 15% (9). Otros síntomas frecuentes son los cambios en el ritmo deposicional y, en casos avanzados, obstrucción intestinal. El cáncer colorrectal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con anemia crónica, ya que un porcentaje de ellos puede manifestarse como hemorragia oculta, causando anemia secundaria (típico del tumor de localización derecha). El cáncer de recto puede manifestarse como diarrea con moco, tenesmo, urgencia rectal, heces acintadas, etc. En tumores más avanzados el paciente puede consultar de urgencia por dolor abdominal que debe hacernos sospechar una perforación intestinal o incluso peritonitis. No es infrecuente la clínica relacionada con la invasión de estructuras vecinas como el tracto genitourinario (hematuria, polaquiuria, fistulas recto-vesicales...) o incluso metástasis a distancia, siendo las localizaciones más frecuentes: ganglios linfáticos distales, hepáticas, pulmonares...

TÉCNICAS DE CRIBADO

El incremento de la incidencia, así como de la mortalidad de esta enfermedad hacen necesario el desarrollo de nuevas técnicas de detección precoz de la enfermedad (prevención secundaria). Los programas de cribado/*screening* son exámenes establecidos en pacientes asintomáticos para la detección de lesiones precancerígenas o cancerígenas y su posible extirpación (ej.: polipectomía).

Las estrategias de cribado se pueden clasificar según su invasividad o por tipología de *test* (Tabla 1). Por tipología de *test* se pueden diferenciar dos grupos: muestras de materia fecal (sangre oculta en heces o test-ADN) y pruebas de cribado estructural (enema baritado de doble contraste, sigmoidoscopia flexible, colonoscopia, colonoscopia virtual por tomografía computarizada y cápsula endoscópica).

gFOBT (*guaiac fecal occult blood test* o prueba de sangre oculta en heces con guayacol), fue la primera técnica considerada para el cribado, siendo capaz de reducir la mortalidad en un 33% (10). Sin embargo, fue rápidamente desplazada por una técnica no invasiva similar, FIT, *fecal immunochemical test* o *test* de sangre oculta en heces inmunológica, demostrando mayor sensibilidad para detectar adenomas y cáncer. El FIT es recomendado actualmente de primera elección para el cribado de CCR en nuestro

medio, con una sensibilidad de entre 60-85%, pudiendo recurrir a incluso 3 muestras de FIT (11). Además de presentar mayor sensibilidad que otras pruebas, el FIT no requiere de preparación previa ni restricciones en las tomas de medicamentos de los pacientes lo que aumenta la aceptación poblacional (12). Sus ventajas respecto a la colonoscopia son su bajo coste y su no invasividad. Estas características hacen que estas pruebas puedan aplicarse de forma sencilla y rutinaria, siendo no observador dependientes y requiriendo de una confirmación colonoscópica posterior para el diagnóstico definitivo.

Paralelamente a las técnicas de laboratorio, también se han desarrollado numerosas técnicas de imagen para el cribado de lesiones precancerosas o cancerosas: inicialmente, surgieron el enema con contraste baritado descrito por primera vez en 1904 por Schule (13) o su versión posterior, el enema baritado de doble contraste (DCBE, por sus siglas en inglés *Double-contrast Barium-Enema*), en el cual se inserta aire tras la expulsión de bario. Actualmente ambas se encuentran en desuso debido a su escasa sensibilidad (50-80% en pólipos <1cm y 70-90% en aquellos de mayor tamaño (14)).

Con objetivo de mejorar los resultados de los programas poblacionales se ha recurrido a las técnicas endoscópicas, que permiten la visualización directa de la mucosa digestiva a través de una cámara de alta resolución. La colonoscopia, permite la visualización directa de las alteraciones en la mucosa y su exéresis; a pesar de ser un método invasivo, es considerada actualmente el GOLD standard por su alta eficacia en la detección de CCR y lesiones precursoras, con una reducción del 68% de la mortalidad por CCR (9). Sin embargo, se asocia a complicaciones, aunque muy poco frecuentes, graves y desagradables, con menor aceptación por parte del paciente. Actualmente es la prueba diagnóstica recomendada tras un cribado con sangre oculta en heces positivo.

La sigmoidoscopia, otra prueba endoscópica invasiva aceptada como prueba de cribado, permite visualizar el recto-sigma, localización más frecuente de los adenocarcinomas de colon, siendo su eficacia limitada para los carcinomas de localización proximal. Su uso en screening se ha asociado a una disminución de 31-38% de la mortalidad por CCR (9).

La colonoscopia virtual es un examen radiológico realizado mediante tomografía computarizada (TC) que surge en 1994 (15), como una innovadora técnica de cribado por ser poco invasiva y no requerir sedación, pero con sus limitaciones, ya que esta técnica permitía detectar lesiones de al menos 6 mm de diámetro (>90% de sensibilidad) reduciéndose significativamente su sensibilidad en lesiones de menor tamaño. Varios estudios han comparado la colonoscopia con este nuevo método de cribado revelando una eficacia similar entre ambas en pacientes de alto riesgo con pólipos de al menos 6 mm (16) (17), sin embargo, no ha conseguido sustituir a la colonoscopia. Entre sus limitaciones se encuentran la necesidad de preparación intestinal previa, la insuflación del colon con riesgo de perforación, el requerimiento de personal especializado para la interpretación de las imágenes, etc., limitaciones que comparte con la colonoscopia.

En la actualidad se encuentran en estudio nuevas alternativas menos recurridas por su alto coste, como el *test* de ADN que detecta segmentos de material genético presentes en las heces que se han relacionado con CCR, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El único *test* comercializado actualmente es COLOGUARD (18).

TIPOLOGÍA DEL TEST		SENSIBILIDAD	REDUCCIÓN MORTALIDAD	VENTAJAS	DESVENTAJAS
PRUEBAS DE LABORATORIO	gFOBT	30%	16-33%	Barato, fácil, no observador dependiente.	Baja sensibilidad, repetición anual/bianual, restricciones en la dieta y medicamentos. Requiere confirmación colonoscópica posterior.
	FIT	60-85%	30%	Barato, fácil de aplicar, no observador dependiente, no requiere restricciones de dieta ni de medicamentos, mayor aceptación, hasta 3 muestras y con diferentes puntos de corte.	Baja sensibilidad, repetición anual/bianual, requiere confirmación colonoscópica posterior.
	DNA	----	-----	Fácil de aplicar, no invasiva ni observador dependiente. Se presume que tiene mayor sensibilidad.	Cara, no se ha demostrado su impacto sobre la mortalidad. Está en estudio.
CRIBADO ESTRUCTURAL	Colonoscopia virtual	50-80% en pólipos <1cm y 70-90% si >1cm	31-38%	Alta sensibilidad para lesiones >1cm de diámetro, no invasivo	Requiere preparación previa. Exposición a la radiación. No se ha probado la reducción de la mortalidad o incidencia, menor sensibilidad para lesiones <0,6mm.
	Sigmoidoscopia	58-75%	30%	No requiere sedación, reducción de la incidencia de cáncer distal.	No diagnóstica CCR de localización proximal.
	Colonoscopia	90-95%	68%	Es una prueba diagnóstica y terapéutica. Con alta sensibilidad, reducción de la mortalidad significativa.	Es cara, invasiva, con complicaciones. Requiere preparación intestinal, y experiencia del personal.

Tabla 1. Técnicas de cribado de cáncer colorrectal. (9) (11) (17) (18)

Otros métodos de cribado son: la cápsula endoscópica, dispositivo del tamaño de un comprimido con una cámara integrada que tras su ingesta permite la visualización de la mucosa del tubo digestivo; el *test* de orina, con el que se pretende detectar trazas de metabolitos producidos por el microbioma; y, recientemente, la Unidad de Investigación Medtech de Barcelona junto con el Hospital Clínico de Barcelona han propuesto una nueva tecnología con sensor integrado que facilita la detección de pólipos y lesiones neoplásicas pudiendo ser un complemento para la colonoscopia (19). Todas estas modalidades están todavía en estudio y su principal limitación el coste.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Un correcto programa de cribado con una alta aceptación por la población diana es uno de los principales factores diferenciadores de la tasa de morbimortalidad de CCR a nivel mundial.

El método de cribado aceptado actualmente en nuestro medio es la realización de una muestra de sangre oculta en heces cada dos años, seguida de una colonoscopia en caso de resultado positivo ($>20\mu\text{g}/\text{gr}$). Actualmente, en nuestro centro se utiliza FOB-Gold Sentifit® 270, con un punto de corte de 117 ng/ml, que equivale a $20\mu\text{g}/\text{gr}$.

En Aragón se implementó el programa de cribado colorrectal en 2014. Algunos de los resultados que se han registrado los últimos años se reflejan en la Tabla 2.

		2016	2017
Nº TEST VÁLIDOS		14.083	28.559
TASA PARTICIPACIÓN		60.9	54.16
TASA POSITIVOS		13.67%	13.69%
COLONOSCOPIAS	Realizadas	1424	3.444
	Completas	1.347	3.335
ADENOMA (TASA)	Cualquier tipo	31,29	56.97
	Medio-alto riesgo	16.76	38.17
VALOR PREDICTIVO		30.55	31.65

Tabla 2. Datos del cribado de CCR en Aragón 2016 y 2017. FUENTE: Red de Programas de Cribado de Cáncer (20) (21).

Este estudio viene motivado por las múltiples limitaciones de la FIT y el método de cribado implementado actualmente, las cuales se detallarán más extensamente a continuación.

COMPORTAMIENTO DE CCR

En lo que concierne a esta patología, la hemorragia en el CCR se debe a la ulceración de la lesión, siendo el sangrado mayor de 0.6-1.2 ml/día (cantidad de sangre que es eliminada habitualmente) con variaciones en el tiempo, pudiendo manifestarse en forma de anemia ferropénica y/o sangrado intermitente. La SOH requiere habitualmente sangrados diarios elevados, positivizándose con sangrados mayores a 5-10 ml/día. De manera que la intermitencia del sangrado o las pérdidas menores a esta cantidad conducen a falsos negativos y, por lo tanto, a un diagnóstico tardío del CCR (14).

CARACTERÍSTICAS DEPENDIENTES DEL MÉTODO DE CRIBADO

También es importante tener en cuenta que la muestra de FIT es relativamente inestable a temperatura ambiente, lo que conduce a su rápida degradación e incremento de falsos negativos (22).

Hay que tener en cuenta que el alto número de falsos positivos de la SOH llevan a la realización innecesaria de colonoscopias y a la consecuente sobrecarga de trabajo en los servicios de endoscopias digestivas. El análisis de primeros resultados de la implementación del cribado de CCR en Aragón reflejó un 34.58% de colonoscopias normales (23).

COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO ECONÓMICO

El impacto de la implementación del programa de cribado de cáncer colorrectal en nuestro servicio de endoscopias ha aumentado las listas de espera, sobrepasando muchas veces el tiempo máximo de respuesta para procedimientos diagnósticos de treinta días establecidos por el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón (24). Paralelamente supone una elevada carga asistencial, con aumento de número de colonoscopias y consumo de numerosos recursos materiales y humanos.

Es lógico que, al ampliar la cobertura del programa de cribado, lo hagan también los gastos. De manera que implementar un correcto programa de cribado conseguiría disminuir los gastos totales con reducción significativa del coste por año de vida ganado ajustado a calidad de vida, siendo necesario adecuar la demanda a los recursos disponibles.

Cantero y cols. (25) hacen un análisis bastante exhaustivo de los costes de las endoscopias en el Hospital Universitario La Princesa, calculando los gastos invertidos en personal (todavía mayor si se cuenta con la figura del anestesista), material, mantenimiento y el coste de cada endoscopia según el tiempo invertido, existiendo otras variables que podrían influir en ella. Se concluyó que los gastos anuales eran de 349.615,58 euros con un total de 104.5 euros por hora por gabinete.

El coste de una colonoscopia de cribado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, donde se lleva a cabo el estudio, oscila en torno a 65,06 euros sin biopsia y 87,62 con biopsia considerando también el material o fármacos que se requieran para la preparación del órgano a explorar (26).

Rodriguez Moranta (27) publicó en 2008 los resultados de un estudio diseñado según el modelo Markov que analizaba los requerimientos endoscópicos según la estrategia de cribado utilizada, estimando un aumento exponencial en el número de colonoscopia por cada 100.000 habitantes cuando la prueba de cribado elegida era la colonoscopia

cada 10 años (903-2449 colonoscopias), analizando los datos sobre población de riesgo medio de desarrollar CCR (50-69). En el extremo opuesto se encontraba el *test* sangre oculta en heces bienal que suponía la realización de entre 75-203 colonoscopias por cada 100.000 habitantes.

Son todos ellos indicios de la necesidad de buscar un equilibrio entre la capacidad económica del centro y la prevalencia de la enfermedad para conseguir una buena estrategia de cribado y diagnósticos precoces.

RIESGOS DE LA COLONOSCOPIA

Cabe destacar que la colonoscopia es un método invasivo y por ello una técnica no exenta de riesgos. Estos riesgos pueden clasificarse en aquellos derivados de la técnica, de la preparación o atribuibles a la anestesia (9) (28).

Actualmente se utilizan dos sustancias para la limpieza del tracto digestivo inferior, polietilenglicol (PEG) y picosulfato sódico. Las complicaciones derivadas de ellas son generalmente leves y limitadas en el tiempo. Las más frecuentes son distensión abdominal, náuseas, vómitos, cefalea... Otras manifestaciones poco frecuentes pero graves son los desequilibrios hidroeléctricos.

En cuanto a la técnica anestésica para la realización de la colonoscopia se prefiere la sedación, que proporciona resultados más satisfactorios y menor número de complicaciones. Cuando aparecen estas complicaciones se relacionan sobre todo con comorbilidades del paciente, destacando la edad y las enfermedades cardiovasculares.

Las complicaciones atribuibles a la colonoscopia pueden ser leves, en su mayoría, o complicaciones graves, que son menos frecuentes. Las más temibles son la perforación y la hemorragia (que se relacionan en su mayoría con la polipectomía). El síndrome postpolipectomía es menos frecuente y se relaciona con la polipectomía por electrocoagulación y quemadura transmural del colón. Se manifiesta como dolor abdominal e irritación peritoneal sin signos de perforación. Otras complicaciones más graves están en relación con las comorbilidades del paciente y los efectos de la sedación pudiendo conducir a la muerte en un 0,03 por cada 1.000. En Aragón se han registrado 3.444 colonoscopias de cribado completadas en el año 2017, 12 de ellas presentaron complicaciones graves (tasa de 0.35 por mil) (21).

SOLUCIONES PROPUESTAS PARA MEJORAR EL PROGRAMA DE CRIBADO

Para hacer frente a estos problemas se han propuesto diferentes soluciones, basadas en su mayoría en la búsqueda del mejor método para disminuir la demanda en el número de colonoscopias, la estrategia más coste-efectiva y/o el desarrollo de nuevas tecnologías, como se explicaba anteriormente.

El análisis cuantitativo de la muestra hace necesario estimar un punto de corte para objetivar la positividad o no de la prueba. De manera que un punto de corte bajo incrementa la sensibilidad disminuyendo por tanto la especificidad. Contrariamente, si subimos el punto de corte aumentaría la especificidad de la prueba quedando casos de posible CCR o adenomas de alto grado de displasia sin diagnosticar (falsos negativos) (29).

El sexo masculino y la concentración de hemoglobina fecal del test de SOH son predictores de riesgo de CCR y adenoma avanzado y por ello podrán ser empleados para priorizar las colonoscopias de pacientes con sospecha de adenomas, tanto en cribado como en pacientes sintomáticos (30). Estos predictores han sido estudiados por varios autores para la creación de *scores* para el diagnóstico de CCR (NICE, COLONPREDICT, FAST), sin embargo todas ellas se focalizan en población de alto riesgo sin existir ninguna escala validada a día de hoy que permita estratificar a la población de riesgo intermedio, asintomática, incluida en los programas de cribado poblacional (31) (32) (33).

El aumento de la edad de inicio del cribado conlleva un aumento significativo de la tasa de detección de adenomas y CCR, desde una tasa de 1.3 en la población más joven (entre 50-54 años) a 6.2 en la de mayor edad (70-74 años). El incremento de la edad de inicio del cribado disminuiría por tanto la demanda de colonoscopias de cribado, pero a expensas de perder un 9% de los diagnósticos de adenoma (34). En resumen, apostar por estas estrategias (el aumento de la edad de inicio y del punto de corte de la concentración de hemoglobina fecal) se asoció a un VPP más alto arriesgándonos a perder diagnósticos.

Nosotros proponemos realizar dos pruebas de sangre oculta en heces a cada paciente en distintos tiempos, usando un punto de corte mayor en el primer test. El hecho de encontrar dos FIT positivas podría estar relacionado con la persistencia de sangrado que nos orientaría a una mayor probabilidad de presentar lesiones neoplásicas en la colonoscopia y la presencia de un primer *test* débilmente positivo y un segundo *test* negativo se podría asociar a bajo riesgo de lesiones significativas.

HIPÓTESIS

La toma de dos muestras de FIT secuenciales podría ser una estrategia útil para reducir el número de colonoscopias innecesarias en el servicio de digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Establecer el riesgo de CCR y adenomas de alto grado en pacientes asintomáticos incluidos en el programa de cribado con una positividad débil en la primera prueba SOH (<300 ng/mL)

Objetivos secundarios: 1) Estudiar las características de la población incluida en el programa de cribado de cáncer colorrectal. 2) Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la realización de una segunda FIT en todos los pacientes con una primera FIT positiva según el punto de corte habitual (>117 ng/mL). 3) Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la realización de una segunda FIT en aquellos pacientes con una primera FIT con positividad débil (117-300 ng/mL).

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico con muestras biológicas de individuos incluidos en el programa de cribado de cáncer colorrectal, desde octubre de 2019 hasta marzo 2020.

POBLACIÓN

El estudio incluye individuos asintomáticos con edades comprendidas entre 50-69 años que participaron en el programa de cribado poblacional de CCR, con resultado del test de Sentifit® 270 positivo (>117 ng/mL), destinados a colonoscopia en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Criterios de inclusión: pacientes incluidos en el programa de cribado (asintomáticos, con edad entre 50-69 años y FIT positiva), con consentimiento informado firmado, realización de una segunda sangre oculta en heces válida y con colonoscopia completa.

Criterios de exclusión: pacientes con historia previa de adenoma, CCR, colectomía, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, contraindicación de colonoscopia o colonoscopia

realizada en los últimos 3 años, ausencia de consentimiento informado firmado, colonoscopia incompleta, o una segunda muestra de sangre oculta en heces no válida.

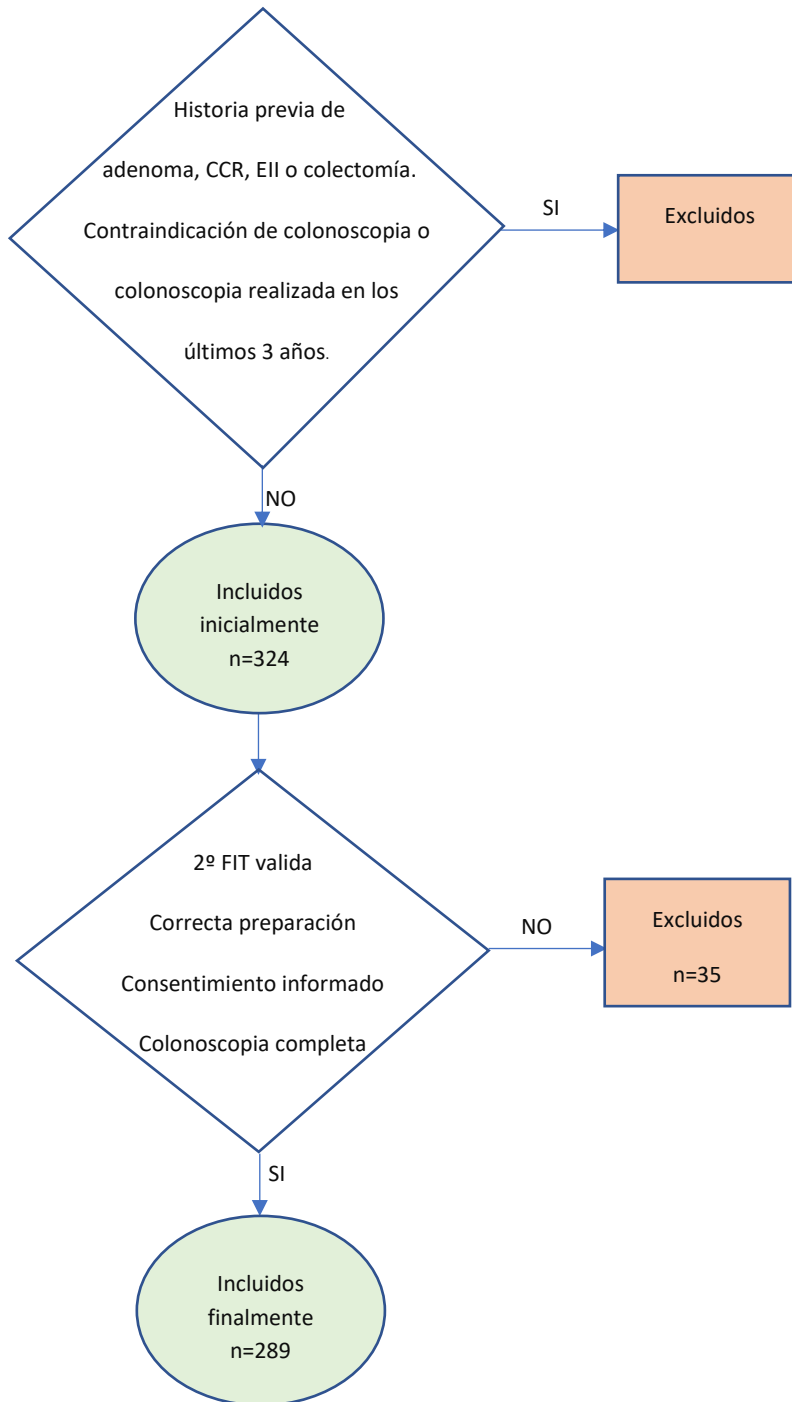


Ilustración 5. Flow chart. Criterios de inclusión y exclusión.

DISEÑO DEL ESTUDIO

A todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión se les propuso realizar una segunda prueba de FIT. Se contactó con ellos vía telefónica en los 7-10 días previos a la colonoscopia. Aquellos interesados en participar acudieron al Hospital o su Centro de Salud donde recogieron el FOB Gold® Pierce Tube entre 5 y 2 días antes de la colonoscopia programada. La recogida de la muestra de heces la realizaron en su propio domicilio en las horas previas al inicio de la preparación de la colonoscopia, de tal forma que el resultado del *test* no se vería alterado por esta. Los pacientes entregaron la muestra fecal, que habían conservado refrigerada, el mismo día de la colonoscopia. La muestra fue analizada en las siguientes 24 horas en la Unidad de Laboratorio del centro.

El análisis de las muestras se realizó con máquina y material suministrados por Sysmex S.L. Sentifit® 270, un equipo automatizado y especializado para el análisis de las muestras FIT, con capacidad de llevar a cabo hasta 270 análisis por hora, el mismo con el que se analizaron las muestras del primer test de SOH positivo. El punto de corte se estableció en 117 ng/mL.

VARIABLES A ESTUDIAR

Los pacientes fueron codificados para facilitar su identificación y para garantizar el anonimato.

Las variables de estudio fueron edad, sexo, medicación habitual de los pacientes (de entre ellos se destacó la toma de AINES, AAS, anticoagulantes y otros antiagregantes), fecha y resultado cuantitativo de la primera FIT y fecha y resultado cuantitativo de la segunda FIT, hallazgos endoscópicos y resultado anatomopatológico, en el caso de biopsiar la lesión.

Todas las variables se recogieron en una tabla Excel:

Edad: variable cuantitativa continua.

Sexo: variable cualitativa dicotómica.

Medicación: variable cualitativa policotómica (AINES, AAS, anticoagulantes y otros antiagregantes).

Primera y segunda FIT: Variables cuantitativas continuas. Para el análisis estadístico se crearon nuevas variables a partir de los resultados de la FIT, agrupando a los pacientes en aquellos con un primer resultado mayor o menor de 300ng/mL, y por otra parte se agruparon según el resultado de la 2ª FIT siendo esta positiva o negativa, partiendo del

punto de corte habitual. Se transformaron por tanto en variables cualitativas dicotómicas.

Hallazgos en la colonoscopia: Variable cualitativa policotómica. Las lesiones fueron clasificadas en colonoscopia normal, CCR, adenoma avanzado (adenomas de más de 10mm, adenomas con componente vellosos o con displasia de alto grado o ≥ 3), adenoma no avanzado, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipo inflamatorio, pólipo hiperplásico, angiodisplasia, divertículos, hemorroides, angiodisplasia u otros. Se han recogido otros datos como son la localización, tamaño y número de las lesiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de datos se hizo en un primer tiempo en una base de datos Excel que se importó, en un segundo tiempo, a la base de datos principal de trabajo.

Se estudiaron las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (desviación estándar) de las variables cualitativas.

Se crearon diferentes tablas de contingencia con los hallazgos de la colonoscopia y el resultado que se obtuvo en las muestras FIT. El cálculo de la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos permitió el estudio de la validez diagnóstica de los diferentes *test*.

Mediante el modelo de regresión logística binaria calculamos la *Odds Ratio* de cada una de las variables y el valor de significación, lo que permitiría interpretar el grado de asociación de las variables de estudio (independientes) con la enfermedad mediante este modelo y la parte que se explica por ella obteniendo R-cuadrado de Cox y Snell y R-cuadrado de *Nagelkerke*. Se usó el método *Hosmer-Lemeshow* para la calibración.

Finalmente, el rendimiento diagnóstico de la segunda FIT se representó mediante el área bajo la curva COR (característica operativa del receptor).

Durante el análisis se usó un *p* valor o significancia de 0.05 (IC 95%).

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa *IBM SPSS Statistics Versión 26*.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los participantes fueron informados (ANEXO 1) y firmaron el consentimiento informado (ANEXO 2), según el título 1 del artículo 4 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El estudio fue aprobado por CEICA (Comité de Ética de la Investigación de Aragón) y cuenta con los permisos de dirección del HCU Lozano Blesa y la colaboración del Servicio de Bioquímica.

El estudio se realizó de acuerdo con el protocolo y con la Declaración de Helsinki *Principios Éticos para la Investigación Médica Incluyendo Humanos* (Fortaleza, 2013. ANEXO 3). Conforme a las leyes españolas, este estudio se considera incluido dentro del marco de la legislación de productos sanitarios, pero también dentro del marco de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en el contexto de estudios con muestras biológicas.

En ningún caso los resultados de la segunda determinación de sangre oculta en heces modificaron el procedimiento habitual del programa de cribado, manteniendo la fecha de la colonoscopia inicial según se programó y la actitud a seguir en función de los resultados.

La confidencialidad de los datos de cada paciente se respetó en todo momento. Los datos originales fueron conservados en el Servicio de Gastroenterología y sólo tuvieron acceso los investigadores del estudio o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas. Se cumplió en todo momento el Reglamento 2016/679 de Protección de Datos.

Se declara no tener ningún conflicto de intereses.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyó un total de 324 pacientes, de los cuales 289 completaron el estudio, 59.5% varones (172). 35 pacientes fueron excluidos por falta de consentimiento informado, segunda FIT no válida, preparación incorrecta o colonoscopia incompleta. Las edades de los pacientes incluidos se comprendieron entre 50-69 años (franja de edad del cribado de cáncer colorrectal) con una mediana de edad de 58 años. Un 26% tomaba alguno de los fármacos que se contemplaban (AINEs en 25 de ellos, AAS en 36, anticoagulantes en 14 y 5 de ellos tomaban otros antiagregantes); Tabla 3.

SEXO	Mujer	117	40.5%
	Varón	172	59.5%
EDAD (AÑOS)	Mediana (rango intercuartílico)	58 (54-62)	
FÁRMACOS	Antiinflamatorios no esteroideos	25	8.7%
	Ácido acetilsalicílico	36	12.5%
	Otros antiagregantes	5	1.7%
	Anticoagulantes	14	4.8%

Tabla 3. Características de la población incluida en el estudio.

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

Lo más frecuente fue encontrar una colonoscopia sin alteraciones, hecho que sucedió en 110 colonoscopias realizadas (38.1%). 80 individuos (27.7%) presentaron CCR o adenoma avanzado, de los cuales 74 (25.6%) eran adenomas avanzados (adenomas de más de 10 mm, adenomas con componente vellosos o con displasia de alto grado o ≥ 3 adenomas de pequeño tamaño, < 1 cm) y 6 de ellos eran CCR. Tabla 4.

Diagnóstico		Resultado de la 1º FIT >117ng/mL	Resultado 1º FIT <300ng/mL y 2º FIT <117ng/mL
Normal		110 (38.1%)	40 (42.6%)
CCR y AA	CCR	6(2.1%)	0 (0%)
	Adenoma avanzado	74(25.6%)	13 (13.8%)
Otros hallazgos	Adenoma no avanzado	71(24.6%)	32 (34%)
	Pólipo hiperplásico	25(8.7%)	8 (8.5%)
	EII	1(0.3%)	0 (0%)
	Angiodisplasia	2(0.7)	1 (1.1%)
Total		289	94

Tabla 4. Hallazgos endoscópicos según resultado de la inmunohistoquímica

RESULTADOS DEL ANÁLISIS INMUNOLÓGICO

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían una primera muestra FIT positiva. Para nuestro estudio tomamos un punto de corte de 300 ng/mL en la primera FIT. 120 pacientes (41.5%) se encontraban por debajo de este punto de corte, presentando por tanto una positividad débil. El resto de los pacientes (58.5%) presentaron una positividad fuerte (>300 ng/mL) en la primera prueba de sangre oculta en heces.

La segunda muestra de SOH resultó negativa en 196 pacientes (67.8%).

La distribución de los resultados de la segunda FIT según el grado de positividad de la primera se resume en la Ilustración 6:



Ilustración 6. Resultados 1º y 2º FIT.

RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL *TEST* SEGÚN EL MODELO ESCOGIDO

El segundo *test* en nuestro estudio tiene una sensibilidad del 52.5%, especificidad de 75.5%. En cambio, cuando el primer FIT es menor de 300 ng/mL el rendimiento de la segunda prueba diagnóstica es mayor, con una especificidad de 84.4%, sensibilidad de 45.8% y un valor predictivo negativo de 86.2%. El rendimiento de los *test* queda reflejado en las Tabla 5 y 6Tabla 6.

A		CCR O AA		TOTAL
		Sí	No	
2º FIT	Positiva	42	51	93
	Negativa	38	158	196
TOTAL		80	209	

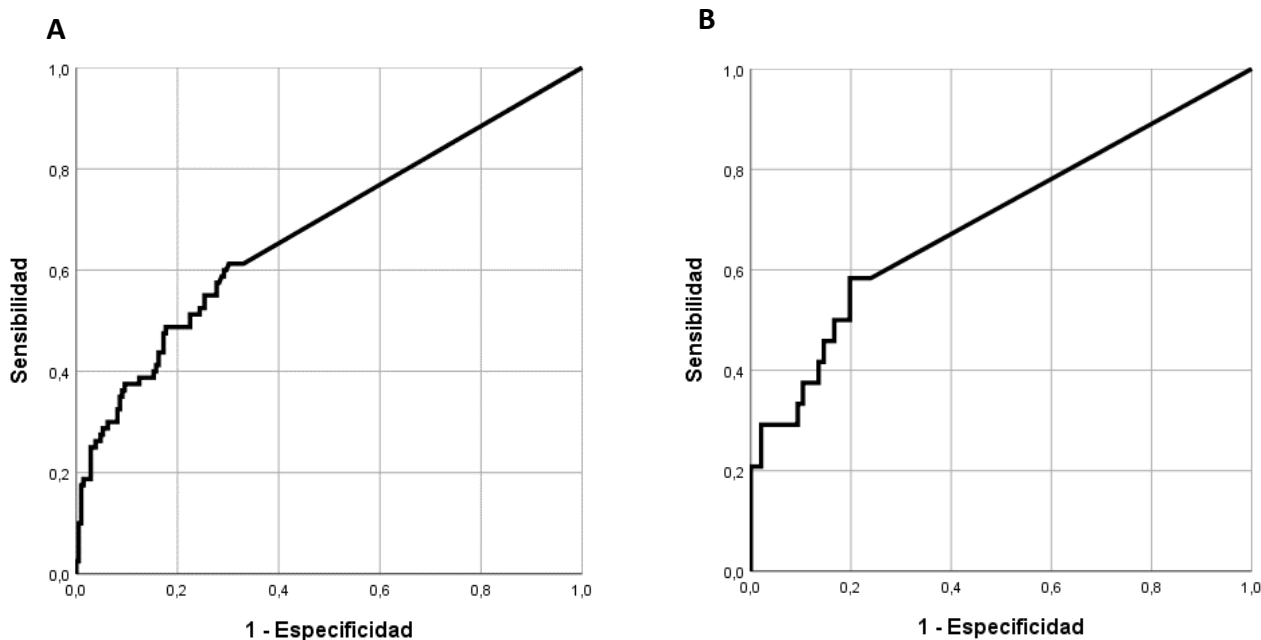
B			CCR O AA		TOTAL
			Sí	No	
2º FIT EN PACIENTES CON 1º FIT <300	Positiva	11	15	26	
	Negativa	13	81	94	
TOTAL			24	96	120

Tabla 5. A) Diagnósticos de CCR o AA del segundo FIT. B) Diagnósticos de CCR o AA en el segundo FIT con primera <300ng/mL

	n	Especificidad	Sensibilidad	VPP	VPN
2ºSOH	289	0.755	0.525	0.452	0.806
2º SOH (con 1ºFIT<300ng/mL)	120	0.844	0.458	0.423	0.861

Tabla 6. Rendimiento del FIT según los resultados de la segunda muestra.

La representación de las curvas COR para los diferentes modelos se observan en la Ilustración 7. La primera curva COR se corresponde con el segundo test presentando un área bajo la curva de 0.679 y la segunda representa la misma curva cuando se presenta un primer test débilmente positivo con AUC de 0.697.



ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Cuando se realizan dos muestras FIT de cribado se pueden dar diferentes situaciones según su resultado, que agruparemos de la siguiente manera: cuando la primera FIT es menor de 300 ng/mL y segunda negativa (<117 ng/mL) se consideran GRUPO 1; en el GRUPO 2 se encuentran aquellos con una primera FIT menor de 300 ng/mL y una segunda FIT positiva; el GRUPO 3 presenta una primera FIT mayor de 300 ng/mL y segunda FIT negativa, y finalmente, en el GRUPO 4 se encuentran aquellos que presentan una primera FIT >300 ng/mL y una segunda FIT de positiva. El estudio se centra en exponer las diferencias observadas entre el primer grupo comparado con el resto. Tabla 7.

Se ha recurrido a modelos de regresión para explicar las diferencias encontradas en los diferentes grupos y su fuerza de asociación a la variable de estudio (CCR o adenoma avanzado), ajustado a la edad y sexo, concluyendo que obtener una primera FIT <300 ng/mL y una segunda <117 ng/mL es protector con una OR 0.312 (0.160-0.610, $p < 0.01$; IC 95%) cuando se compara con el resto de los grupos explicándose hasta 13.9% de la variabilidad por el modelo de la regresión (R cuadrado de *Nagelkerke*). Este grupo de

individuos presentan por tanto un riesgo de presentar CCR o AA 69% menor que el resto de posibles resultados.

Variable	Significancia	Odds Ratio	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad	0,002	1,089	1,033	1,148
Sexo	0,027	0,567	0,320	1,006
Grupo 1	0,001	0,312	0,160	0,610
Grupo 4	0,000	3,182	1,750	5,783

Tabla 7. Regresión logística binaria de la segunda FIT. NOTA: GRUPO 1 son los pacientes con positividad débil en la primera FIT y segunda FIT negativa. Grupo 4 son los pacientes con ambas FIT positivas según los puntos de corte de nuestro estudio., primera más de 300ng/mL y segunda más de 117ng/mL

En el otro extremo, un resultado >300 ng/mL en la primera FIT y >117 ng/mL en la segunda (GRUPO 4) predeciría de manera significativa la enfermedad ascendiendo la magnitud de la asociación hasta 3 veces mayor (OR 3.812, 1.750-5.783; IC 95%) si consideramos como referencia el resto de los grupos.

El siguiente grafico resume los hallazgos de CCR según los resultados del FIT (Ilustración 8):

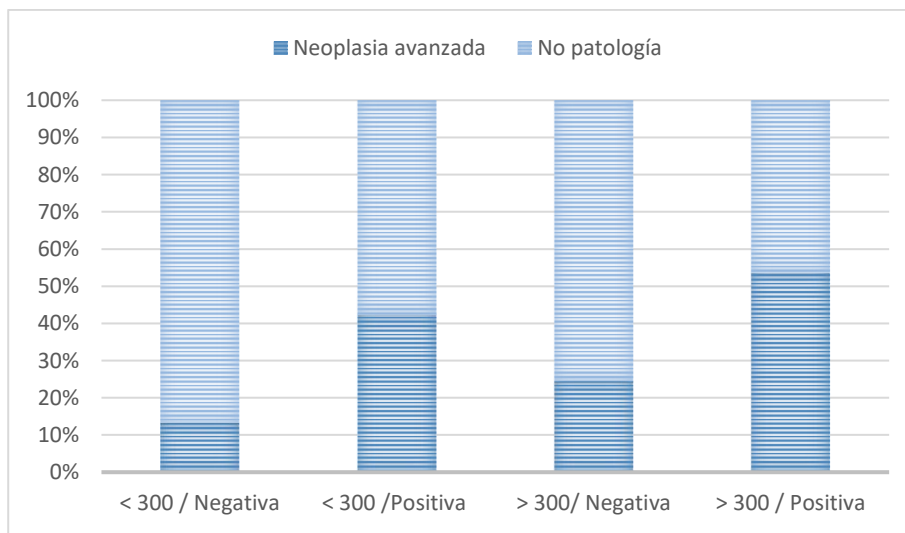


Ilustración 8. Hallazgos endoscópicos según el resultado de SOH.

Nuestro estudio busca una estrategia que permita mejorar y adaptar el actual programa de cribado de cáncer colorrectal mediante la realización de dos pruebas de sangre oculta en heces. El objetivo es determinar el riesgo de presentar CCR o adenoma avanzado en los pacientes con un resultado débilmente positivo en una primera prueba de sangre oculta en heces y segunda prueba negativa, permitiendo de este modo reducir la cantidad de colonoscopias sin hallazgos y reducir la sobresaturación de los servicios de endoscopias, priorizando las endoscopias con mayor riesgo sin perder rentabilidad diagnóstica respecto a la estrategia actualmente aceptada.

En el cribado colorrectal se puede contemplar combinaciones de hasta tres muestras FIT consecutivas. Existen un número limitado de estudios que se han encaminado a estudiar la precisión diagnóstica de esta prueba en diferentes situaciones, cuando ambas son positivas, una de ellas es positiva o cuando la primera es positiva, obteniendo resultados divergentes, pudiendo adaptar el número de muestras y su punto de corte a las condiciones epidemiológicas y capacidad económica del centro (35) (36). Cuando se practican dos muestras FIT, nuestro estudio detecta un incremento del valor predictivo negativo (VPN 86.1%) de la segunda prueba SOH negativa cuando la primera es débilmente positiva (<300 ng/mL), con sensibilidad y especificidad de 45.8% y 84.3%, respectivamente, y área bajo la curva COR de 0,697 para la segunda FIT en aquellos pacientes con una primera FIT con positividad débil (<300 ng/mL).

Adoptando esta medida obtendríamos una tasa de falsos negativos del 13.8%, perdiendo, por tanto, el diagnóstico de 13 adenomas, de los cuales se constata que ninguno es CCR, 5 son adenomas milimétricos (>3 adenomas de <10 mm), 5 son adenomas tubulares entre 10-15 mm, 2 adenomas son menores de 10 mm con displasia y 1 es un adenoma avanzado de >20 mm. Estas lesiones serían detectadas, en su mayoría, en sucesivas rondas de cribado con SOH.

La velocidad de crecimiento del adenoma es menor a 2.5/1000 al año (37), es decir solo un 1% de los adenomas progresan al año, según Ransohoff (38), de manera que el cribado sistemático conseguiría detectar estas lesiones que inicialmente podrían escaparse al cribado inicial con SOH, sin suponer un impacto negativo en la detección de adenomas avanzados y CCR.

Esta estrategia conseguiría reducir hasta en un 31.54% el número de colonoscopias en nuestra muestra, siendo imprescindible la realización de una colonoscopia diagnóstica en el resto de los pacientes con FIT positiva que no cumplan este criterio.

Otras variables que se han estudiado en este trabajo son la edad y el sexo por su estrecha relación con el CCR y, al igual que la evidencia científica precedente, nuestro estudio concluye que la edad supone un factor de riesgo para desarrollar CCR, con una

OR 1.090 (1.033-1.150; p 0.002; IC 95%) y el sexo femenino es un factor protector 0.520 (0.291-0.928; p0.027 IC 95%).

LIMITACIONES

1. Nuestro trabajo se trata de un estudio observacional prospectivo cuya evidencia podría verse influenciada por los posibles sesgos que se han podido cometer durante el proceso investigación.
2. La muestra poblacional podría ser insuficiente para tomar decisiones clínicas sólidas.
3. No se ha procedido a la validación externa de los resultados que podría valorarse en un futuro para la implementación de este método en diferentes áreas.

CONSIDERACION DE CARA AL FUTURO

Nuestro estudio establece que podría repetirse la prueba de sangre oculta en heces a aquellos pacientes con FIT débilmente positiva, y evitar la colonoscopia en caso de resultar negativa por la baja probabilidad de padecer CCR o adenomas avanzados.

Esta estrategia podría contemplarse para reducir la demanda de colonoscopias y, así, evitar la saturación de los servicios de endoscopia digestiva. Esta práctica debe acompañarse siempre del juicio clínico del profesional.

En un futuro podría valorarse la validación externa de este estudio y búsqueda de herramientas que permitan mejorar el rendimiento diagnóstico.

Sería interesante considerar incrementar la muestra e incluso la creación de un algoritmo diagnóstico que permita la estratificación de los pacientes en función de su riesgo de padecer CCR partiendo de variables similares a las aquí estudiadas (sexo, edad, FIT...).

CONCLUSIONES

1. El 38% de las colonoscopias de cribado realizadas en el servicio de digestivo del Hospital Lozano Blesa entre octubre de 2019 y marzo de 2020 resultaron normales.
2. Una primera FIT <300 ng/mL y una segunda negativa (<117 ng/mL) tiene un valor predictivo negativo del 86% para CCR o adenomas avanzados.
3. Una primera prueba de SOH débilmente positiva (<300 ng/mL) se asocia hasta en un 70% de los casos con una segunda determinación negativa. La

probabilidad de encontrar CCR o adenomas avanzados en la colonoscopia en este grupo es 69% menor que en el resto de las posibilidades.

4. La realización sistemática de dos pruebas SOH secuenciales podría reducir hasta en un 32% el número de colonoscopias en nuestra cohorte.
5. El sexo y la edad presentan relación estrecha con el desarrollo de CCR pudiendo ser variables predictoras de cáncer colorrectal.

1. *Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019* (internet). Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2019 (citado 9 enero 2020). Disponible en: <https://funca.cat/redecan/redecan.org/es/pageeae2.html?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>
2. *Las Cifras del cáncer en España*. (internet). Sociedad española de Oncología Médica. 2017 (citado: 9 enero 2020). Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
3. *Global Cancer Statistics 2018*. (internet). World Health organization. GLOBOCAN (citado 9 enero 2020). Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
4. *Estimated number of new cases in 2018*. (internet). World Health organization. GLOBOCAN (Citado 9 enero 2020). disponible en: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=
5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. *Cancer incidence in Spain, 2015*. Clin Transl Oncol. Enero 2017; 19, 799-825
6. *Las cifras del cáncer en España 2020*. (internet). Sociedad española de Oncología Médica. 2020 (citado: 9 enero 2020). Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
7. *Cáncer colorrectal en cifras*. AECC Asociación Española Contra el Cáncer. (internet) Asociación Española contra el Cáncer. AECC. 2019 (citado 9 enero 2020). Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNzk4NjI5MTAtYjYjMi00NGEzLTgwNmYtNzQ5MzA4N2NiNTdlIiwidCI6ImJjYTNjYTJlLTkyYjYyNGMtNDNhYS05MTgxLWYyN2YxYzI3OTAyOSIsImMiOj9>
8. Duvois Silva, Á. *Guía Clínica De Cáncer De Colon* (internet). Fistera. 2020. (citado 10 enero 2020) Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/cancer-colon/>

9. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. *Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018.* Gastroenterol Hepatol, 41 (2018), pp. 585-596
10. Liles EG, Perrin N, Rosales AG, Smith DH, Feldstein AC, Mosen DM, et al. *Performance of a quantitative fecal immunochemical test for detecting advanced colorectal neoplasia: A prospective cohort study.* BMC Cancer. Mayo 2018. 2; 18 (nº1).
11. Montminy EM., Karlitz JJ., Landreneau SW. *Progress of colorectal cancer screening in United States: past achievements and future challenges.* Prev Med. 2019; 120: 78- 84.
12. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population.* Gastroenterology. 2008; 135(1): 82-90.
13. Schule, A., 1904. *Intubation and radiography of the large intestine.* Arch. Verdauungskrankh. 10, 111–118.
14. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. *Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud.* Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2002.
15. Vining, D., Shifrin, R., Grishaw, E., et al. *Virtual colonoscopy.* Radiology 1994. 193, 446.
16. Laghi A, Iafate F, Rengo M, Hassan C. *Colorectal cancer screening: The role of CT colonography.* World J Gastroenterol. 2010; 16: 3987-94.
17. Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Luque-Romero L, Flores-Moreno S. *Efficacy of CT colonography versus colonoscopy in screening for colorectal cancer.* Radiología Julio-Agosto 2011, Vol 53 (nº4): 355-363.
18. *Colorectal Cancer Screening Tests* (internet). American Cancer Society. 2020 (citado 6 febrero 2020). Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>

19. Guardiola M. *Design and Evaluation of an Antenna Applicator for a Microwave Colonoscopy System*, in *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. Aug. 2019. vol. 67 (nº8) 4968-77.
20. *Programas de Cribado de Cáncer Colorrectal. Informe de evaluación 2017* (internet). Red de programas de Cribado de Cáncer. 2018. (consultado 10 enero 2020). Disponible en: www.cribadocancer.es
21. *Programas de Cribado de Cáncer Colorrectal. Informe de evaluación 2016*. (internet). Red de programas de Cribado de Cáncer. 2017. (consultado 10 enero 2020). Disponible en: www.cribadocancer.es
22. Park DI., Ryu S., Kim YH., Lee SH., Lee CK., Eun CS., et al. *Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening*. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:2017-25.
23. Solé Llop M, Cano del Pozo M, García-Montero J, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. *Programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal en Aragón. Primeros resultados*. *Gac Sanit* 2018, 32; 559-562.
24. *ORDEN de 3 de noviembre de 2009, de la Consejera de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, por la que se regula la aplicación de los tiempos máximos de respuesta en primeras consultas de asistencia especializada y procedimientos diagnósticos en el Sistema de Salud de Aragón* (internet). Boletín oficial de Aragón. 2019 (consultado 4 abril 2020). Disponible en: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/EBOA/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=450414244747>
25. Cantero PJ, Val Jena GM, Briz Romero M, González ML, Maté JJ. *Índice de complejidad y análisis de los costes de las endoscopias digestivas en un hospital universitario*. *Gastroenterol y Hepatol*. 2002; vol 25 (Nº2):71-78.
26. *ORDEN SAN/1221/2017, de 21 de julio, por la que se establecen los precios y tarifas máximas aplicables en la prestación de servicios sanitarios con medios ajenos al Sistema de Salud de Aragón*. Boletín oficial de Aragón. 2017 (consultado 8 abril 2020). Disponible en: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/EBOA/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=977342223030>

27. Fernández MA, Pastor A, Segura P, López BJ, Castells A, Camacho S et al. *Cribado del cáncer de colon en España ¿es coste-eficaz?* Alianza para la prevención del Cáncer. 2011; 32-35.
28. *Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Asociación Española de Gastroenterología* (internet). 2018 (consultado 20 febrero 2020). Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/guia-clinica/actualizacion_prevenccion_cancer_colorrectal.pdf
29. Wieten E, Schreuders EH, Nieuwenburg SA, Hansen BE, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. *Effects of increasing screening age and fecal hemoglobin cutoff concentrations in a colorectal cancer screening program.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14:1771–7
30. Brenner H, Haug U, Hundt S. *Sex differences in performance of fecal occult blood testing.* Am J Gastroenterol. 2010; 105:2457–64.
31. *Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. Diagnostics guidance.* (internet). 2017 (citado 21 mayo 2020). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30>
32. Cubiella J, Digby J, Rodríguez-Alonso L, Vega P, Salve M, Díaz-Ondina M, et al. *The fecal hemoglobin concentration, age and sex test score: Development and external validation of a simple prediction tool for colorectal cancer detection in symptomatic patients.* Int J Cancer. 2017 Mayo 15;140(10):2201–11.
33. Digby J, Strachan JA, Mowat C, Steele RJC, Fraser CG. *Appraisal of the faecal haemoglobin, age and sex test (FAST) score in assessment of patients with lower bowel symptoms: an observational study.* BMC Gastroenterology. Diciembre 2019 11;19(1). 213.
34. Alvarez-Urturi C, Andreu M, Hernandez C, Perez-Riquelme F, Carballo F, Ono A, et al. *Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening.* Dig Liver Dis. 2016; 48:542–51.
35. Oort FA, Van Turenhout ST, Coupé VMH, Van Der Hulst RWM, Wesdorp EIC, Terhaar Sive Droste JS, et al. *Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: A colonoscopy controlled prospective cohort study.* BMC Cancer. 2011;11.

36. Moosavi S, Enns R, Gentile L, Gondara L, McGahan C, Telford J. *Comparison of One versus Two Fecal Immunochemical Tests in the Detection of Colorectal Neoplasia in a Population-Based Colorectal Cancer Screening Program.* Gastroenterol Hepatol. 2016; 59:140-48.
37. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Esteve J, Ewen S, Gibbs NM, Jensen OM, Koskela E, MacLennan R, Simpson JG. *Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large bowel cancer.* Int J Cancer 1985; 36:179–186.
38. Ransohoff DA. *Lessons from the UK sigmoidoscopy screening trial.* Lancet 2002; 359:1266–67.

ANEXO 1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: Desarrollo de un algoritmo basado en dos resultados de hemoglobina fecal (f-Hb) con Sentifit® 270 para establecer prioridad a los pacientes dentro del programa de cribado poblacional antes de ser destinados a la prueba colonoscópica.

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿POR QUÉ SE LE PIDE PARTICIPAR?

Se le solicita su colaboración porque usted ha obtenido un resultado positivo en la prueba de sangre oculta en heces y ha sido programado para someterse a una prueba colonoscópica.

En total en el estudio participarán 493 sujetos de estas características.

3. ¿CUÁL ES EL OBJETO DE ESTE ESTUDIO?

El objetivo es predecir el riesgo de padecer una enfermedad en el intestino grueso en pacientes asintomáticos que hayan obtenido un resultado positivo en la prueba de cribado, y por lo tanto, que requieren una colonoscopia para llegar al diagnóstico. Para ello, se construirá un algoritmo que pueda priorizar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad colorrectal importante.

4. ¿QUÉ TENGO QUE HACER SI DECIDO PARTICIPAR?

En primer lugar, se va a revisar su historia clínica para verificar que usted cumple los criterios de inclusión del estudio. Antes de que se le realice la prueba colonoscópica que tiene programada, usted tendrá que recoger un segundo dispositivo de recogida FOB Gold® Pierce Tube en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Si usted lo prefiere también le podremos enviar el dispositivo por correo en su domicilio. El día anterior a la realización de la colonoscopia (idealmente la mañana del día previo), deberá recoger la muestra de heces en su propio domicilio, siguiendo el mismo procedimiento que siguió en la primera prueba que se realizó debido a su participación en el Programa de Detección Precoz de Cáncer de colon y recto. El mismo día que usted acuda al Hospital para la colonoscopia deberá entregar el dispositivo de recogida para su análisis.

5. ¿QUÉ RIESGOS O MOLESTIAS SUPONE?

La investigación no supondrá para usted ningún riesgo adicional, dado que la intervención que se realizará forma parte de su atención médica. Específicamente para el estudio se le realizará una segunda prueba diagnóstica siguiendo el mismo protocolo y procedimiento establecido en la primera prueba y antes de realizarle la prueba colonoscópica.

6. ¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR MI PARTICIPACIÓN?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social. Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿CÓMO SE VAN A TRATAR MIS DATOS PERSONALES?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio.

Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. En caso de que desee que se destruyan tanto los datos como las muestras ya recogidos debe solicitarlo expresamente y se atenderá a su solicitud.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación o que se utilicen para fines ajenos a los objetivos de esta investigación. Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿CÓMO SE VAN A TRATAR MIS MUESTRAS BIOLÓGICAS?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras biológicas: heces.

Dichas muestras serán analizadas en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y se estudiará la detección de pequeñas cantidades de sangre en muestras de heces.

Una vez terminado el proyecto sus muestras o el material sobrante se destruirán.

9. ¿QUIÉN FINANCIA EL ESTUDIO?

Este proyecto de investigación no tiene financiación.

10. ¿SE ME INFORMARÁ DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

11. ¿PUEDO CAMBIAR DE OPINIÓN?

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

12. ¿QUÉ PASA SI ME SURGE ALGUNA DUDA DURANTE MI PARTICIPACIÓN?

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

ANEXO 2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Desarrollo de un algoritmo basado en dos resultados de hemoglobina fecal (f-Hb) con Sentifit® 270 para establecer prioridad a los pacientes dentro del programa de cribado poblacional antes de ser destinados a la prueba colonoscópica.

Yo,(nombre y apellidos del participante)
he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda).

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del
participante:

Fecha:

.....

.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

ANEXO 3. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM - PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

PRINCIPIOS GENERALES

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

RIESGOS, COSTOS Y BENEFICIOS

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

GRUPOS Y PERSONAS VULNERABLES

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

REQUISITOS CIENTÍFICOS Y PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando

sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

COMITÉS DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su

consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho

representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

USO DEL PLACEBO

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención. Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

ESTIPULACIONES POST ENSAYO

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

INSCRIPCIÓN Y PUBLICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

INTERVENCIONES NO PROBADAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.