



**Universidad  
Zaragoza**

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

Repetir la prueba inmunoquímica de hemoglobina fecal como estrategia para reducir el número de colonoscopias normales en el cribado del cáncer colorrectal

Repeating faecal immunochemical test for haemoglobin in a second time as a strategy to reduce normal colonoscopies in colorectal cancer screening

Autor

CRISTINA BORAO LAGUNA

Director

CARLOS SOSTRES HOMEDES

Co-Director

GONZALO HIJOS MALLADA

Facultad de Medicina  
Iniciación a la investigación en Medicina

Curso 2019-2020



# ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	8
3. Objetivos.....	14
4. Material y métodos.....	15
5. Resultados.....	18
6. Discusión.....	26
7. Conclusiones.....	28
8. Bibliografía.....	29
9. Anexos.....	31
a. Anexo 1: Documento de información para el paciente.....	31
b. Anexo 2: Documento de consentimiento informado.....	35

## 1. RESUMEN

Introducción: Un alto porcentaje de las colonoscopias que se realizan en el programa de cribado de cáncer colorrectal (CCR) en nuestro medio son normales, lo que supone un importante aumento en las listas de espera, así como un elevado consumo de recursos. El sangrado asociado a las lesiones cólicas es intermitente, así que la positividad de la prueba inmunoquímica de hemoglobina fecal (FIT) puede ser variable en diferentes muestras. Repetir el test puede ser una estrategia útil para reducir colonoscopias innecesarias.

Objetivos y Material y métodos: El objetivo principal es determinar si en aquellas personas con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml), un segundo FIT negativo está asociado a una baja probabilidad de CCR o de adenoma de alto riesgo. Se incluyeron los pacientes que tras un FIT positivo en el programa de cribado de CCR fueron derivados a colonoscopia. Estos se realizaron un segundo FIT en domicilio previo a la colonoscopia, usando el mismo punto de corte y el mismo test comercial que en el primero. El CCR y los adenomas de alto riesgo fueron considerados patología relevante. El adenoma de alto riesgo incluye el adenoma avanzado (definido como aquel con un tamaño mayor de 10 mm, componente vellosos displasia de alto grado) y la presencia de 3 o más adenomas tubulares. Finalmente, analizamos el valor predictivo positivo y negativo (VPP) y (VPN), sensibilidad (S), especificidad (E) y el área bajo la curva (AUC) del segundo FIT.

Resultados: Finalmente 289 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad fue 58.4 años (rango 54-62). De los 289, 172 (59.5%) fueron hombres. En 80 colonoscopias (27.7%) se detectó patología relevante (CCR o adenoma de alto riesgo). En 196 pacientes (67.8%) el segundo FIT fue negativo. En los 120 pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml), 94 (78,3%), el segundo FIT fue negativo.

		2ºFIT positivo	S	E	VPP	VPN
Todos los pacientes	n=289	n = 93	52.5%	75.6%	45.1%	80.6%
Pacientes con un 1º FIT positivo débil	n=120	n = 26	45.8%	84.3%	42.3%	86.1%

El AUC para CCR y adenoma de alto riesgo fue de 0.679, y en aquellos con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) fue de 0.697. Con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo FIT negativo, la probabilidad de hallar un CCR o un adenoma de alto riesgo ajustado por sexo y edad fue 69% menor que en el resto de posibles resultados, siendo estadísticamente significativo (OR 0.31, 95% CI 0,16 – 0,61).

Conclusiones: En nuestra muestra, aproximadamente el 80% de los pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) tienen un segundo FIT negativo. No realizar colonoscopia en personas con un segundo FIT negativo y un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) podría ser una estrategia útil para reducir el número de endoscopias normales en los programas de cribado de CCR.

*Palabras clave: CCR; cribado, FIT.*

*CCR: Cáncer colorrectal.*

## 1. ABSTRACT:

**Introduction:** A high percentage of colonoscopies performed in colorectal cancer (CRC) screening programmes are normal, which means an increase in waiting list, and resource consumption. Bleeding associated with colonic lesions is intermittent, therefore, the positivity of the quantitative faecal immunochemical test (FIT) can be variable in different samples. Repeating FIT could be a useful strategy to reduce unnecessary colonoscopies.

**Aims and methods:** The main aim is to explore whether, in those patients with a first FIT with a low positivity determination ( $\leq 300$  ng/ml), a negative second FIT is associated with a low probability of CRC or high-risk adenoma. Patients referred for a colonoscopy in the CRC screening program were included. Second FIT were performed by themselves prior to colonoscopy using the same cut-off as the first FIT. CRC and high risk adenoma were considered relevant pathology. High risk adenoma includes advanced adenoma (defined as an adenoma with size  $\geq 10$ mm, villous component or high-grade dysplasia) and presenting  $\geq 3$  adenomas. Finally, positive and negative predictive values (PPV and NPV), sensitivity (Se), specificity (Sp) and area under the ROC curve (AUROC) of the second FIT were analyzed.

**Results:** 289 patients were included. The median age was 58.4 (IQR 54-62) years. 172 (59.5%) were men. CRC or high risk adenoma were detected in 80 colonoscopies (27.7%); non-advanced adenomas were detected in 71 (24.6%), and the rest of the explorations were normal. In 196 patients (67.8%) the second FIT was negative. Considering the patients with a low positive first FIT ( $\leq 300$  ng/ml) (n=120), the second FIT was negative in 94 patients (78.3%).

		2nd FIT positive	Se	Sp	PPV	NPV
All patients	n=289	n = 93	52.5%	75.6%	45.1%	80.6%
Patients with a low positive 1 <sup>st</sup> FIT	n=120	n = 26	45.8%	84.3%	42.3%	86.1%

The AUROC for the diagnosis of CRC and high risk adenoma was 0.679, and in those with a first FIT ( $\leq 300$  ng/ml) was 0.697. With a first FIT  $\leq 50$   $\mu$ g/g and a negative second FIT, the probability of CRC or high-risk adenoma (adjusting for sex and age) was 69% lower than in the other possible results, being statistically significant (OR 0.31, 95% CI 0,16 – 0,61).

Conclusions: Nearly 80% of patients with a low positive first FIT ( $\leq 300$  ng/ml) had a negative second FIT in our CRC screening cohort. Not performing colonoscopies in patients with a second negative FIT and a low positive first FIT ( $\leq 300$  ng/ml) could be a useful strategy to reduce the number of normal colonoscopies in CRC screening programmes.

Key words: *CRC, screening, FIT.*  
*CRC: colorectal cancer.*

## 2. 2. INTRODUCCIÓN:

### 2.1 CÁNCER COLORRECTAL:

El cáncer colorrectal (CCR) es globalmente, la tercera neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la segunda en cuanto a términos de mortalidad (1). Diferenciando por sexos, es la tercera neoplasia por incidencia en varones y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama, suponiendo la cuarta causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres. La incidencia es mayor en los países occidentales, pero está aumentando en los países en vía de desarrollo en los últimos años de manera considerable (2).

La incidencia de esta neoplasia aumenta con la edad, sobre todo por encima de los 50 años. Otros factores de riesgo demostrados son por ejemplo el sexo masculino, la obesidad, la historia familiar de CCR (que aumenta el riesgo a mayor número de familiares directos y a una menor edad de aparición), el tabaco y el alcohol, el sedentarismo o algunos tipos de alimentación, como la carne roja o la comida procesada (3).

### 2.2 LESIONES PRENEOPLÁSICAS:

El CCR proviene de las lesiones preneoplásicas que asientan en el colon y recto. Hay dos tipos de lesiones preneoplásicas que pueden acabar desarrollando un CCR: los adenomas convencionales, y los pólipos serrados, cuya presentación clínica es diferente a los anteriores, así como su histología y localización a lo largo del colon. Sin embargo, merece la pena recalcar que la mayoría de estas lesiones no acaban progresando hacia un CCR (4).

Hay 2 vías principales, por tanto, la de los adenomas y la de los pólipos serrados.

ADENOMAS CONVENCIONALES	LESIONES SERRADAS
Según grado de displasia (bajo-alto grado)	Pólipos hiperplásicos (no son consideradas lesiones preneoplásicas)
Según componente vellosa (adenoma tubular, tubulovelloso, vellosa)	Pólipo serrado sésil (con displasia y/o sin displasia)
	Adenoma serrado

Tabla 1. Clasificación histológica de las lesiones preneoplásicas principales.

Los adenomas convencionales son los precursores del CCR en el 70% de los casos y por definición son displásicos. La secuencia adenoma-cáncer es de aproximadamente 10-15 años, siendo este período más recortado por ejemplo en síndromes predisponentes a CCR como el Síndrome de



Lynch o la poliposis adenomatosa familiar. Los adenomas convencionales se pueden clasificar según el grado de displasia (bajo grado o alto grado), y/o del componente vellosa que presentan en su histología: adenoma tubular, adenoma tubulovelloso si tiene un componente vellosa entre el 25 y el 75%, y vellosa si tiene más de un 75%. Se ha demostrado que la vellosidad tiene relación con un mayor tamaño, y a su vez mayor grado de invasividad (5).

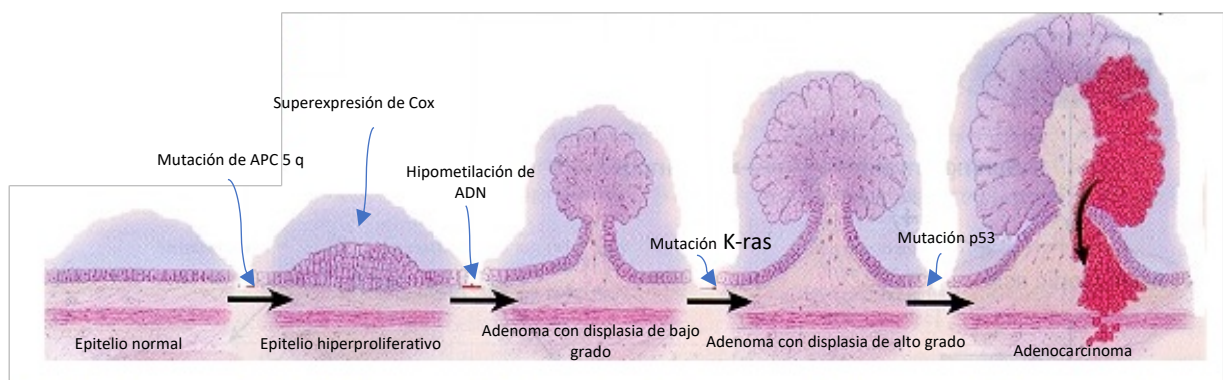
Además, según la forma que presentan, suelen tener una localización u otra. Los adenomas planos o deprimidos suelen localizarse en el colon proximal, mientras que los pediculados suelen hacerlo en regiones del colon distal.

El tamaño también es importante. Los adenomas que tienen menos de 5 mm raramente desarrollan un cáncer invasivo, mientras que los que se encuentran entre los 6 y los 9mm, lo harán en torno al 1%. Cuando superan el cm de tamaño es cuando su capacidad de convertirse en CCR se incrementa.

Con todas estas características anteriores podemos clasificar los adenomas en avanzados y no avanzados. Los adenomas avanzados son por definición los que tienen más de un cm, tienen elementos vellosos o presentan displasia de alto grado en la histología. En caso de los pólipos serrados se consideran avanzados si superan el cm de tamaño.

No se consideran adenomas avanzados, pero sí adenoma de alto riesgo a la presencia de 3 o más adenomas tubulares. Se ha visto que el riesgo de presentar CCR es más alto, como en el caso de los adenomas avanzados (6).

En los adenomas no avanzados, es decir, los que no cumplen los requisitos anteriores, la prevalencia de cáncer es muy baja, y la secuencia adenoma-cáncer muy larga.



*Figura 1. Secuencia adenoma- carcinoma (3).*



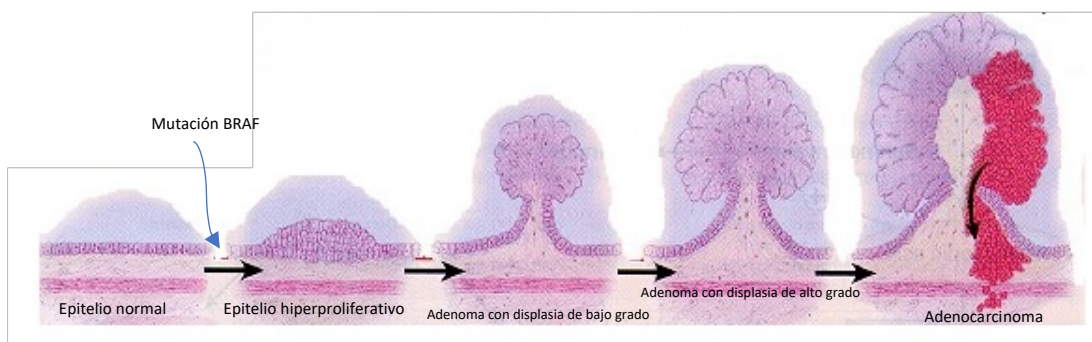
*Figura 2. Adenoma tubular en colonoscopia (imágenes 1 y 2). Adenocarcinoma de colon ascendente. "Wilcox CM, Muñoz-Navas M, Sung JJ; Atlas of Clinical Gastrointestinal Endoscopy; Elsevier 2008" .*

Los pólipos serrados se pueden clasificar en 3 categorías. La primera, los pólipos hiperplásicos, que no se consideran lesiones precancerosas por no tener capacidad para desarrollar un carcinoma. La segunda lesión es el pólipo serrado sésil, y la tercera el adenoma serrado. Estos dos últimos son los responsables del 30% de CCR que provienen de lesiones preneoplásicas.

El pólipo serrado sésil suelen ser una lesión plana o sésil, que se localiza principalmente en colon proximal, a diferencia de los adenomas. Por este motivo, suele ser más difícil de ver en la colonoscopia.

Los pólipos serrados sésiles son las lesiones serradas que más predisponen al CCR. A diferencia de los adenomas, no tienen vasos superficiales, motivo por el cual, el sangrado de estos puede ser más intermitente, hecho que puede influir en el screening. Sin embargo, no se ha demostrado que una vez que desarrollan un CCR la tendencia al sangrado sea menor que los CCR que proceden de adenomas.

El adenoma serrado es una lesión menos frecuente, que se localiza normalmente en colon izquierdo. Es displásico uniformemente, y el crecimiento puede simular a un adenoma vellosos, por lo que puede ser confundido durante la colonoscopia.



*Figura 3. Secuencia epitelio normal-adenocarcinoma en la vía de los pólipos serrados (3).*

Es importante que los programas de cribado se centren en los adenomas avanzados y los adenomas de alto riesgo, los no avanzados no son el objetivo, a parte de por su frecuencia (son muy prevalentes) por su larga secuencia en el desarrollo adenoma- cáncer (5).

### **2.3. CRIBADO DEL CCR:**

El objetivo del cribado del CCR es disminuir la incidencia de CCR y la mortalidad derivada de este. Para poder cumplir estos 2 pretextos, es necesario detectarlo en estadio precoz, así como extirpar las lesiones preneoplásicas para evitar que en su desarrollo puedan derivar en carcinomas avanzados.

Actualmente, el cribado de CCR estipulado en nuestro país abarca a las personas asintomáticas entre los 50 y los 69 años y se realiza con la prueba de detección de hemoglobina fecal en heces, llamado test FIT, seguido de colonoscopia si el resultado es positivo.

Cribado CCR: Asintomáticos 50-69 años



Colonoscopia



*Figura 4. Flujo del cribado de CCR en nuestro medio.*

El cribado del CCR ha reducido la incidencia y mortalidad por este tipo de cáncer entre un 16 a un 33% desde que se ha implementado (7). Anteriormente se usaba el test de sangre oculta en heces. Sin embargo, recientes estudios han demostrado una superioridad del FIT con respecto a la sangre oculta, con una mayor detección de CCR y adenoma avanzado, así como una mayor participación por la sencillez de la prueba (8). Por tanto, el FIT usado para este objetivo es una prueba muy sensible en la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas, siendo mayor para estos últimos (30% vs 80%) (9). Este test mide hemoglobina en heces usando anticuerpos mono o policlonales contra la globina de la hemoglobina. Únicamente es necesario la toma de una muestra sin restricciones dietéticas o farmacológicas los días previos, ya que solamente detecta hemoglobina de origen humano. Otra de las ventajas del FIT es que aporta resultados cuantitativos de hemoglobina fecal, y diferentes estudios han demostrado que una mayor concentración de hemoglobina fecal estaría relacionada con un mayor riesgo de hallar patología neoplásica en la colonoscopia (tanto CCR como adenomas avanzados), por lo que podría usarse

junto con otros factores como un predictor de riesgo (10). Sin embargo, hay lesiones no neoplásicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, o los pólipos inflamatorios que pueden dar valores cuantitativos de FIT elevados (11). Asimismo, el FIT no es un test perfecto. En un metaanálisis de 2019, la sensibilidad y la especificidad con un punto de corte de 20 µgr/gr era de 0.75 (95% CI 0.61-0.86) y 0.95 (0.92-0.96) para CCR y de 0.25 (0.20-0.31) y 0.95 (0.93-0.96) para adenoma avanzado. El valor predictivo negativo con este punto de corte era de 0.26 (95%CI 0.15-0.42) para CCR y de 0.79 (0.72 – 0.86) para adenoma avanzado (12).

Actualmente en la mayoría de países europeos se utiliza este test en sus programas de cribado. El punto de corte para considerarlo positivo es arbitrario, y puede ser modificado en función de nuestros intereses. En España el punto de corte utilizado es de 20 µgr/gr, que equivale a 117 ng/ml. Por encima de este valor se considera positivo.

#### **2.4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LOS PROGRAMAS DE CRIBADO**

Actualmente casi el 70% de las colonoscopias que se realizan en los programas de cribado son normales. Según diferentes estudios, se hallan adenomas avanzados entre el 9,8% y el 33,5%, y CCR entre el 2,6% y el 10,1%. Esto supone mayor lista de espera además de un consumo de recursos importante para el sistema sanitario (13). Así mismo, se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos para la persona que se somete a ella. Por todo esto, se ha intentado en numerosas ocasiones disminuir el número de colonoscopias normales que se realizan sin perder diagnósticos de CCR o adenomas avanzados.

Una de estas formas de hacerlo es estratificar a la población por riesgo según una serie de factores y priorizar a aquellas personas en las que este sea mayor. Es decir, predecir en qué subgrupos de pacientes se da una mayor prevalencia de lesiones preneoplásicas o neoplásicas beneficiándose así de una actuación más precoz. Por ejemplo, Rex DK et al proponen tener en cuenta una serie de factores demográficos como la edad, el sexo masculino, la obesidad, la diabetes o el tabaco (5). Estos factores junto con el resultado cuantitativo del FIT, podrían ser en conjunto un método útil para estratificar el riesgo de CCR.

Muchos estudios han promovido la idea de modificar el punto de corte en función de nuestros intereses. Si disminuimos el punto de corte del test, conseguimos una mayor sensibilidad, a cambio de perder especificidad. Si se disminuye mucho el punto de corte, el número de resultados positivos en el FIT será mayor, y por tanto, más personas deberán realizarse una

colonoscopia. Por ejemplo, en Holanda el cribado se inició con un punto de corte de 15  $\mu\text{gr/gr}$ , pero se tuvo que modificar hasta 47  $\mu\text{gr/gr}$  (300 ng/ml) por la alta demanda en la realización de colonoscopia (13). En cambio, si lo aumentamos, conseguimos una mayor especificidad, a cambio de perder sensibilidad, y no diagnosticar casos de adenomas avanzados o CCR. Por ejemplo, diferentes estudios afirman que con un punto de corte inferior a 20  $\mu\text{gr/gr}$  (117 ng/ml), la tasa de resultados positivos sería de 5,3 a 44,2%, mientras que cogiendo como punto de corte entre 20 y 50  $\mu\text{gr/gr}$  la tasa disminuiría hasta 1,5 a 7,5%. En países donde estos recursos no son limitados, no parece la mejor estrategia a seguir (9).

Últimamente se ha propuesto realizar un test combinado, que detecta la hemoglobina fecal al igual que el FIT, además de detectar ADN fecal. La ventaja es una alta sensibilidad para CCR, ya sea invasivo o no invasivo, pero una menor especificidad que el FIT para lesiones no avanzadas. A parte de esta última desventaja, el precio de este test es 25 veces mayor que el FIT, haciendo imposible implantarlo como método de screening actualmente (5).

Otros investigadores han abogado por la combinación de dos FIT con el mismo punto de corte, es decir, realizar un primer test y unos días más tarde el segundo (5). Esta estrategia se basa en dos principios. El primero es que muchas lesiones cólicas tienen un sangrado intermitente, y por tanto con un solo FIT habría muchas de estas que no detectaríamos. De esta forma aumentaríamos la sensibilidad de la prueba de cribado. El segundo es que muchas de las colonoscopias actuales que se hacen tras un cribado positivo son normales. Con dos test FIT positivos, la probabilidad de que se tratara de un adenoma avanzado, o un CCR (que son lesiones con mayor estabilidad en el sangrado) sería mucho más alta, y por tanto, podríamos dar prioridad a estos en la realización de la prueba endoscópica. Además, se ha demostrado que la participación no disminuye en los estudios que han realizado dos test respecto a los que utilizaban únicamente uno (14).

Van Roon et al presentaron datos que animaban a la realización de esta estrategia. Afirman que la tasa de verdaderos positivos con dos test positivos respecto a un solo test era mayor. Si al menos uno de los dos test era positivo, la sensibilidad se incrementaba, detectando más neoplasias avanzadas que realizando un solo test. Asimismo, en su estudio demostraron que con un punto de corte de 300 ng/ml (47  $\mu\text{gr/gr}$ ) en el 42% de personas con presencia de adenoma avanzado había discrepancias en los resultados de ambos test. En el caso del CCR, hasta en el 25% de los casos hubo discrepancias entre ambos (15).

### **3. OBJETIVOS:**

- Repetir la sangre oculta en heces es una estrategia útil para reducir el número de colonoscopias normales en el cribado poblacional de cáncer colorrectal.
- Explorar si en aquellos pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml), un segundo FIT negativo ( $< 117$  ng/ml) se asocia a una baja probabilidad de CCR o adenoma de alto riesgo en la colonoscopia.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS:**

#### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y unicéntrico, incluyendo los pacientes sometidos a cribado poblacional de CCR entre el 30 de septiembre de 2019 y el 14 de marzo de 2020 con el test FIT en heces mediante el analizador Sentifit 270.

El desarrollo del estudio no altera el diagnóstico, seguimiento y pruebas realizadas de los individuos, que serán todos realizados mediante la práctica clínica habitual.

Los datos de los pacientes se extrajeron de la Hª clínica electrónica, así como el resultado del test FIT del programa de cribado de la Comunidad Autónoma de Aragón.

La identificación de los pacientes se realizó a partir de una base de datos del screening poblacional de sangre oculta en heces de Aragón, recogiendo datos epidemiológicos y de filiación, analíticos, informes de pruebas endoscópicas e informes anatomopatológicos.

#### **4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO:**

- Criterios de inclusión:

- Individuos asintomáticos de entre 50 y 69 años que participan en el programa de cribado poblacional de CCR, con resultado del test Sentifit 270 positivo (> 117 ng/mL).
- Individuos que tras un primer FIT positivo, se han sometido a una colonoscopia de cribado.
- Firma del consentimiento informado.

- Criterios de exclusión:

- Individuos con realización de una colonoscopia en los últimos 3 años.
- Individuos con historia previa de CCR.
- Individuos con síntomas derivados de una posible neoplasia colorrectal.
- Historia previa de colectomía.
- Individuos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Individuos con antecedentes de adenoma.

### **4.3 VARIABLES A ESTUDIO:**

- Demográficas:
  - Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Edad: variable cuantitativa continua.
  - Toma de fármaco: variable cualitativa nominal no dicotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina (AAS), anticoagulantes, antiagregantes no AAS.
  
- Relacionadas con el test FIT:
  - Fecha en la que se realizan ambos test FIT.
  - Resultado cuantitativo en ng/mL del 1º test FIT y del 2º: variable cuantitativa continua. Se considera un FIT positivo si sus valores son más de 117ng/ml. Se considera un primer FIT positivo débil si sus valores son ( $\leq 300$  ng/ml) y positivo fuerte si superan los 300 ng/ml.
  
- Resultado de la colonoscopia:
  - Resultado de la colonoscopia: variable cualitativa nominal no dicotómica, pudiendo tomar los valores: colonoscopia normal, adenoma no avanzado, adenoma de alto riesgo, CCR, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipo hiperplásico, pólipo inflamatorio, angiodisplasias, hemorroides, diverticulosis. El CCR y los adenomas de alto riesgo fueron considerados patología relevante. El resto se catalogaron como patología no relevante.
  - Localización de las lesiones polipoideas o CCR: variable cualitativa no dicotómica, pudiendo tomar los valores: recto, sigma, colon descendente, colon transversal, colon ascendente, ciego.
  - Número de pólipos en la colonoscopia: variable cuantitativa continua.
  - Tamaño del pólipo de mayor tamaño: variable cuantitativa continua.
  
- Patología preneoplásica y neoplásica:
  - Informe de anatomía patológica.
  - TNM: variable cualitativa ordinal.



#### **4.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

Se incluyeron los pacientes asintomáticos entre 50 y 69 años que tras un primer FIT positivo, fueron derivados a colonoscopia dentro del programa de cribado poblacional de CCR de Aragón entre el 30 de septiembre de 2019 y el 14 de marzo de 2020. Estos realizaron un segundo FIT en domicilio el día previo a la colonoscopia, usando el mismo punto de corte que el primer FIT. Finalmente 289 personas fueron incluidas en el estudio. De todas ellas 93 tuvieron un segundo FIT positivo y 196 negativo. En cuanto al resultado de la colonoscopia, se consideraron adenomas no avanzados si cumplían los siguientes criterios: < 1 cm de tamaño, displasia de bajo grado y/o no presencia de componente vellosa. Se consideraron adenomas de alto riesgo si cumplían los siguientes criterios: > 1 cm, componente vellosa, hallazgo de 3 o más adenomas tubulares en la colonoscopia y/o displasia de alto grado. El CCR y el adenoma de alto riesgo se consideraron patología relevante, el resto de hallazgos fueron considerados patología no relevante.

#### **4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra y de las variables a estudio. Para las variables cualitativas los datos se presentaron como frecuencias relativas y absolutas. Las variables cuantitativas continuas se expresaron por medio de la media aritmética y la desviación estándar (DE) como medida de dispersión si seguían una distribución normal. De no ser así se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico, este último como medida de dispersión.

Posteriormente se llevó a cabo una regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables a estudio y el diagnóstico de patología neoplásica. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se expresó por medio de la Odds Ratio (OR).

Por último, se calculó la eficacia diagnóstica de cada uno de los modelos a través de la Curva ROC con el cálculo del área bajo la curva (AUC) y sus intervalos de confianza.

## 5. RESULTADOS:

### 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.

320 personas obtuvieron un test FIT positivo entre el 30 de septiembre y el 14 de marzo en el programa de cribado poblacional de CCR del HCU Lozano Blesa. Se han excluido 31 personas que no cumplían los requisitos, por lo que finalmente se han incluido 289 pacientes.

En la figura está representado el flujo de pacientes del estudio.

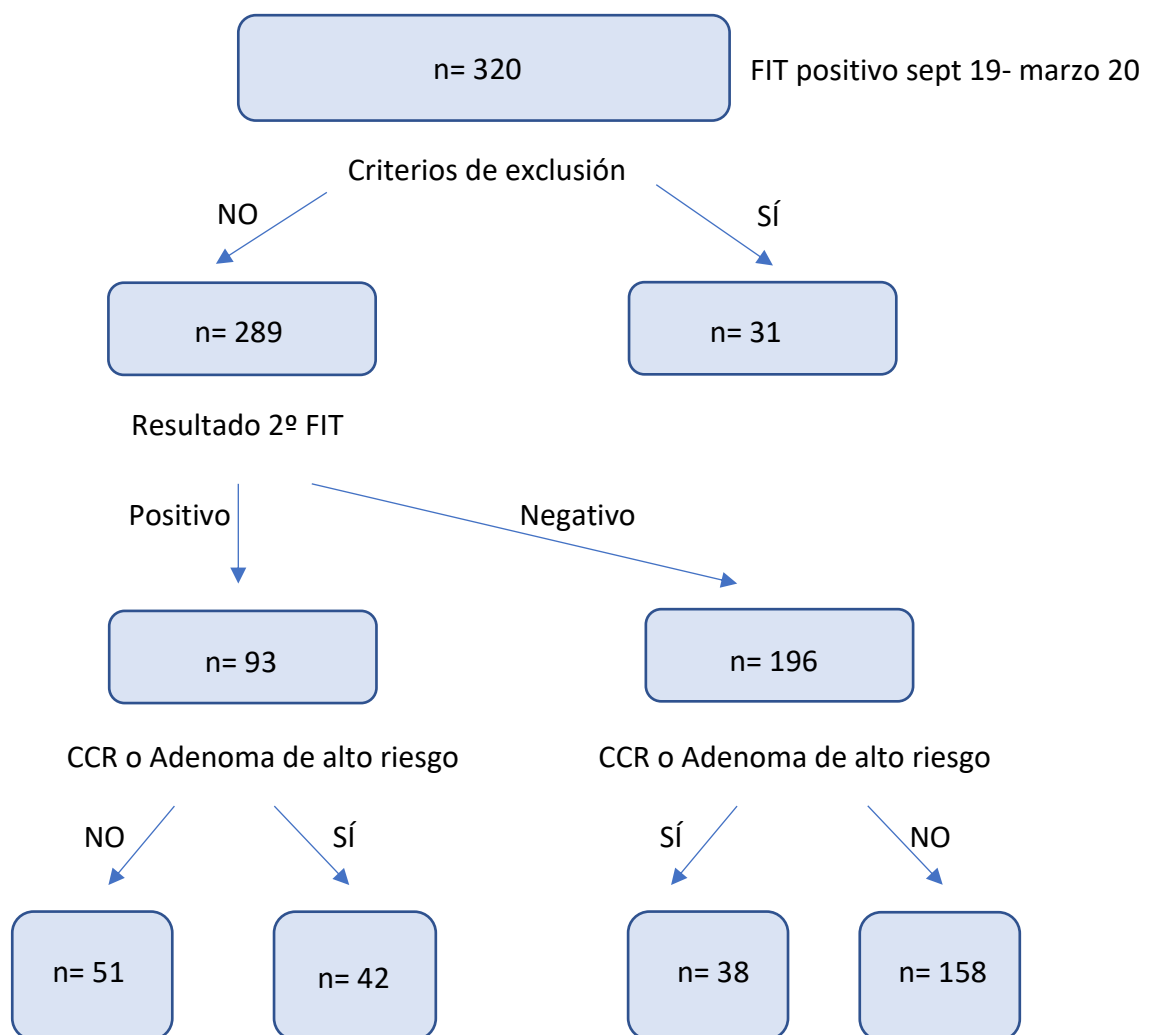


Figura 5: Esquema que representa el flujo de pacientes del estudio.

De los 289 pacientes incluidos en el estudio, 117 fueron mujeres (40,5%) y 172 hombres (59,5%).

La mediana de edad de la muestra fue 58 años (54-62).

Se recogió la toma de algunos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, destacando la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) en 36 pacientes (12,5%) y AINEs en 25 pacientes (8,7%).

<b>Sexo</b>	Mujer	117	40,5%
	Varón	172	59,5%
<b>Edad (años)</b>	Mediana (rango intercuartílico)	58 (54-62)	
<b>Toma de fármacos</b>	AINEs	25	8,7%
	AAS	36	12,5%
	Antiagregantes plaquetarios	5	1,7%
	Anticoagulantes	14	4,8%

*Tabla 2. Características basales de la muestra.*

## **5.2. RESULTADOS DE LAS COLONOSCOPIAS DE CRIBADO**

En cuanto a los resultados de la colonoscopia de cribado, destacar que 80 pacientes (27,7%) presentaron CCR o adenoma de alto riesgo en el seguimiento, presentando el resto, 209 (72,3%) otros hallazgos (colonoscopia normal, adenomas no avanzados, pólipos hiperplásicos, angiodisplasias, etc).

El diagnóstico más frecuente fue la colonoscopia sin ningún hallazgo (38,1%), seguido del adenoma de alto riesgo (25,6%) y del adenoma no avanzado (24,6%). Se diagnosticaron 6 casos (2,1%) de CCR en nuestra muestra.

Diagnóstico	Hallazgo endoscópico	Nº de individuos	Porcentaje de la muestra
<b>CCR y adenoma de alto riesgo</b>	CCR	6	2,1%
	Adenoma de alto riesgo	74	25,6%
	Total	80	27,7%
<b>Otros hallazgos</b>	Normal	110	38,1%
	Adenoma no avanzado	71	24,6%
	Pólipo hiperplásico	25	8,7%
	Patología inflamatoria	1	0,3%
	Angiodisplasia	2	0,7%
	Total	209	72,3%

*Tabla 3. Hallazgos en la colonoscopia.*

### **5.3. RESULTADOS DEL FIT.**

#### **- Primer FIT:**

Todos los primeros FIT de los pacientes incluidos en el estudio fueron positivos (>117 ng/ml) ya que formaron parte del cribado poblacional de CCR. Teniendo en cuenta el punto de corte elegido ( $\leq 300$  ng/ml como positividad débil y >300 ng/ml como positividad fuerte), 120 pacientes, un 41,5% de la muestra, presentó un FIT menor o igual de 300 ng/ml (positividad débil) y 169 pacientes, un 58,5%, presentó un FIT mayor de 300 ng/ml (positividad fuerte).

#### **- Segundo FIT:**

Con respecto al segundo FIT realizado previamente a la colonoscopia de cribado, se observó que 196 pacientes, es decir, un 67,8% de la muestra, habían negativizado el resultado del primer FIT.

**5.4. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TEST. ESTUDIO DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO Y CURVAS ROC DEL SEGUNDO FIT.**

- Con el total de pacientes: n=289

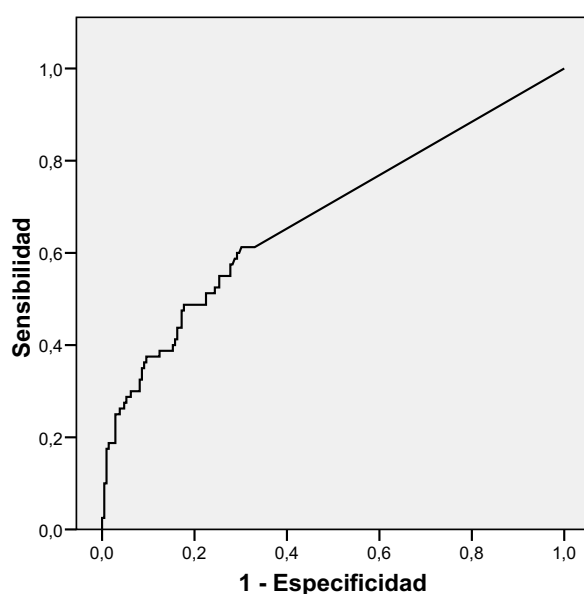
		CCR o Adenoma de alto riesgo		Total
		No	Sí	
2º FIT	Negativa	158	38	196
	Positiva	51	42	93
Total		209	80	289

*Tabla 4. Tabla de contingencia del total de la muestra.*

*S: 52,5%    E: 75,6%    VPP: 45,1%    VPN: 80,6%*

De las 196 personas que negativizaron el 2º FIT, 38 de ellos fueron falsos negativos. De estos, 2 personas fueron diagnosticadas de CCR, mientras que 36 de adenoma de alto riesgo.

**Curva COR**

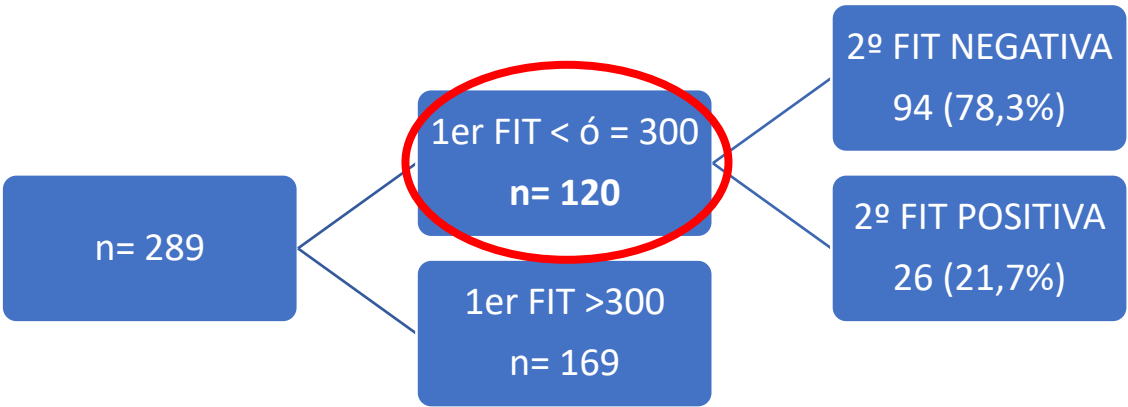


*Figura 6. Área bajo la curva (AUC) para el segundo FIT en el total de la muestra.*

La rentabilidad del 2º FIT fue de una sensibilidad de 52,5%; especificidad del 75,6%, un valor predictivo positivo del 45,1%, y un valor predictivo negativo del 80,6%.

El área bajo la curva ROC (AUROC) fue de 0,679 para el segundo FIT en el total de pacientes de nuestro estudio.

- Con los pacientes con primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml): n= 120



*Figura 7. Determinación positiva o negativa en el segundo FIT, en personas con un primer FIT positivo débil.*

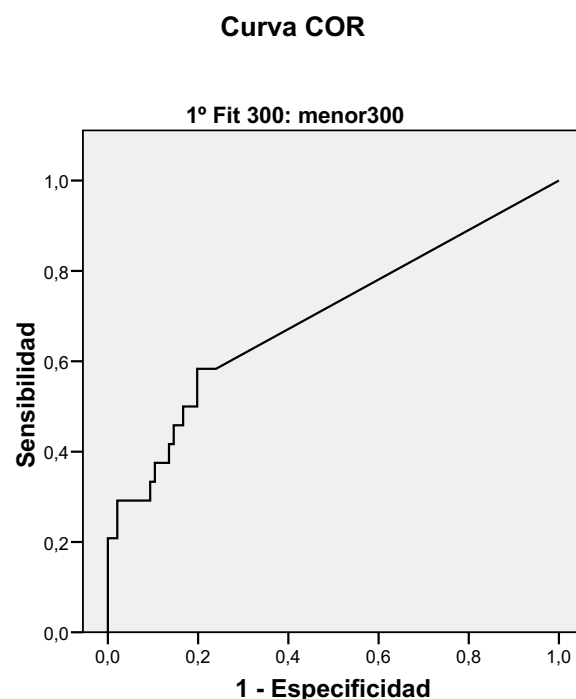
		CCR o adenoma de alto riesgo		Total
		No	Sí	
2º FIT en pacientes con 1ª FIT $\leq 300$	Negativo	81	13	94
	Positivo	15	11	26
Total		96	24	120

*Tabla 5. Tabla de contingencia de las personas con un primer FIT positivo débil.*

S: 45,8%    E: 84,3%    VPP: 42,3%    VPN: 86,1%

De los 120 pacientes con un primer FIT positivo débil, 94 negativizaron el 2º test. De los 13 falsos negativos, ninguno de estos fue diagnosticado de CCR mediante colonoscopia, correspondiendo todos ellos a adenomas de alto riesgo. Analizando detenidamente el diagnóstico de estos adenomas de alto riesgo, 6 correspondían a adenomas tubulares milimétricos en número igual o mayor a 3 adenomas. Los 7 restantes corresponden a adenomas mayores de 10 mm o con componente vellosos.

Si realizamos un 2º FIT en el caso de un primer test con positividad débil, el valor predictivo negativo es de 86,1% para adenoma de alto riesgo y de 100% para CCR.



*Figura 8. Área bajo la curva (AUC) para el segundo FIT en los pacientes con un primer test positivo débil.*

El área bajo la curva ROC (AUROC) fue de 0,697 para el segundo FIT en aquellos pacientes con un primer FIT con positividad débil ( $\leq 300$  ng/ml).

### 5.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE EL TEST DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Realizando dos FIT consecutivos, existen varias posibilidades de resultados, que se explican a continuación:

1. 1º FIT  $\leq 300$  y 2º FIT negativo
2. 1º FIT  $> 300$  Y 2º FIT positivo
3. 1º FIT  $> 300$  Y 2º FIT negativo
4. 1º FIT  $\leq 300$  Y 2º FIT positivo

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Grupo de riesgo menor	-1,164	,342	11,612	1	,001	,312	,160	,610
Sexo	-,567	,292	3,767	1	,052	,567	,320	1,006
Edad	,085	,027	9,870	1	,002	1,089	1,033	1,148
Constantes	-5,465	1,618	11,409	1	0,001	,004		

Tabla 6. Análisis multivariable en el grupo de menor riesgo (primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml)).

Al realizar el test de regresión logística, ajustando por sexo y edad, se determina que el riesgo de presentar CCR o adenoma de alto riesgo en los pacientes que tienen un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo negativo, es un 69% menor que en el resto de categorías, de forma estadísticamente significativa (OR 0,31 – IC95% 0,16 – 0,61).

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Grupo de riesgo mayor	1,157	,305	14,411	1	,000	,3182	1,750	5,783
Sexo	-,654	,296	4,894	1	,027	,520	,291	,928
Edad	,086	,027	9,947	1	,002	1,090	1,033	1,150
Constantes	-6,109	1,638	13,914	1	0,000	,002		

Tabla 7. Análisis multivariable en el grupo de mayor riesgo (primer FIT positivo fuerte  $> 300$  ng/ml).



El riesgo de encontrar patología en las personas que tienen un primer FIT positivo fuerte ( $> 300$  ng/ml) y un segundo FIT positivo es 3 veces mayor respecto al resto de categorías posibles, de forma estadísticamente significativa (OR 3,18 – IC95% 1,75 – 5,78).

En el siguiente gráfico se exponen los resultados de la colonoscopia en cada una de las cuatro posibilidades según los resultados de los FIT.

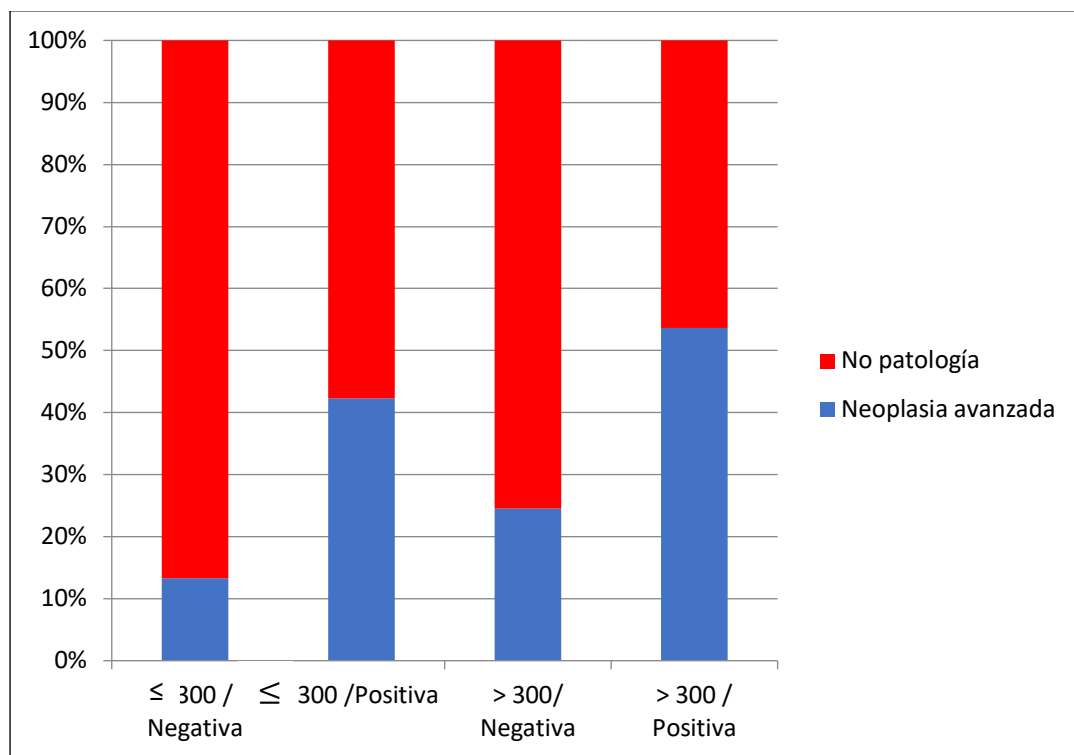


Figura 9. Porcentaje de hallazgos endoscópicos según resultados de primer y segundo FIT.

## 6. DISCUSIÓN:

Muchas de las colonoscopias que se hacen actualmente en los programas de cribado de CCR son normales, hecho que supone un consumo importante de recursos, tanto materiales como económicos. Asimismo, supone un incremento en las listas de espera. Al tratarse de una prueba invasiva, no es adecuada como cribado, y aunque los riesgos de realizarla son pequeños, existen.

Es por todo lo anterior que se han diseñado diferentes estrategias y estudios para mejorar las técnicas en el screening poblacional del CCR, con el objetivo de ganar sensibilidad sin perder especificidad, y así evitar el elevado número de colonoscopias normales. En nuestro estudio, el 72,3% de las colonoscopias realizadas tras un primer FIT positivo fueron normales, semejante a lo descritos en otros estudios (13). Únicamente en el 27,7% de ellas se halló patología relevante (CCR o adenomas de alto riesgo).

Una de estas estrategias para mejorar los programas de cribado es la de realizar dos FIT con el mismo punto de corte en lugar de uno solo. Con esta estrategia, un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) se asociaría a baja probabilidad de hallar en la colonoscopia un CCR o un adenoma de alto riesgo. De los 289 pacientes incluidos en nuestra muestra, el 41,5 % de la muestra presentó una positividad débil en el primer FIT y un 58,5% una positividad fuerte.

De las 94 personas con un primer FIT positivo débil, un 78,3% negativizó el segundo. De estos únicamente se encontraron 13 falsos negativos, entre los que no había ningún CCR, y la mayoría correspondían a adenomas tubulares milimétricos en número mayor o igual a 3. Estos datos confirman la hipótesis que con un primer FIT positivo débil, el riesgo de hallar patología neoplásica o un adenoma de alto riesgo en la colonoscopia es bajo. Entre los pacientes con positividad débil en el primer FIT en nuestra muestra, obtener un resultado negativo en el segundo, tiene un valor predictivo negativo de 100% para CCR y de 86,1% para adenoma de alto riesgo. Asimismo, el riesgo de encontrar patología en los pacientes que tienen un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo FIT negativo es un 69% menor que en el resto de posibilidades en los resultados del primer y segundo FIT.

En nuestra cohorte, utilizando esta estrategia, hubiéramos evitado un 32% de colonoscopias normales, con el valor añadido de no perder ningún diagnóstico de CCR.

Van Roon et al afirmaron que con un punto de corte mayor de 300 ng/ml, encontraban discrepancia en el 42% de los adenomas, y en el 25% de los CCR. En nuestro caso, aunque con

un punto de corte de 117 ng/ml, en el 33% de los CCR el 2º FIT fue negativo, mientras que en el 48% de los adenomas de alto riesgo. Con estos datos se demuestra que los adenomas presentan un sangrado más errático e intermitente que los carcinomas (15).

Como beneficio añadido, múltiples investigadores han propuesto esta estrategia como método para aumentar la sensibilidad de la prueba debido al sangrado intermitente de muchas de las lesiones. Sin embargo, esta estrategia no sería adecuada, ya que la sensibilidad para el total de la muestra sería de un 52,5%, siendo para los pacientes con positividad débil, de 45,8% únicamente.

En resumen, aunque se ha demostrado la utilidad y beneficio de los programas de cribado actuales, queda todavía mucho por hacer para mejorarlos. Se necesitan más estudios en este campo que comparen las diferentes estrategias, y permitan mejorar los programas de cribado, evitando el mayor número de pruebas innecesarias, diagnosticando la mayoría de los CCR o adenomas de alto riesgo.

## 7.CONCLUSIONES:

- En nuestra muestra, aproximadamente el 80% de los pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) tienen un segundo FIT negativo.
- Un segundo FIT negativo en los pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) tiene un VPN de 100% para CCR, y de 86,1% para adenoma de alto riesgo.
- El riesgo de encontrar patología en los pacientes que tienen un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo FIT negativo es un 69% menor que en el resto de posibles resultados en el primer y segundo FIT.
- Un segundo FIT negativo en personas con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) es una estrategia útil para reducir el número de endoscopias normales en los programas de cribado de CCR.
- En nuestra cohorte, 32% de colonoscopias con patología no relevante se podrían haber evitado.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Aancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6):394-424.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66(4):683-91.
3. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet* 2019; 394(10207):1467-80.
4. Goede SL, Roon AHC Van, Reijerink JCIY, Vuuren AJ Van, Lansdorp-vogelaar I, Habbema JDF, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut* 2013; 727–34.
5. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC et al. American College of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening. *American Journal Gastroenterology* 2009; 104: 739-750.
6. Gupta S, Lieberman D, anderson JC, Burke CA, Dominitz JA et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: A consensus update by the US multi-society Task force on Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology* 2020; 115:415–434.
7. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2014; 1–7.
8. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014; 160: 171-181.
9. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017; 1217–37.

10. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Fecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *Frontiers in Medicine* 2019; 6(May):1–10.
11. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Grau J, Buron A, et al. Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia According to Fecal Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program. *Gastroenterology* 2014; 628–36.
12. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2019; 170(5):319-29.
13. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(20):3632-42.
14. Kapidzic A, Roon AHC Van, Leerdam ME Van, Vuuren AJ Van, Ballegooijen M Van, Lansdorp-vogelaar I, et al. Attendance and diagnostic yield of repeated two-sample faecal immunochemical test screening for colorectal cancer. *Gut* 2015; 1–6.
15. Van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, t Mannetje H, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9(4):333-9.
16. Roon AHC Van, Goede SL, Ballegooijen M Van, Vuuren AJ Van, Looman CWN, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. 2013; 409–15.

## 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.

**Promotor:** No aplica (Proyecto de Investigación)

**Investigador Principal:** Dr. Carlos Sostres Homedes

**Tfno.:** 639544501

**Centro:** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

**Email:** carlossostres@gmail.com

### 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 establecido en 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.

#### **¿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.

#### **¿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: