

TRABAJO FIN DE GRADO

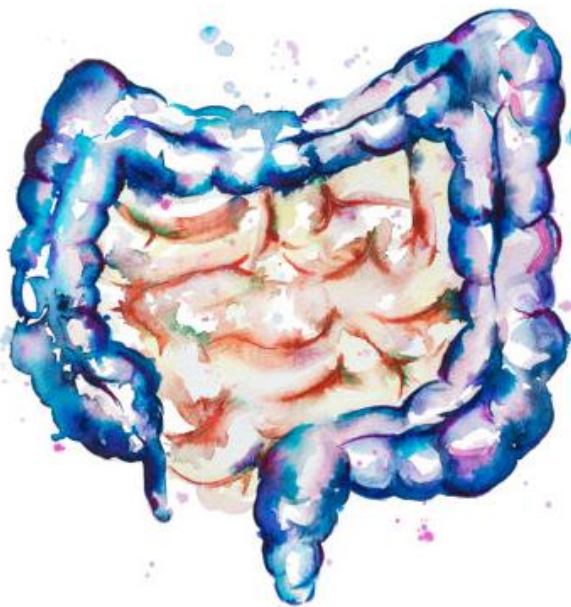
Grado de Medicina 2011- 2017



Universidad
Zaragoza

**EVALUACIÓN DEL RIESGO
DE NEOPLASIA COLÓNICA
ASOCIADA A TEST
POSITIVO DE SANGRE
OCULTA EN PACIENTES
SINTOMÁTICOS.**

*Risk evaluation of colonic neoplasia
associated to positive Faecal Occult Blood
Test in symptomatic patients.*



Autor

Blanca Colás Lahuerta

Tutor

Dr. Ángel Lanas Arbeloa

Personas que han colaborado:

Patricia Carreras

Mercedes Navarro Bello

Índice

1. Resumen/ Abstract.....	3
2. Introducción.....	5
- Epidemiología y generalidades.....	5
- El cribado, en España y Aragón.....	7
- Test de Sangre Oculta en Heces: FIT.....	8
- FIT en individuos de alto riesgo y pacientes sintomáticos.....	9
- Justificación del Estudio.....	11
3. Hipótesis.....	12
4. Objetivos.....	12
5. Material y métodos.....	13
5.1 Diseño y tipo de estudio.....	13
5.2 Población a estudio.....	13
5.3 Dinámica y desarrollo del estudio.....	14
5.4 Variables a estudio.....	15
5.5 Análisis estadístico.....	16
5.6 Consideraciones éticas.....	17
6. Resultados.....	19
6.1 Características iniciales de la población a estudio.	19
6.2 Análisis bivariantes: Asociación entre niveles de Hb y resultado de colonoscopia (FIT cribado + FIT diagnóstica).	21
6.3 Asociación entre cuartiles de Hb y resultado de colonoscopia.....	23
6.4 Asociación de sexo y edad con resultado de colonoscopia.....	24
6.5 Análisis multivariante.....	26
6.6 Valor predictivo positivo del test de SOH.....	27
6.7 Motivo de solicitud de la colonoscopia (FIT diagnóstica).....	29
6.8 Parámetros bioquímicos del hemograma en pacientes con colonoscopia y FIT positivo diagnóstica.....	31
7. Discusión.....	32
8. Conclusiones.....	36
9. Bibliografía.	37

Abreviaturas

</>/≤/≥	Menor que / mayor que / menor o igual que / mayor o igual que
CCR	Cáncer colorrectal
FIT	Test inmunológico de sangre oculta en heces
gFOB	Test de guayaco de sangre oculta en heces
Hb	Hemoglobina
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
ng/mL	Nanogramos por mililitro
OR	Odds Ratio
VPP	Valor predictivo positivo
SOH	Sangre Oculta en Heces

1. Resumen/ Abstract

Introducción y objetivos: Existe evidencia de que concentraciones crecientes de hemoglobina en FIT se asocian a mayor probabilidad de detectar neoplasias en colonoscopia. El objetivo es establecer el VPP de diferentes síntomas y signos, asociados al valor de FIT, sexo y edad, para la probabilidad de encontrar lesiones malignas en la población no incluida en el programa de cribado. Con esto se pretende estratificar el riesgo y priorizar las técnicas diagnósticas ante la sospecha de cáncer colorrectal (CCR), obteniendo mayor sensibilidad, y menor proporción de falsos positivos.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes sometidos a colonoscopia tras resultado positivo de FIT solicitado por síntomas o signos sugerentes de CCR, fuera del programa de cribado. Las pruebas fueron realizadas entre 2014 y 2016.

Resultados: La cantidad de hemoglobina en FIT fue superior cuando la lesión neoplásica en colonoscopia era de mayor gravedad: la mediana de Hb fue de 4103 ng/mL RIQ (581-12272 ng/mL) en presencia de lesiones neoplásicas avanzadas (cáncer, adenoma de alto riesgo) frente al valor de 421 ng/mL RIQ (205-1739) en ausencia de estas. En el estudio multivariante se comprobó, en población masculina, que el riesgo de neoplasia avanzada crecía conforme lo hacía la concentración de Hb en heces: niveles de Hb de 514-3321 ng/mL conllevan un riesgo (OR) de 2,6; IC 95% (1,55– 4,63) mientras que cuando Hb >3322 ng/mL la OR se eleva hasta 9.21; IC 95% (5.54-15.3). Se identifican edad, sexo masculino y cantidad de Hb en FIT como factores independientes de riesgo de neoplasia avanzada. El VPP de los síntomas asociados a FIT positivo para lesión neoplásica es bajo y similar entre ellos. El mayor VPP para adenomas de riesgo medio, alto o cáncer lo tiene la rectorragia (39.2%) y el menor es el del dolor abdominal (26.0%).

Conclusiones: La concentración de hemoglobina detectada en FIT, el sexo, la edad y el motivo de petición de la prueba deben ser utilizados como predictores de riesgo para cáncer colorrectal, priorizando la colonoscopia a aquellos pacientes que tengan una probabilidad mayor de padecerlo.

Palabras clave: cáncer colorrectal, síntoma, sangre oculta en heces, colonoscopia

Risk evaluation of colonic neoplasia associated to positive Faecal Occult Blood Test in symptomatic patients.

Background and aims: Several studies suggest that higher levels of haemoglobin detected in FIT are associated with higher risk of detecting advanced neoplastic lesions. The objective of this study is to establish the Positive Predictive Value of different symptoms and signs, along with positive FIT, sex and age to detect neoplastic lesions in a non-screening symptomatic population. The ultimate goal is to stratify the risk and prioritize the use of different diagnostic tests in order to achieve higher sensitivity, and less false positives.

Methods: A retrospective study involving a cohort of symptomatic patients who, after a positive FIT requested by symptoms or signs suggestive of CRC underwent a colonoscopy to exclude neoplastic lesions. All tests were performed between 2014 and 2016.

Results: Levels of haemoglobin detected in FIT were higher with more advanced neoplastic lesions found during colonoscopy. Median haemoglobin levels were significantly higher in participants with advanced colorectal neoplasia compared with patients with non-advanced neoplasia: 4103 ng/mL, (interquartile range 581 – 12272 ng/mL) versus 421 ng/mL, (interquartile range 205 – 1739 ng/mL). Combining these factors, men with haemoglobin levels between 514 and 3321 ng/mL had a risk for advanced neoplasia (OR) of 2,6; 95% confidence interval (1.55 – 4.63), while when haemoglobin was > 3322 ng/ml the OR was 9.21; [95% confidence interval (5.54-15.3)]. The study identified age, sex and haemoglobin levels in FIT as independent risk factors for advanced neoplasia. Symptoms' PPV, along with positive FIT is low and similar between them. Highest PPV were found for rectal bleeding (39.2%) while the lowest was for abdominal pain (26.0%).

Conclusions: FIT haemoglobin level, gender, age, and symptoms must be used as risk predictors for colorectal cancer. These variables should be used to prioritize colonoscopy in patients with suspected colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, symptoms, faecal occult blood, screening, haemoglobin, colonoscopy.

2.Introducción

Epidemiología y generalidades

Los tumores son una de las principales causas de mortalidad en España, habiendo provocado 111.381 fallecimientos en el año 2015, con un incremento del 1% desde el año anterior; y situándose tan solo por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (124.197 muertes registradas en 2015)¹. En algunas comunidades autónomas, como Aragón, Madrid, Navarra, País Vasco o Cantabria, así como en la población de género masculino (desde el año 2000), las neoplasias ya ocupan el primer puesto en razón de defunciones. También son las principales causantes de años potenciales de vida perdidos en los países desarrollados².

En total, se han diagnosticado 247.771 nuevos casos de cáncer en España durante 2015, un 60% en varones. De estos, el de mayor incidencia fue el cáncer de colon y recto (CCR), con 41.441 casos contabilizando hombres y mujeres,³ seguido del de próstata, pulmón, mama y vejiga. Por género, en hombres el cáncer más común fue el de próstata (33.370 casos, un 22.4%) quedando en segundo lugar el CCR (24.764 casos, 16.9%). En mujeres, el cáncer más frecuente es el de mama (27.747, un 28%) siendo, otra vez, el segundo el CCR (16.677, un 16.9%)⁴⁵.

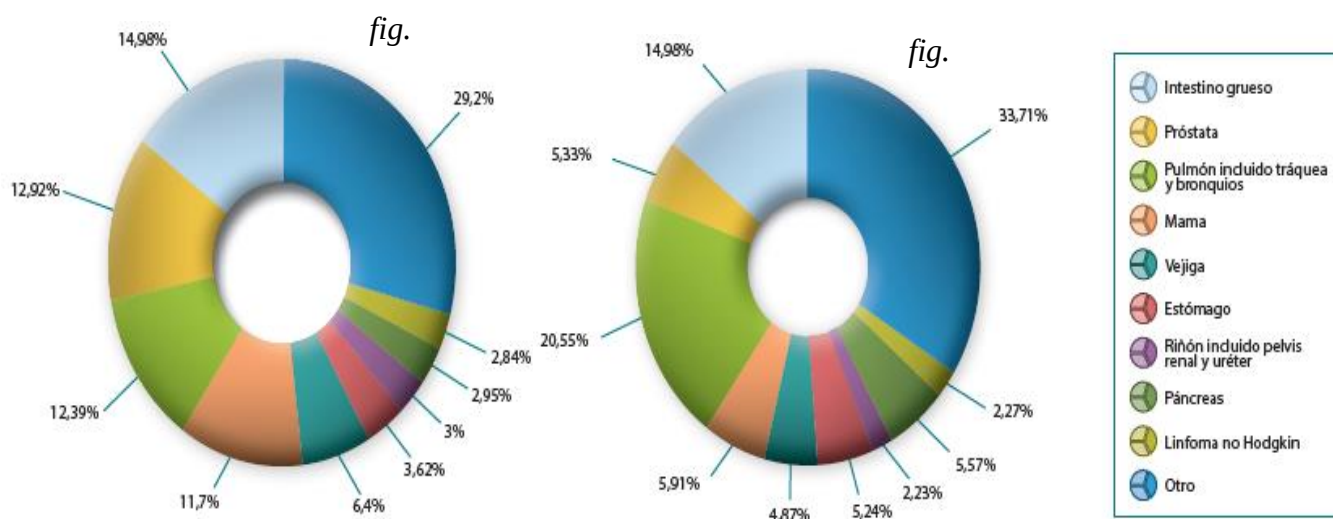


Imagen 1: Incidencia (fig. 1.1) y estimación de mortalidad (fig. 1.2) de tumores en España 2012 (porcentajes). Obtenido de "Las cifras del cáncer en España, 2016" de SEOM.

La tasa relativa de supervivencia a 5 años en pacientes diagnosticados de CCR es del 57% en un estudio realizado en 29 países europeos en los intervalos 1999-2001 y 2005-2007, con una mejoría absoluta del 4-6% entre ambos periodos ⁶. Otro estudio, entre 1989 y 2011, revela un aumento de la mortalidad por CCR del 6% en varones y un descenso del 14.7% en la población femenina. Destaca una disminución de más del 25% de muertes por esta causa en países del centro-oeste de Europa y en las Islas Británicas, siempre con mejores resultados en mujeres, y en hombres menores de 65 años.

Sin embargo, en la mayoría de países de Europa del Este las tasas de mortalidad por CCR se vieron incluso aumentadas, sobre todo en varones. Estas diferencias se pueden explicar al encontrar en las poblaciones con menor mortalidad una mayor conciencia de la enfermedad, una disminución de factores de riesgo, fácil acceso a los servicios de cribado endoscópico y servicios especializados, y mejorías en los protocolos de manejo y tratamiento⁷.

Con respecto a España, entre 1991 y 2011 el riesgo de mortalidad ajustada por edad se vio incrementado en un 37% en hombres y un 6% en mujeres,⁸ aunque comenzó a disminuir a partir de 1997. La incidencia, por el contrario, ha ido en aumento. Hace unos 40 años España tenía una tasa mucho menor de incidencia y mortalidad por CCR que el resto de países europeos, pero la tendencia parece haberse invertido. Puede estar en parte justificado por un creciente abandono de la dieta mediterránea, mayor esperanza de vida y otros factores modificables.

⁷ La divergencia entre disminución de la mortalidad y aumento de la incidencia podría explicarse por la accesibilidad a endoscopias con diagnóstico precoz, lo que permite una creciente detección de casos y sobretodo una mayor tasa de curación⁹. En nuestro país la supervivencia en CCR a 5 años es del 64%, por encima de la media europea ⁸.

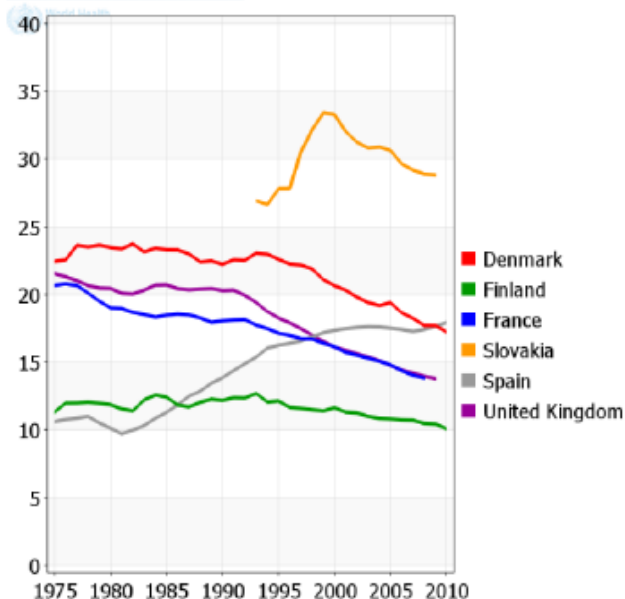


Imagen 2: Evolución de la mortalidad por cáncer colorrectal en hombres en seis países europeos 1975-2010. Tasas estandarizadas por 100000 hombres. GLOBOCAN 2012(IARC) Cancer Surveillance (27/1/2015). Obtenido de la Encuesta Nacional de Salud España 2011/2012.

El cribado, en España y Aragón

El CCR supone un importante problema de salud con gran impacto sobre la sociedad por su alta incidencia y morbimortalidad. Su historia natural es conocida y se dispone de técnicas de cribado que proporcionan un diagnóstico precoz, lo que permite un tratamiento más efectivo. Por todo esto podemos concluir que el CCR es una patología susceptible de beneficiarse de un cribado poblacional, con el objetivo de reducir su mortalidad e incidencia mediante detección temprana (con grado de recomendación A). Este sistema de cribado, además, tiene un coste económico inferior al de los de cáncer de mama o cérvix en cuanto a años de vida ganados ajustados a calidad de vida^{10 11}.

Según la Ley 33/2011, General de Salud Pública, los servicios de cribado se ofrecen a todos los ciudadanos, aunque no presenten síntomas ni hayan demandado asistencia médica. No obstante, se ha de definir a qué población estará dirigido y para ello, se debe establecer la probabilidad individual de padecer CCR. Los factores de riesgo más determinantes son los antecedentes personales y familiares, y en ausencia de estos, la edad¹¹.

En Julio de 2013 se aprobó en España la inclusión del cribado de CCR mediante prueba de sangre oculta en heces bienal en la población de 50 a 69 años, en la cartera básica común del Sistema Nacional de Salud,¹² previendo para 2015 una cobertura del 50%. Si el test resulta positivo (actualmente la tasa de positivos está en torno al 6% y alrededor del 10% en mayores de 60 años) se sigue de una colonoscopia diagnóstica y terapéutica¹⁴. Los individuos menores de 50 años sin antecedentes se consideran de riesgo bajo.

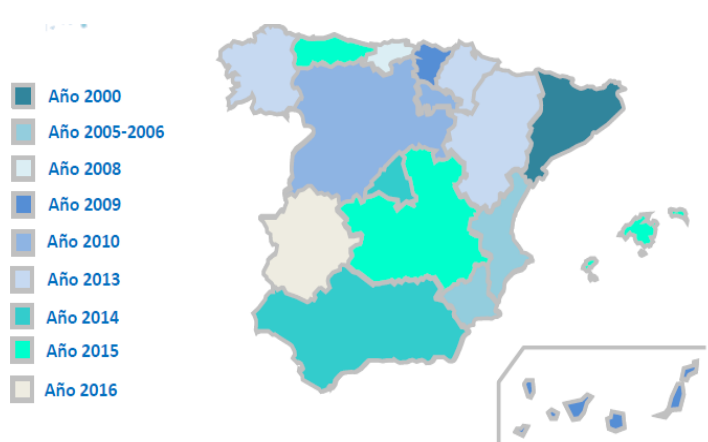


Imagen 3: Evolución de la implantación del Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal en España. Obtenido de "Situación actual del cribado en España; XIX Reunión anual de la Red de Programas de Cribado de Cáncer.

En 2012 se había alcanzado el 17% de participación, con marcadas diferencias entre distintas comunidades autónomas: ya entre los años 2000 y 2006 Cataluña, Valencia y Murcia habían establecido los primeros programas de cribado⁸. Según los datos disponibles, al finalizar el año 2015 solo se había llegado a cubrir un 31% de la población diana¹³.

En Aragón se inició el programa de cribado de CCR en el año 2013. En una primera fase se incluyen tan solo aquellos pacientes de entre 60 y 69 años (mayor riesgo), pero en todo el territorio de la comunidad, priorizando el principio de equidad. A finales de 2015 se había registrado una participación del 65%, habiendo sido invitada un 89% de la población diana¹².

Test de Sangre Oculta en Heces: FIT

Es sabido que la mejor forma de aumentar la supervivencia en el CCR es con un diagnóstico precoz y tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad. Estudios sugieren que la resección profiláctica de pólipos esporádicos y su posterior seguimiento colonoscópico reducen la incidencia de CCR hasta en un 75%. Por ello se han desarrollado diferentes líneas de investigación en torno a nuevos biomarcadores, pero la detección de sangre oculta en heces se sigue imponiendo como la herramienta de cribado más efectiva. Se fundamenta en la emisión de sangre por parte de neoplasias y algunos adenomas, debido a su posible ulceración y friabilidad¹¹.

Hasta hace unos años se llevaba a cabo mediante el test de la oxidación del guacayo (gFOBT), pero la reciente introducción del análisis cuantitativo de hemoglobina (Hb) humana mediante estudio inmunológico de heces (FIT) ha demostrado grandes ventajas. Ambos se basan en el uso de anticuerpos contra la globina de la Hb humana. Sin embargo, el FIT destaca por detectar concentraciones mucho más bajas de globina que el gFOBT y por tanto tiene más sensibilidad para las lesiones pequeñas o para aquellas que tan solo sangran de forma intermitente, aunque esto también supone una mayor tasa de falsos positivos. Entre los otros avances del FIT podemos encontrar que para la nueva técnica solo se precisa de una muestra fecal, respecto a las 3 necesarias para el gFOBT, y su práctica resulta más sencilla. Por otra parte, el FIT no se ve tan afectado por la dieta del paciente¹⁵.

En contra de cualquiera de las dos técnicas de detección de sangre oculta en heces juega su baja especificidad para la patología neoplásica (siendo siempre superior en FIT que en gFOBT). Esto se refiere al hecho de que patología no neoplásica como pólipos hiperplásicos o enfermedades inflamatorias intestinales pueden presentar un perfil similar de sangrado dificultando la discriminación¹⁶. Estos falsos positivos suponen una alta demanda de colonoscopias, una técnica que

pese a su baja morbilidad no siempre resulta inofensiva. Es la prueba más sensible y específica para detección de CCR y pólipos, pero es invasiva.

Otros trabajos constatan que el FIT sí tiene mayor especificidad para detectar sangrados en el tubo digestivo bajo que en el alto¹⁷. En esta misma línea, una investigación (Wijkerslooth et al ¹⁸) comparó la detección de adenomas de alto riesgo y CCR en individuos que se sometieron a FIT y a colonoscopia. El FIT identificó 7 de los 8 CCR y 38 de los 111 adenomas de alto riesgo, y dentro de los pacientes con FIT negativa solo uno fue diagnosticado en la colonoscopia de CCR (0.1%) y 74 de adenoma de alto riesgo (6.5%).

Este y otros estudios, sugieren, por tanto, que el nivel de concentración de Hb en heces determinado por FIT se correlaciona con el riesgo de encontrar enfermedad neoplásica en la colonoscopia. Un resultado positivo en FIT se traduce en una alta probabilidad (43.4%) de lesiones neoplásicas, y de la misma manera, la cantidad de Hb detectada en FIT es mayor cuanto más avanzada se encuentra la lesión^{15 19 20}.

Hallazgo colonoscopia	n (%)	Mujeres	Mediana de Hb (Q ₃ – Q ₁)
Cáncer	66 (4,4)	24,2%	3604 (578 – 9451)
Adenoma de alto riesgo	191 (12,6)	26,7%	1249 (515 – 5429)
Adenoma de riesgo medio	408 (26,9)	26,0%	499 (230 – 1245)
Adenoma de bajo riesgo	273 (18,0)	38,5%	264 (167 – 582)
Normal	577 (38,1)	53%	275 (169 – 572)

Imagen 4: Resultados de FIT en un grupo de pacientes en el Programa de Cribado de CCR en relación con las lesiones encontradas en la colonoscopia consiguiente. Tomado de “Faecal Haemoglobin concentration, a good predictor of risk of advanced colorectal neoplasia in symptomatic and asymptomatic patients”

FIT en individuos de alto riesgo y pacientes sintomáticos

Del cribado poblacional de CCR se excluyen expresamente aquellas personas con un historial previo de cáncer de colon o con antecedentes familiares, ya que se consideran de alto riesgo y deben estar sometidas a un seguimiento especial¹⁴. Se ha visto que existe agregación familiar en este tipo de cáncer, siendo un importante factor predisponente hasta en el 25% de estas neoplasias²¹ además de las formas hereditarias con patrón autosómico dominante como la Poliposis Adenomatosa Familiar o el Síndrome de Lynch (suponen en conjunto poco menos el 3% del total de CCR)¹¹.

En tales casos se debe someter a los familiares a programas de vigilancia específicos. De esta forma, identificando al sujeto índice, y realizando a sus familiares más cercanos pruebas de detección de sangre en heces, se pueden tomar medidas preventivas. De ser positiva en alguno de estos pacientes la FIT y, posteriormente, la colonoscopia, se partiría en muchas ocasiones de un tumor en un estadio más precoz, o incluso de adenomas todavía no cancerosos, pero con potencial premaligno, permitiendo un tratamiento menos agresivo y más eficaz, con mayor supervivencia²².

Algo similar ocurre en la población que acude a los servicios sanitarios por presentar signos o síntomas susceptibles de ser causados por una neoplasia de colon. Si bien muchos de estos cánceres tienen su primera manifestación como una obstrucción o incluso una perforación intestinal, tantos otros se presentan con rectorragias de mayor o menor cuantía²³. Cuando la pérdida hemática es mínima o muy larvada en el tiempo, el paciente no consulta por ello sino por otros aspectos como puede ser la astenia, pérdida de peso, anemia o ferropenia reflejada en las analíticas. También es común la presentación en forma de diarrea o estreñimiento.



Imagen 5: Motivo de la prueba de sangre en heces más reciente en población de 50 a 69 años según sexo. España, ENSE 2011/2012, MSSSI/INE. Obtenido de la Encuesta Nacional de Salud España 2011/2012.

En un estudio ²⁴ llevado a cabo en 197 pacientes, ya con diagnóstico conocido de CCR, en un 25% había sido detectado por técnicas de cribado (FIT y/o colonoscopia), y el 75% por síntomas o signos que les habían hecho acudir a su médico. El motivo de demanda de asistencia médica más común fue la anemia, en un 60% de los casos, y dentro de los síntomas los más frecuentes fueron rectorragia (45%), dolor abdominal (35%) y cambio en el hábito intestinal (27%). Estas son señales que pueden llevar al médico de familia o al especialista a solicitar un test de sangre oculta en heces para su paciente. Todos los individuos sometidos a un seguimiento diferente al cribado poblacional por cualesquiera motivos, son los llamados “pacientes sintomáticos” o “población diagnóstica”, y este estudio se centra en ellos.

Justificación del Estudio

Se han realizado múltiples trabajos sobre las correlaciones entre resultados de FIT y lesiones de colonoscopia, y se ha visto, en general, que la cantidad de Hb detectada es mayor cuando la lesión neoplásica se encuentra más avanzada, y que un resultado positivo en el FIT augura con una probabilidad del 43.4% la presencia de lesiones neoplásicas.¹⁹

Esta relación se ha demostrado dentro del sistema de cribado de CCR, pero no se dispone de datos relevantes en lo que respecta a la población sometida a FIT por síntomas o signos específicos. Además, aunque sí existen estudios intentando correlacionar síntomas con la presencia de pólipos o cáncer de colon, en ninguno de ellos se habían comparado con anemia y ferropenia (son signos, no síntomas) y cabe remarcar que no se ha llegado a una clara conclusión ²⁵.

Debido a todo esto y con objeto de evitar colonoscopias innecesarias y priorizar los pacientes a estudio, parece necesario explorar la relación existente entre el riesgo de neoplasia colónica y la concentración de Hb en FIT, junto con el síntoma que motiva el estudio.

3. Hipótesis

Los distintos signos y síntomas que motivan la solicitud de la prueba de SOH, asociados al resultado positivo de ésta, a su concentración, a la edad y al sexo del paciente, tienen diferente valor predictivo positivo para el hallazgo de enfermedad neoplásica en la colonoscopia.

4. Objetivos

1. Definir la asociación, el riesgo y el VPP para neoplasia colónica en base a los niveles de Hemoglobina en heces en test inmunológico de SOH considerados como positivos en una población asintomática de cribado poblacional y en otra con síntomas.
2. Evaluar la capacidad discriminadora en forma de VPP para neoplasia colónica de los síntomas o signos atribuidos al tracto digestivo inferior asociados a test inmunológico positivo de SOH.

5. Material y métodos

5.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio de cohortes históricas, retrospectivo y longitudinal, en el que se analiza una cohorte de pacientes sometido al test de sangre oculta inmunológica (FIT) y posteriormente a colonoscopia. El estudio es realizado íntegramente en la unidad de endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo del HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza durante los meses de abril y mayo de 2017.

5.2 Población a estudio

Se evalúa una cohorte de pacientes a los que se les practicó una colonoscopia diagnóstica tras obtener un resultado positivo en FIT indicada por la presencia de síntomas o signos sospechosos (FIT diagnóstica), y que por tanto no fue realizado dentro del programa de cribado.

Criterios de inclusión

Pacientes sintomáticos, sometidos a FIT fuera del Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal. Se les solicita la prueba al demandar asistencia médica por presentar alguno de los siguientes:

- Anemia y/o ferropenia.
- Diarrea y/o alteración del ritmo intestinal.
- Dolor abdominal.
- Rectorragia.
- Otros: pérdida de peso, astenia, anorexia...

Criterios de exclusión

- Pacientes dentro del Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal.
- Prueba de SOH positiva solicitada por antecedentes familiares de CCR.
- Prueba de SOH positiva solicitada por seguimiento de pólipos diagnosticados previamente.
- Cribado oportunista: prueba de SOH solicitada por el médico de atención primaria como parte del Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal sin invitación central por la oficina de cribado.

5.3 Dinámica y desarrollo del estudio

Los pacientes no incluidos en el cribado no son llamados a participar explícitamente, si no que su estudio deriva de la práctica clínica habitual. Ante la sospecha de poder padecer patología neoplásica colorrectal, se someten directamente a las pruebas establecidas actualmente como estándar (FIT y, en caso de dar positivo, colonoscopia), pero siempre fuera del programa de cribado. El análisis incluye a los pacientes estudiados en el periodo de enero de 2014 a octubre de 2016 por el servicio de Digestivo del HCU Lozano Blesa.

Unas pocas muestras de este grupo fueron analizadas, al inicio, por el dispositivo OC-SENSOR® (Eiken Chemical Co, Tokio, Japón) y la mayoría, más tarde, por FOB-GOLD® (Sentifit; Sismex-Sentinel Ch SpA, Barcelona, España). Este último detecta cantidades de Hb superiores 14 ng de Hb/mL de heces, estableciendo como valor límite 1000 ng/mL. Para considerar el test de sangre oculta como positivo se fija el punto de corte 117ng de Hb/mL heces (117ng/mL). Es necesaria una muestra de 10 mg de heces y su lectura es posible en 8 minutos.

Todos los pacientes de este grupo “sintomático” son invitados regularmente por el médico que solicita el test a practicar colonoscopia diagnóstica. Las lesiones, si existen, se resecan en la endoscopia y posteriormente son analizadas por anatompatólogos expertos, y clasificadas siguiendo las Recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal en²⁶: Adenoma de bajo riesgo (pólipo <10mm, componente tubular o displasia de bajo riesgo), adenoma de riesgo medio (pólipo ≥10mm y <20mm o componente vellosa o displasia de alto grado), adenoma de alto riesgo (≥1 adenomas ≥20mm o ≥10 adenomas) y cáncer (invasión de la capa muscular de la mucosa).

El presente estudio, accede a la historia clínica electrónica de los pacientes. En una base de datos anonimizada en la cual ya se encontraba incluido la cifra de FIT y el resultado de la primera colonoscopia, se introducen los siguientes datos (siempre que sea posible obtenerlos):

- ✓ Motivo de solicitud de la prueba de SOH.
- ✓ Valores de hemoglobina, ferritina, saturación de la transferrina y sideremia recogidos en análisis de hasta 3 meses anteriores a la fecha de realización de SOH.
- ✓ Última fecha registrada en la que el paciente acudió a los servicios de salud, y situación actual: está vivo, fallecido o se desconoce.

- ✓ Seguimiento o no del paciente después de aquella primera colonoscopia, y, si procede, otras pruebas diagnósticas que se le hayan realizado, así como enfermedades graves de las que pueda haber sido diagnosticado el paciente.
- ✓ Nuevas colonoscopias al paciente, resultados de la prueba y anatomía patológica.

Registro SOH+

DATOS DEL PACIENTE			
NHC:	142965	ID:	441
Centro:		Sexo:	Hombre
Edad:	51	Fecha colonoscopia:	08/08/2014
DATOS DE LA COLONOSCOPIA			
INDICACIÓN:	Diagnóstica + Otras	PREPARACIÓN:	
		Cifra SOH:	12
HALLAZGOS			
COLONOSCOPIA NORMAL:	Sí		
Pólipos:	No	Número:	
		Tamaño del mayor (mm):	
		Riesgo:	
Adenomas:	No	Histología:	
		Displasia:	
Cáncer:	No	Localización:	
		TNM:	
PATOLOGÍA INFLAMATORIA:	No	Tipo:	
HEMORROIDES:	No	Colitis:	
DIVERTICULOSIS no complicada:	Sí		
SOH SINTOMATICOS			
MOTIVO:	Anemia	Especificar "Otros":	
Ferritina:		Saturación transferrina:	7.95
Colonoscopia:	Sí	Hemoglobina:	11.9
SEGUIMIENTO:	Sí	Sideremia:	23
		Última fecha:	11/04/2017
		Seguimiento Test:	Sí
		Otra exploración:	No
		Otra patología grave:	No
		Colonoscopia:	No
		Fecha:	
Resultado Colonoscopia			
COLONOSCOPIA NORMAL:			
Pólipos:		Número:	
		Tamaño del mayor (mm):	
		Riesgo:	
Adenomas:		Histología:	
		Displasia:	
Cáncer:		Localización:	
		TNM:	

Imagen 6: Base de datos

5.4 Variables a estudio

5.4.1 Variable predictora

- ❖ Motivo de solicitud de FIT: Variable cualitativa nominal. Puede presentar las siguientes modalidades no numéricas:
 - Alteración ritmo intestinal
 - Anemia
 - Antecedentes Familiares
 - Diarrea
 - Dolor abdominal
 - No especificado

- Otros (especificar)
- Rectorragia
- Cribado oportunista
- Seguimiento pólipos

5.4.2 Variables sociodemográficas

- ❖ Edad. Se considera la edad que presentaban en el momento de la realización del test de sangre oculta. Pese a ser una variable cuantitativa continua discreta se recodifica para el análisis convirtiéndose en variable cualitativa nominal dicotómica:
 - 60 - 64 años
 - 65 - 69 años
- ❖ Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica

5.4.3 Variable desenlace

- ❖ Resultado de la colonoscopia: Se recogen las siguientes variables en cuanto a los hallazgos encontrados:
 - Normal: sí / no
 - Adenoma: sí / no
 - Riesgo del adenoma: bajo riesgo / riesgo medio / alto riesgo
 - Cáncer: sí / no

La lesión que se considera para el estudio corresponde a la de mayor severidad encontrada, tratándose de una variable cualitativa nominal ordinal: colonoscopia no neoplásica, adenoma de bajo riesgo, adenoma de riesgo medio, adenoma de alto riesgo y cáncer.

El resultado de la colonoscopia igualmente se recodifica en una variable cualitativa nominal dicotómica acorde con clasificaciones expuestas en trabajos similares¹⁶: ausencia de neoplasia avanzada y neoplasia avanzada.

5.5 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas y en cuantitativas media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (Q₁-Q₃). Para analizar normalidad de las variables, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

A la hora de estudiar la relación entre las variables, se realizó un análisis bivariante. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas. Por otra parte, para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test de U de Mann-Whitney cuándo se trataba de dos, y el test de Kruskal Wallis cuando eran más.

Cuando se quiso establecer la probabilidad de encontrar una determinada lesión en colonoscopia si el test resulta positivo (o si se cumple una condición determinada del paciente), se utiliza el *valor predictivo positivo (VPP)*, definido como la proporción de verdaderos positivos entre aquellos que han sido identificados como tales en la prueba.

También se llevaron a cabo una serie de modelos basados en análisis de regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables estudiadas. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado, se mide en términos de Odds Ratio (OR).

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Los datos para el estudio fueron recogidos en un formulario de Microsoft Office Access 2007 anonimizado y realizado exclusivamente para este proyecto. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

5.6 Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se protege el principio de confidencialidad de los pacientes, asociando siempre los datos a un número de historia clínica y no a un nombre, y sin otro interés que no sea el de labores de investigación.

Al tratarse de una prueba incruenta, para la realización del test de sangre oculta en heces, basta con la voluntad del paciente de hacerla con el fin de detectar precozmente una patología grave. En caso de ser necesaria la colonoscopia, el paciente recibe, por parte de su médico del servicio de Digestivo, la información detallada acerca de la prueba diagnóstica: los posibles riesgos asociados a la técnica y los beneficios de detectar precozmente una lesión maligna, anteponiendo ante todo la voluntad final del paciente. En este caso la información y consentimiento se realizan siempre por escrito al tratarse de una técnica cruenta y no exenta de riesgos.

Para la elaboración del presente trabajo no se recoge explícitamente el consentimiento del paciente, al tratarse de un análisis retrospectivo no experimental, y manejar siempre los datos bajo una estricta confidencialidad. El estudio se encuentra englobado dentro de los protocolos de investigación sobre cribado de cáncer de colon que han sido aprobados por el CEICA de Aragón y los permisos pertinentes del propio HCU de Zaragoza.

6. Resultados

6.1 Características iniciales de la población a estudio

El periodo sobre el que se realiza el estudio (enero 2014 – octubre 2016) incluye un total de 2742 pacientes con estudio concluido (SOH positivo y colonoscopia realizada) y variables sexo, edad y fecha de la colonoscopia recogidas. De estos, 1515 pacientes (55.3%) corresponden a pruebas con indicación de cribado, y los 1227 restantes (44.7%) se refieren a pruebas con indicación diagnóstica. El estudio se centra en estos últimos ya que es sobre los que se ha trabajado. Sin embargo, se compara también con los datos de los pacientes de cribado y con el cómputo global.

En la recogida de datos de estos pacientes diagnósticos o sintomáticos, se detectó un problema de homogeneidad en cuanto al tipo de test. Al no haber establecida una normativa al respecto, el laboratorio utilizó en un número indefinido de estos pacientes el dispositivo OC-SENSOR®, utilizado en el estudio COLONPREV15, que da como test positivo un nivel de 75ng/mL. Este valor es equivalente a 117ng/mL del FOB-GOLD®, el test empleado en la gran mayoría y en el grupo cribado.

La edad media de los pacientes del global es de 65.6 ± 9.3 años. El más joven tiene 18 y el mayor 100. El 50% tiene 66 años o más. Con respecto al sexo 1585 (57.8%) son hombres y 1157 (42.2%) mujeres. Las características demográficas de los pacientes según indicación se muestran en la **Tabla 1**. En el grupo de indicación de SOH diagnóstica, de forma significativa, hay menos varones y los pacientes son más mayores.

Tabla 1. Características demográficas según indicación de cribado.

	Global n=2742	SOH CRIBADO n=1515	SOH DIAGNÓSTICA n=1227	p valor
Sexo (hombre)	1585 (57.8%)	931 (61.5%)	654 (53.3%)	<0.001
Edad (media \pm de)	65.6 \pm 9.3	65.0 \pm 3.3	66.2 \pm 13.4	<0.001

Los hallazgos de la colonoscopia se describen en las **Tabla 2 y 3**, considerando siempre la lesión de mayor gravedad encontrada en cada paciente. Se observa una distribución significativamente diferente entre ambos grupos ($p < 0.001$).

Tabla 2. Resultado de la colonoscopia según

	Global n=2742	SOH CRIBADO n=1515	SOH DIAGNÓSTICAS n=1227
Normal	1254 (45.7%)	577 (38.1%)	677 (55.2%)
Adenoma de bajo riesgo	384 (14.0%)	273 (18.0%)	111 (9.0%)
Adenoma de riesgo medio	630 (23.0%)	408 (26.9%)	222 (18.1%)
Adenoma de alto riesgo	267 (9.7%)	191 (12.6%)	76 (6.2%)
Cáncer	207 (7.5%)	66 (4.4%)	141 (11.5%)

Esquema 1. Basado en datos de la Tabla 2.

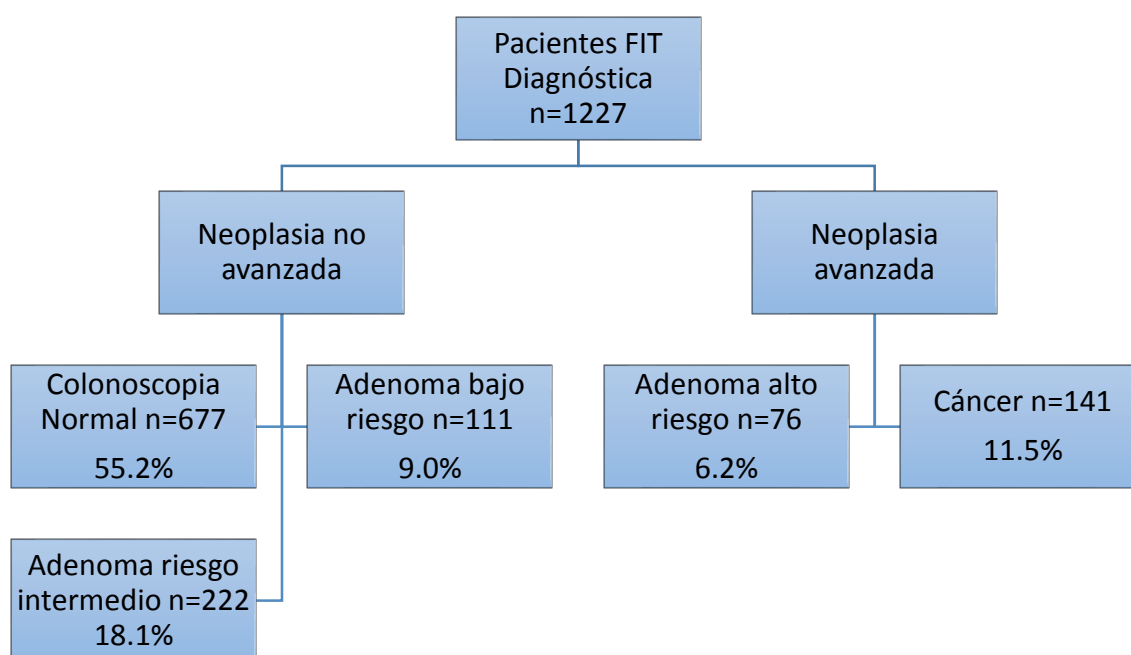


Tabla 3. Resultado de la colonoscopia según indicación de cribado ($p < 0.001$).

	Global n=2742	SOH CRIBADO n=1515	SOH DIAGNÓSTICAS n=1227
Normal	1254 (45.7%)	577 (38.1%)	677 (55.2%)
Neoplasia no Avanzada	1014 (37.0%)	681 (45.0%)	333 (27.1%)
Neoplasia Avanzada	474 (17.3%)	257 (17.0%)	217 (17.7%)

6.2 Análisis de bivariantes: Asociación entre niveles de Hb en heces y resultado de colonoscopia (FIT cribado + FIT diagnóstica)

Se estudia si existe diferencia entre la concentración de hemoglobina (variable cuantitativa continua) correspondiente a cada hallazgo de colonoscopia (variable cualitativa ordinal). Se ha utilizado el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, ya que la variable Hb no sigue distribución normal y se han considerado 5 grupos. Se observan diferencias estadísticamente significativas (nivel de significación, o p, <0,001) entre los hallazgos de la colonoscopia y el nivel medio de Hb.

Con los mismos datos se investiga además si existe diferencia entre los niveles de Hb enfrentando uno a uno los distintos hallazgos de la colonoscopia. Se utiliza para ello el test no paramétrico de U de Mann Whitney, obteniendo los grados de significación que se muestran en la **Tabla 4**. Se encuentran diferencias significativas entre la mayoría de los grupos estudiados. A nivel global, todas las comparaciones son estadísticamente significativas, entre los cinco grupos y dos a dos ($p < 0.05$).

Tabla 4. Niveles de significación de las comparaciones dos a dos en relación al nivel de Hb (ng/mL): en negrita las diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,05$)

		Normal	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto	Cáncer
		SOH CRIBADO				
Normal			0.508	<0.001	<0.001	<0.001
Riesgo bajo	SOH DIAGNÓSTICA	0.481		<0.001	<0.001	<0.001
Riesgo medio		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
Riesgo alto		<0.001	<0.001	0.004		0.054
Cáncer		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

La **Tabla 5** recoge la mediana de Hb (ng/mL) según el resultado obtenido en la colonoscopia, así como las características demográficas del grupo de pacientes diagnósticos. Todos los niveles de Hb (ng/mL) aumentan significativamente con respecto al grupo anterior ($p < 0.05$), excepto para “Adenoma de alto riesgo” donde $p = 0.996$.

Tabla 5. Características demográficas y nivel de Hb (ng/mL) según resultado de la colonoscopia. Indicación DIAGNÓSTICA.

Resultado colonoscopia	n (%)	Sexo (mujer)	Edad (media±de)	Mediana de Hb (Q ₁ – Q ₃)
Cáncer	141 (11.5%)	35.5%	71.1±11.7	5845.0 (767.0 – 13967.0)
Adenoma de alto riesgo	76 (6.2%)	28.9%	67.0±12.5	1797.5 (384.3 – 6159.5)
Adenoma de riesgo medio	222 (18.1%)	29.7%	67.0±10.8	674.5 (319.8–2837.0)
Adenoma de bajo riesgo	111 (9.0%)	36.9%	66.0±11.1	356.0 (180.0 – 834.0)
Normal	677 (55.2%)	58.2%	64.9±14.7	386.0 (189.5 – 1276.0)

Se analiza si existe diferencia de niveles de Hb (ng/mL) según lo encontrado en la colonoscopia. Se agrupan los hallazgos tratando la variable resultado como ordinal dicotómica:

- Neoplasia avanzada (cáncer y adenoma de alto riesgo)
- Ausencia de neoplasia avanzada (adenoma de bajo riesgo, adenoma de riesgo medio y colonoscopia no neoplásica).

Un 17.3% de los pacientes del global tienen neoplasia avanzada, así como un 17.0% de los de indicación de cribado y un 17.7% de los de indicación diagnóstica, sin existir diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.648$).

Al indagar las posibles diferencias de Hb (ng/mL) entre ambos grupos se obtiene una diferencia significativa ($p<0,05$). Si se calcula la mediana en uno y otro grupo, el resultado es el siguiente (**Tabla 6**).

Tabla 6. Niveles de Hb(ng/mL) según neoplasia avanzada. Mediana (Q1-Q3)

Neoplasia Avanzada	Global n=2742	SOH CRIBADO n=1515	SOH DIAGNÓSTICAS n=1227
Sí	3260.5 (546.8-8739.3)	2469.0 (530.5-6624.0)	4103.0 (581.5-12272.0)
No	354.5 (190.0-770.0)	303.5 (181.0-744.0)	421.0 (205.8-1739.0)
p valor	<0.001	<0.001	<0.001

Grupo diagnósticas: 4103 ng/mL, RIQ (581– 12272 ng/mL) en neoplasia avanzada por 421 ng/mL, RIQ (205 – 1739 ng/mL) en ausencia de esta.

6.3 Asociación entre cuartiles de Hb en heces y resultado de colonoscopia

Si se dividen las muestras por cuartiles se obtienen cuatro grupos diferentes a los que poder asociar un riesgo determinado de padecer neoplasia avanzada. Se realiza una regresión logística, obteniendo las Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) que se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 7**). Se observa mayor riesgo de neoplasia avanzada al aumentar el cuartil, a nivel global y según indicación.

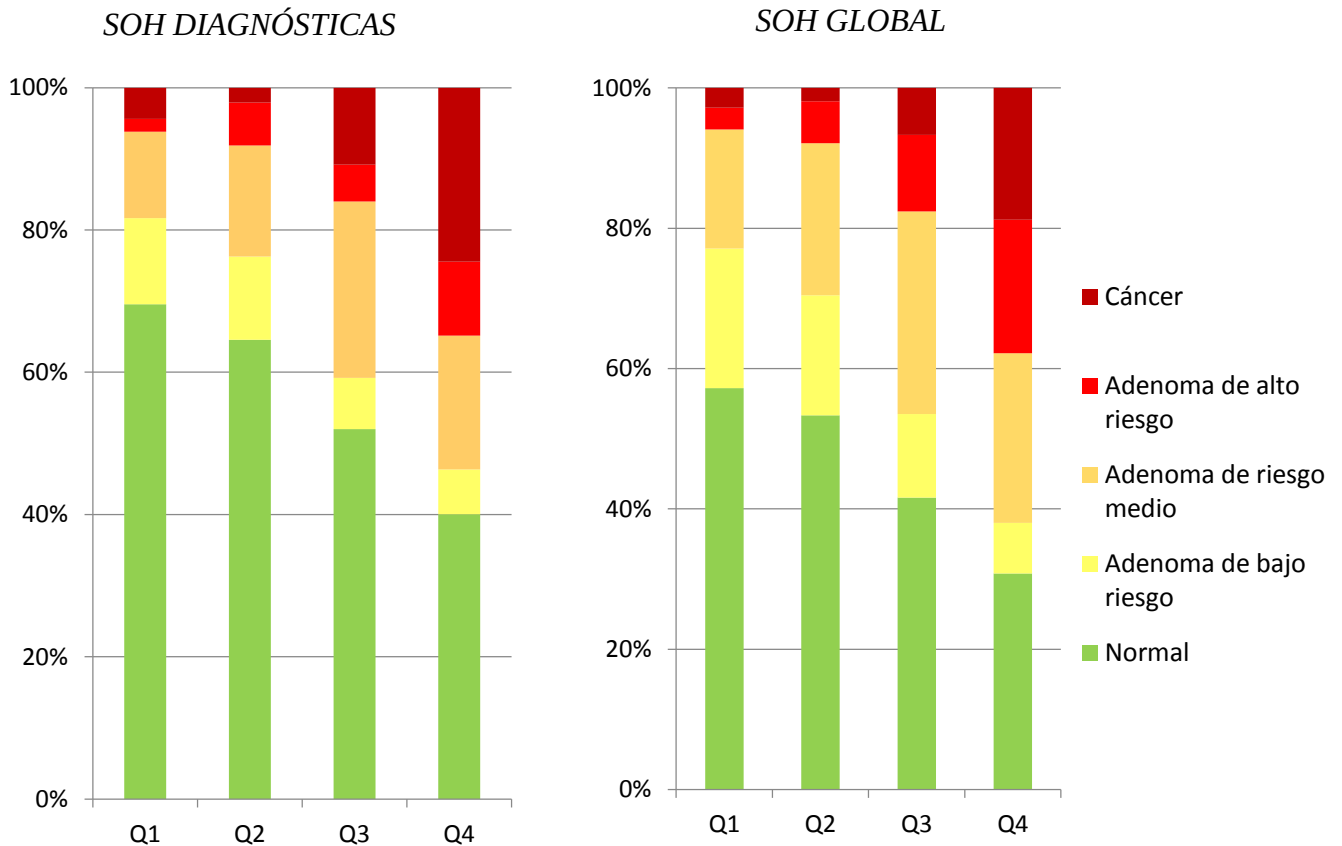
Los riesgos se calculan respecto al primer cuartil (Q1), significando este en el grupo diagnóstico Hb<3ng/mL. En este mismo grupo de población hay incremento del riesgo evidente en el tercer y cuarto cuartil: niveles de Hb entre 514 y 3321ng/mL conllevan un riesgo calculado a través de Odds Ratio de 2,6 mientras que, si la Hb es superior a 3322ng/mL, la Odds Ratio se eleva hasta 9.21, aunque es más significativo en el grupo de SOH cribado (**tabla 7**).

Tabla 7. Riesgo de Neoplasia avanzada según cuartil de Hb(ng/mL). OR (IC95%)

		Global n=2742		SOH CRIBADO n=1515		SOH DIAGNÓSTICA n=1227
Q₁	<270	1	<196	1	<223	1
Q₂	270-430	1.37 (0.90 – 2.10) p=0.142	196 – 370	1.63 (0.89 – 2.98) p=0.117	223 – 513	1.36 (0.74 – 2.47) p=0.322
Q₃	431-1956	3.43 (2.36 – 4.99) p<0.001	371 – 769	3.91 (2.25 – 6.80) p<0.001	514 – 3321	2.68 (1.55 – 4.63) p<0.001
Q₄	≥1957	9.77 (6.85 – 13.94) p<0.001	≥770	11.60 (6.94 – 19.38) p<0.001	≥3322	9.21 (5.54 – 15.30) p<0.001

En las siguientes figuras (**Figura 1** y **Figura 2**) se muestra la distribución de los resultados de las colonoscopias en función del cuartil de Hb(ng/mL), indicando con colores más cálidos los hallazgos de mayor severidad. De forma estadísticamente significativa se encuentra relación entre ambas variables (p<0.001) a nivel global y para ambos grupos de indicación.

Figuras 1 y 2, Resultados de colonoscopia en función del cuartil de Hb(ng/mL)

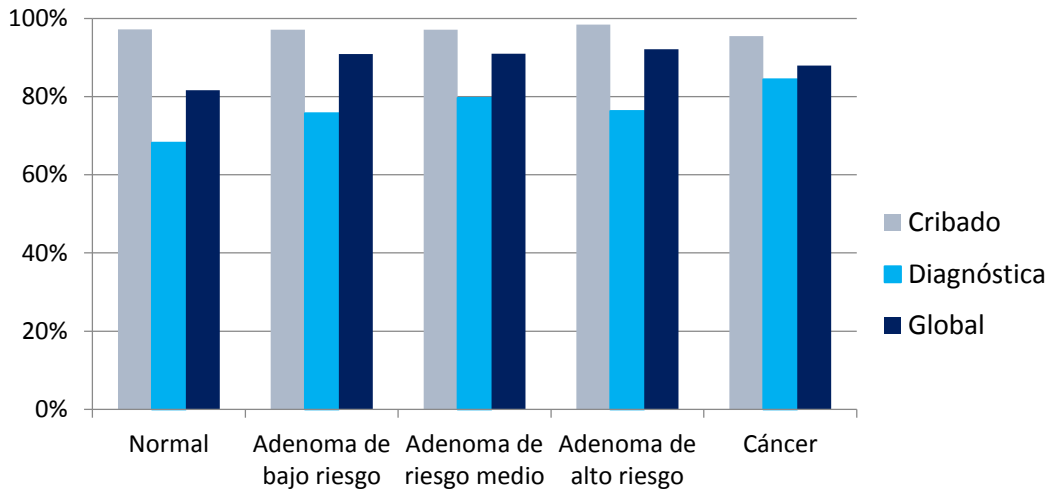


6.4 Asociación de sexo y edad con resultado de colonoscopia

La edad media de los pacientes por resultado de la colonoscopia muestra diferencias a nivel global ($p < 0.001$), así como en el grupo de indicación diagnóstica ($p < 0.001$). Se observa mayor edad cuando la lesión de la colonoscopia es más severa. De forma estadísticamente significativa, para los pacientes con indicación diagnóstica, el riesgo de tener neoplasia avanzada se incrementa en 1.025 (IC95% 1.013-1.038) veces al aumentar en un año la edad del paciente, lo que identifica la edad como factor independiente de neoplasia avanzada. El riesgo no es significativo en el caso de la indicación de cribado.

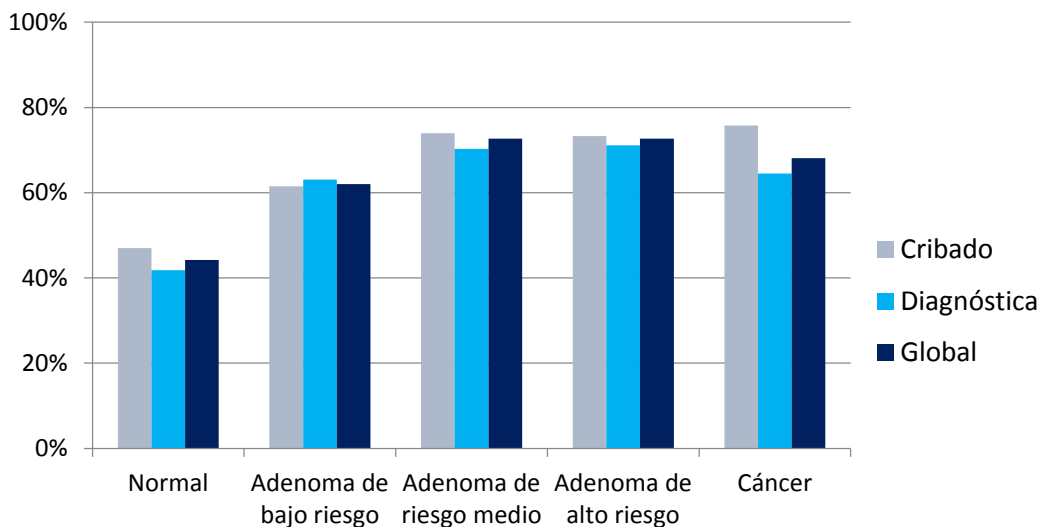
Si se observa en la **Figura 3** la proporción de personas de 60 años o más, la distribución según resultado de la colonoscopia también es estadísticamente significativa a nivel global ($p < 0.001$), para indicación diagnóstica ($p < 0.001$) pero no para indicación de cribado ($p = 0.761$). Los pacientes de 60 años o más tienen 1.545 (IC95% 1.115-2.141) veces más riesgo respecto a aquellos más jóvenes de tener neoplasia avanzada. Este valor es de 1.757 (1.214-2.541) en el grupo de indicación diagnóstica.

Figura 3. Proporción de personas con 60 años o más según resultado de colonoscopia.



Para analizar la asociación entre el sexo y el resultado de colonoscopia se utiliza el test de Chi al cuadrado, obteniendo un nivel de significación menor que 0.001 lo que indica que existe relación entre las dos variables, tanto a nivel global como por indicación diagnóstica. Se observa un aumento en la proporción de hombres cuando la lesión de la colonoscopia es más severa. **Figura 4.** Los varones tienen 1.963 (IC95% 1.584-2.432) veces más riesgo que las mujeres de tener neoplasia avanzada, lo que identifica al sexo masculino como factor independiente de neoplasia avanzada. Este valor es de 1.982 (1.456-2.698) en el grupo de SOH diagnóstica.

Figura 4. Proporción de sexo masculino según resultado de colonoscopia.



6.5 Análisis multivariante

Si se combinan las variables demostradas como factores independientes de riesgo para el hallazgo de neoplasia avanzada, se obtiene una estratificación de riesgo, siendo mayor en el sexo masculino y a mayores cifras de Hb (ng/mL) (**Tabla 8**). Se toma como referencia el cuartil uno en mujeres por ser el grupo de menor riesgo. Los resultados por edad se muestran en la **Tabla 9**.

Tabla 8. Riesgo de Neoplasia avanzada según sexo y cuartil de Hb.

	SOH CRIBADO n=1515		SOH DIAGNÓSTICA n=1227	
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
Q1	1	2.10 (0.73 – 6.01) p=0.167	1	2.10 (0.81 – 5.41) p=0.126
Q2	1.46 (0.47 – 4.36) p=0.159	3.75 (1.38 – 10.18) p<0.001	1.44 (0.52 – 3.97) p=0.482	2.61 (1.10 – 6.42) p=0.037
Q3	4.01 (1.39 – 11.6) p<0.001	7.56 (2.93 – 19.57) p<0.001	2.33 (0.92 – 5.88) p=0.074	6.02 (2.58 – 14.06) p=0.001
Q4	16.3 (6.20 – 42.84) p<0.001	19.68 (7.8 – 49.42) p<0.001	11.12 (4.77 – 25.93) p<0.001	16.02 (7.12 – 36.06) p<0.001

Tabla 9. Riesgo de Neoplasia avanzada según sexo y cuartil de Hb.

OR (IC95%). Categoría de referencia MUJER Q1.

Ajustado por edad.

	SOH CRIBADO n=1515		SOH DIAGNÓSTICA n=1227	
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
Q1	1	2.08 (0.73 – 5.96) p=0.173	1	2.24 (0.86 – 5.79) p=0.097
Q2	1.46 (0.47 – 4.54) p=0.518	3.75 (1.38 – 10.18) p=0.009	1.39 (0.50 – 3.84) p=0.527	2.61 (1.10 – 6.46) p=0.037
Q3	4.00 (1.39 – 11.6) p=0.010	7.45 (2.88 – 19.26) p<0.001	2.34 (0.92 – 5.93) p=0.073	6.13 (2.62 – 14.35) p<0.001
Q4	16.2 (6.16 – 42.58) p<0.001	19.68 (7.84 – 49.42) p<0.001	10.89 (4.65 – 25.49) p<0.001	16.52 (7.31 – 37.31) p<0.001

6.6 Valor predictivo positivo del test de SOH

El VPP es un parámetro que nos permite calcular la probabilidad, tras un resultado determinado en el FIT, de padecer un suceso. Sabiendo esto, se calcula el VPP a crecientes cantidades de Hb (ng/mL) en el test de SOH para diferentes hallazgos en la colonoscopia, observándose un claro aumento del VPP cuando el punto de corte aumenta, tal y como se muestra en las siguientes **Figura 5-Figura 6**. Se establecen tres grupos:

(1) Cáncer + Riesgo alto + Riesgo medio.

Incluyendo por tanto el grupo en el que los adenomas cumplen criterios de malignidad, como es la displasia de alto grado y el componente veloso.

(2) Cáncer + Riesgo alto.

Concepto de neoplasia avanzada utilizado hasta ahora en el trabajo.

(3) Cáncer.

Figura 5. Valor Predictivo Positivo según punto de corte de Hb. Indicación DIAGNÓSTICA.

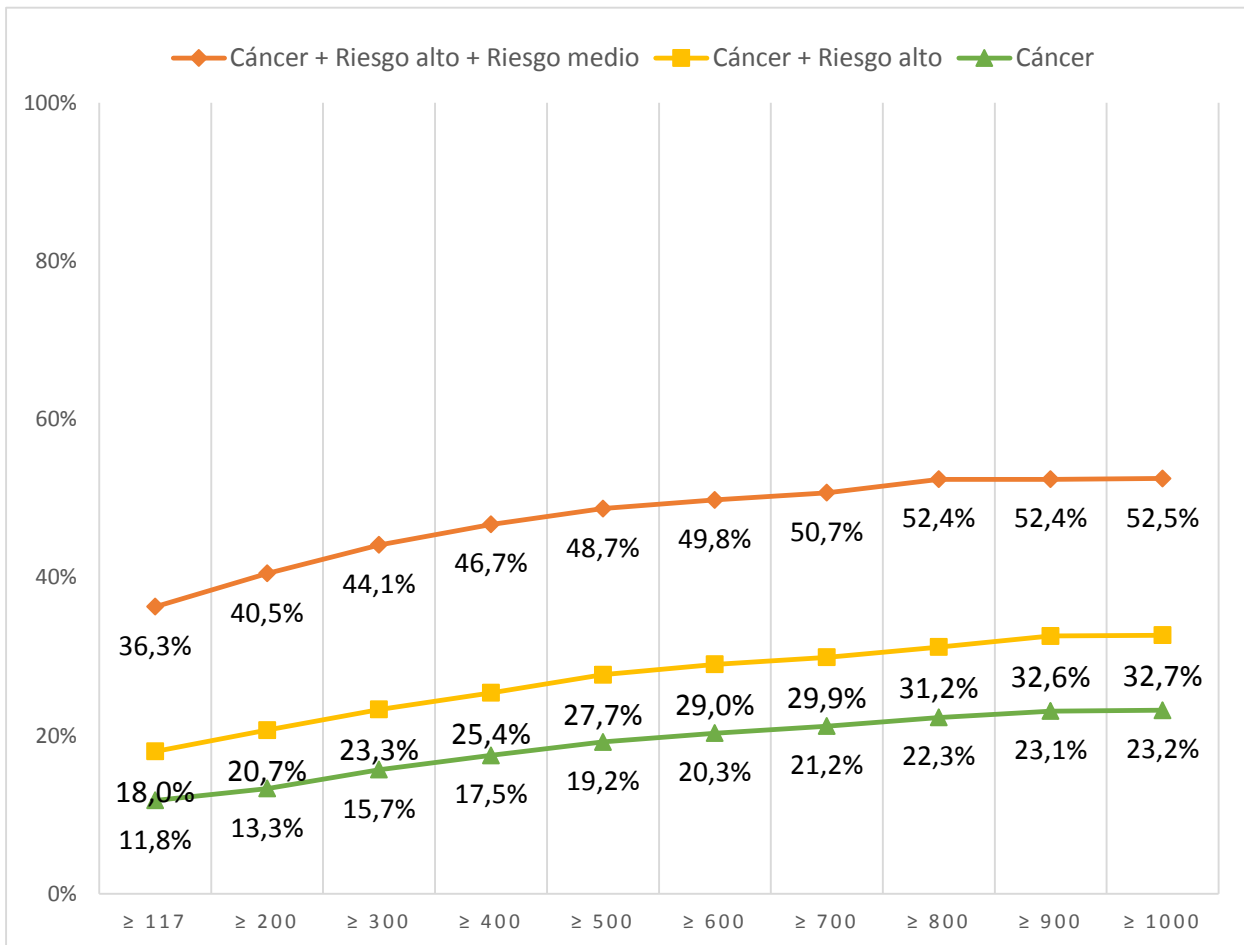
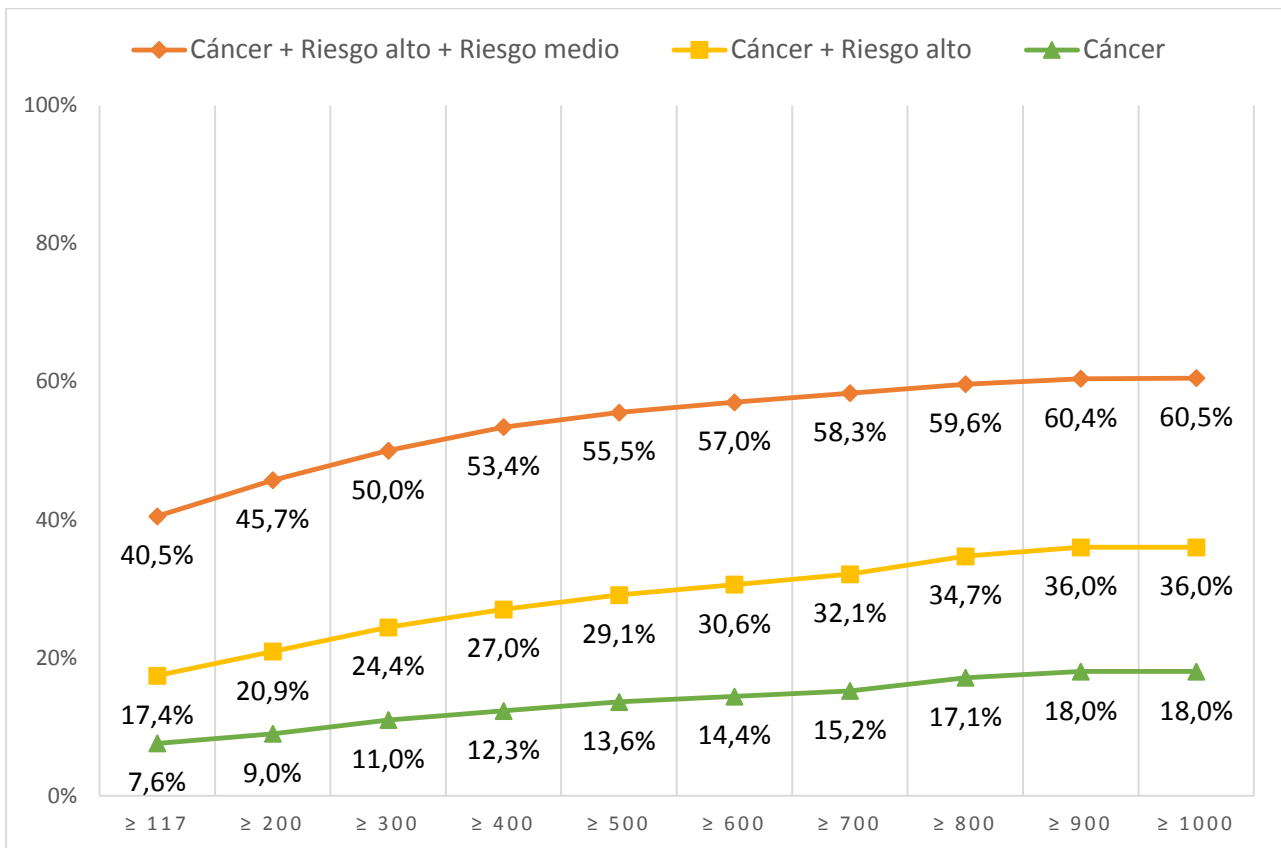


Figura 6. Valor Predictivo Positivo según punto de corte de Hb. Global.



Los datos señalan que conforme subimos el valor del punto de corte de Hb en heces es mayor el VPP para las diferentes variables, siendo más significativo en la población global (combina cribado y sintomáticos), lo que señala que los valores de VPP son superiores para el grupo cribado que para el diagnóstico. Con todo se observa un incremento notable del VPP (10%) pasando del punto de corte actual 117 a 300 ng/mL de Hb, siendo los ascensos posteriores del VPP más reducidos respecto del incremento paralelo del punto de corte de Hb en heces.

6.7 Motivo de solicitud de la colonoscopia (FIT diagnóstica)

Sobre las 1.227 pruebas de SOH con indicación diagnóstica identificadas en el estudio, el motivo de solicitud más frecuente (20,5%) es anemia (252/1227), tal y como se muestra en la **Tabla 10**. Astenia, melenas o pérdida de peso, son algunos de los que se incluyen en el apartado “Otros”.

Tabla 10. Motivo de solicitud de SOH.

Motivo	Frecuencia	Porcentaje
Alteración del ritmo deposicional	114	9,3
Anemia	252	20,5
Antecedentes familiares	71	5,8
Diarrea	107	8,7
Dolor abdominal	169	13,8
Ferropenia	31	2,5
No especificado	74	6,0
Otros. Especificar.	98	8,0
Rectorragia	143	11,7
Screening oportunista	128	10,4
Seguimiento adenomas	40	3,3

Con objeto de simplificar el análisis se agrupan los síntomas de la siguiente manera (**Tabla 11**):

Tabla 11. Síntomas.

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Alteración del ritmo deposicional + Diarrea	221	18,0
Anemia + Ferropenia	283	23,1
Dolor abdominal	169	13,8
Rectorragia	143	11,7
Otros	98	8,0
No se considera síntoma	239	19,5
No especificado	74	6,0

De los motivos incluidos inicialmente como petición de colonoscopia diagnóstica, un 19,5% no son síntoma ya que incluye solicitudes por antecedentes familiares, cribado oportunista o seguimiento de adenomas. En un 6,0% de los casos el motivo no estaba especificado. Por tanto, el análisis se efectúa en un 74,5% de los iniciales detectados (914/1227). No existe relación estadísticamente significativa entre el tipo de síntoma y el resultado final de la colonoscopia ($p=0,459$).

Tabla 12. Resultado de colonoscopia según síntoma. n (%)

Síntoma	N	Normal	Riesgo Bajo	Riesgo medio	Riesgo alto	Cáncer
Alteración del ritmo deposicional + Diarrea	221	130 58.8%	19 8.6%	32 14.5%	13 5.9%	27 12.2%
Anemia + Ferropenia	283	166 58.7%	16 5.7%	43 15.2%	13 18.4%	45 15.9%
Dolor abdominal	169	107 63.3%	18 10.7%	25 14.8%	5 3.0%	14 8.3%
Rectorragia	143	77 53.8%	10 7.0%	21 14.7%	10 7.0%	25 17.5%
Otros	98	57 58.2%	8 8.2%	18 18.4%	4 4.1%	11 11.2%

El VPP de los síntomas en pacientes con FIT (+) se encuentran en la **Tabla 13**.

Tabla 13. VPP según síntoma. n (%)

Síntoma	Riesgo medio + Riesgo alto + Cáncer	Riesgo alto + Cáncer	Cáncer
Alteración del ritmo deposicional + Diarrea	32,6	18,1	12,2
Anemia + Ferropenia	35,7	20,5	15,9
Dolor abdominal	26,0	11,2	8,3
Rectorragia	39,2	24,5	17,5
Otros	33,7	15,3	11,2

No se observa relación significativa entre tener cáncer y el síntoma previo ($p=0,089$) y tampoco entre tener riesgo medio, alto o cáncer y el síntoma previo ($p=0,137$). Sí se detecta relación entre tener riesgo alto o cáncer y el síntoma previo ($p=0,029$). Por tanto, se puede señalar que el valor discriminatorio del VPP de los síntomas cuando van asociados a FIT positivo para neoplasia colónica es en general bajo y muy similar entre ellos, lo cual indica que el factor homogeneizador es el FIT, que es el parámetro de mayor VPP acorde al nivel de Hb, como se ha visto anteriormente.

Para cáncer solo, el VPP es incluso inferior, pero se puede diferenciar el valor que tiene para rectorragia previa, alteración del ritmo intestinal y anemia (similares entre ellos), del de dolor abdominal, que es mucho menor.

6.8 Parámetros bioquímicos del hemograma en pacientes con colonoscopia y FIT positiva diagnóstica

Para el total de pacientes, el nivel medio de Hb en el momento de realización del test de SOH fue de 13,1 ng/mL (DE=5,47). El 50% tuvieron una concentración de 13ng/ml o inferior. En relación a la ferritina, la media fue de 125,84ng/ml (DE=169,78) con el 50% de los pacientes con un nivel de 67ng/ml o inferior.

Ambos parámetros muestran diferencias estadísticamente significativas según resultado de la colonoscopia. En la **Tabla 14** se muestran los niveles medios de Hb ($p < 0,001$) y ferritina ($p = 0,004$) en el momento de realización del test de SOH según resultado.

Tabla 14. Nivel medio de Hb y ferritina según resultado de la colonoscopia.

Resultado colonoscopia	n	Mediana de Hb (Q ₁ – Q ₃)	n	Mediana de Ferritina (Q ₁ – Q ₃)
Cáncer	118	12 (10-14)	90	40(15.50-144.75)
Adenoma de alto riesgo	57	14(12-15)	37	56(25-149)
Adenoma de riesgo medio	187	14(12-15)	107	106(29-201)
Adenoma de bajo riesgo	90	14(12-15)	51	92(31-236)
Normal	569	13,00 (11-14)	392	62 (21-145)

7. Discusión

La prueba de sangre oculta en heces ha dado pie a diversos trabajos buscando asociaciones para optimizar el cribado. En este estudio se ha podido observar como aumenta la concentración de hemoglobina conforme la neoplasia se encuentra más avanzada. Esta correlación ya se había visto en repetidas ocasiones en la población dentro del programa de cribado de CCR ^{16 17 19} pero esta vez lo hemos objetivado también en los pacientes que se realizan la colonoscopia por motivos diagnósticos. Pese a estar este trabajo enfocado en estos últimos, la batería de test estadísticos se ha aplicado sobre ambas poblaciones permitiendo comparar cifras y resultados.

En el total de pacientes estudiados, existe un mayor porcentaje de CCR en aquellos del grupo diagnóstico con respecto al grupo cribado: 11.5% frente a 4,5% respectivamente, más del doble. Sin embargo, y aunque pueda parecer contradictorio, la proporción de adenoma de bajo, medio y alto riesgo es significativamente superior en la cohorte cribado. Con esto se explica que, al analizar el resultado de la colonoscopia como variable dicotómica, uniendo adenoma avanzado y cáncer, se obtengan resultados similares en ambas poblaciones: 17.0% y 17.7%.

Se puede concluir, basándose en los datos de este estudio, que en los pacientes sintomáticos con FIT positivo el riesgo de padecer neoplasia avanzada es 1.757 veces mayor en los individuos que superan los 60 años que en los más jóvenes, y 1.982 veces más en los varones que en las mujeres. Estas cifras son algo menores en los pacientes de cribado, pero se mantiene la relación. Por lo tanto, edad y sexo masculino son factores independientes de riesgo de neoplasia avanzada. Otro dato a tener en cuenta es la mayor edad media y la menor cantidad de hombres que encontramos en la cohorte diagnóstica.

En este mismo grupo de estudio se puede ver como el riesgo de hallar neoplasia de alto grado aumenta conforme ascienden las cifras de Hb en heces en FIT. Este dato no se observa para adenoma de bajo grado y colonoscopia normal, donde las medianas son muy similares (356 y 386ng/mL) y la razón puede estar en que incluyen patologías no neoplásicas que pueden cursar con sangrado (enfermedad inflamatoria intestinal, hemorroides o diverticulosis). En el estudio con variable dicotómica el valor medio de Hb

para neoplasia avanzada es casi diez veces superior al de no neoplasia avanzada: 4103ng/mL con respecto a 421ng/mL. Estos resultados son de gran relevancia clínica ya que los adenomas de riesgo medio y alto tienen mayor probabilidad de malignización en comparación con un adenoma de bajo riesgo, y son, por lo tanto, los que interesa detectar y priorizar.

El valor predictivo positivo (parámetro de primer orden en la valoración de una prueba de cribado junto con la sensibilidad) para las diferentes lesiones neoplásicas es superior cuando se establece un punto de corte de hemoglobina mayor. Nuestro estudio demuestra que un positivo en FIT (>117 ng/mL) revela una probabilidad del 36.3% de tener una lesión neoplásica (incluye adenoma riesgo medio, alto y cáncer), que asciende hasta un 48.7% si elevamos el punto de corte a 500 ng/mL. El VPP en la población de cribado es, en ambos casos, superior.

En la parte del estudio realizada tan solo sobre los pacientes con SOH de indicación diagnóstica, el motivo de solicitud más frecuente fue la anemia (20,5%), seguida por dolor abdominal y rectorragias. Además, atendiendo a los análisis se observa que muchos otros pacientes del grupo sintomático que acudieron al médico por otras razones, padecían así mismo anemia, más o menos severa. No hay relación estadísticamente significativa entre el tipo de síntoma y el resultado final de la colonoscopia ($p=0,459$). Sin embargo, sí se observa relación entre tener riesgo alto o cáncer y el síntoma previo ($p= 0,029$).

EL VPP de los síntomas asociados a FIT positivo para lesión neoplásica en colonoscopia es bajo y similar entre ellos. Los datos sugieren que tener un test de sangre oculta positiva, solicitado por diarrea o alteración del ritmo deposicional presenta un 32.6% de tener adenomas de riesgo medio o alto o cáncer, este dato es de 35,7% para anemia y ferropenia. El mayor VPP lo tiene la rectorragia (39.2%). Por otra parte, el síntoma que menor VPP presenta es el dolor abdominal (26.0%) Conforme aumenta la especificidad y se refiere tan solo a cáncer, disminuye el VPP, igual que lo ocurrido en el VPP de la cantidad de Hb obtenida en FIT.

Los síntomas generalmente asociados a cáncer de colon pueden obedecer a muchos otros procesos y suelen estar provocados por patologías benignas y autolimitadas. Si

bien es cierto que en presencia de una neoplasia de colon o recto podemos encontrar diarrea, cambios en el hábito intestinal, rectorragia o dolor abdominal estos pueden ser debidos a otras enfermedades no neoplásicas. En el seguimiento de los pacientes sintomáticos se pudo ver que en aquellos sin adenomas colorrectales, solo en una pequeña proporción se mantenía el síntoma en el tiempo sin encontrar una causa alternativa.

Con respecto a la anemia, ferropenia, astenia y la pérdida de peso (estos dos últimos incluidos en "Otros") en un considerable porcentaje se encontraron después neoplasias a otros niveles, tanto del aparato gastrointestinal como de otros sistemas (cáncer a nivel de tracto digestivo alto, cáncer pulmonar, linfoma, neoplasia ginecológica...). También muchos pacientes fueron después diagnosticados de úlceras gastroduodenales activas de distinta etiología (datos no incluidos).

Por tanto, se puede concluir que el test de FIT y el nivel de Hb detectado en heces se puede utilizar para priorizar las exploraciones diagnósticas mediante colonoscopia, ya que éstos se encuentran asociados directamente con el riesgo de padecer una neoplasia. De igual modo se ve que no existen síntomas que tengan capacidad discriminatoria suficiente para neoplasia colónica ante la presencia de un FIT positivo. Solamente la presencia de dolor parece tener un valor predictivo menor frente a otros signos o síntomas como anemia, cambio en ritmo intestinal o rectorragia.

Limitaciones del estudio

En el grupo diagnóstico se ha utilizado un escaso número, aunque sin determinar, de kit OC-SENSOR®, provocando un sesgo de medición relativo a los instrumentos de medida. Este test, aunque considere positivo una misma cantidad de Hb detectada, ha asociado a las muestras afectadas cifras sistemáticamente inferiores a las correspondientes con FOBGOLD® ($\approx 50\text{ng/mL}$). Esto provoca que se haya infraestimado la influencia de la cantidad de Hb sobre el resultado de la colonoscopia y que se hayan podido realizar un menor número de estudios sobre esta asociación

Por otra parte, aunque se contaba con un tamaño de muestra amplia y con una gran cantidad de información de cada paciente, no ha sido posible analizarlos todos de la manera deseada siendo el tiempo disponible el factor limitante. Con los datos recogidos se podrá llevar a cabo un nuevo estudio sobre el seguimiento de los pacientes.

Así mismo se evidencia una falta de homogeneidad a la hora de concretar los criterios de inclusión, la población a estudio y la “definición”, obtención e interpretación y duración de los síntomas. Para concebir mejores estudios en el futuro, se necesita un método estandarizado repetible y prospectivo.²⁶

8. Conclusiones

1. La cantidad de Hb en el test de sangre oculta en heces (FIT), se correlaciona con el riesgo de encontrar patología neoplásica en la colonoscopia:
 - 1.a. Un resultado positivo en el FIT en población diagnóstica augura con una probabilidad de 36.3% lesiones neoplásicas.
 - 1.b. El riesgo de encontrar lesión neoplásica se incrementa conforme mayor es la cantidad de Hb detectada en el FIT, y de la misma forma la lesión se encuentra más avanzada cuanto mayor es el nivel de Hb en heces, tanto en la población sintomática como en la asintomática.
2. En la población sintomática con colonoscopia diagnóstica:
 - 2.a. Se observa mayor edad cuando la lesión neoplásica hallada se encuentra más avanzada.
 - 2.b. Los pacientes mayores de 60 años tienen 1.75 veces más riesgo de neoplasia avanzada.
 - 2.c. Los hombres tienen 1.98 veces más riesgo de neoplasia avanzada.
 - 2.d. Este patrón se muestra con mayor consistencia en una población diagnóstica, pero se mantiene también en la población de cribado.
3. No existe un síntoma o signo asociado a FIT positivo que discrimine claramente sobre la posibilidad de encontrar patología neoplásica en colon, si bien el dolor abdominal es el síntoma con menor valor predictivo positivo.
4. La cantidad de Hb en el test de sangre oculta en heces FIT, junto con el sexo, la edad, y, en caso de existir, el signo o síntoma desencadenante, deben ser utilizados para la estratificación del riesgo de neoplasias de colon permitiendo la priorización de pacientes para colonoscopia en los centros hospitalarios de nuestro sistema de salud.

9. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. España: INE; 2015 [2015; último acceso 17 may 2017]. INEbase, Defunción según causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
2. Lopez-Abente G, Pollán, M., & Aragonés, N. Comentarios específicos para algunos tumores. La situación del cáncer en España. ed. España: Ministerio de sanidad y consumo. Centro de Publicaciones; 2005. p.79-86.
3. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. España: AECC; [actualizado 9 mar 2017; último acceso 17 may 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/incidencia.aspx>
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jan 16 doi: 10.1007/s12094-016-1607-9.
5. Sociedad Española de Oncología Médica [Interenet]. España: SEOM; 2015 [actualizado 30 Jan 2017, último acceso 17 May 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?start=1>
6. Holleccek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. Ongoing improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. Eur J Cancer. 2015 Sep 6 51(15): 2158–2168.
7. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. BMJ. 2015 Oct 6; 351:h4970.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Detección precoz de cáncer. Serie Informes monográficos nº 5. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015 Screening Cancer pdf
9. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. Ann Oncol. 2010 May; 21(Suppl 3): 76-82.

10. Suess J, March M, Prieto M, Escudero J, Cabeza E, & Pallicer A. Guía de Práctica Clínica. Prevención del cáncer colorrectal. *Oncología*. 2009 29(9); 357–367.
11. Torres GL, & Carmona AH. Mejorando la capacidad resolutiva Cribado del cáncer colorrectal. *Amf*. 2010 6(6): 338–345.
12. Cabezas C, Gomez C, Valentín V, Salas D, & Lopez R. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Gobierno de España. 2013; 5–16.
13. Sanz EP. Situación actual del cribado en España: implantación e indicadores. XIX Reunión anual de la Red de Programas de Cribado de Cáncer. 2016, May.
14. Salud Informa [Internet]. España: Salud Informa; 2015 [Actualizado el 13 Apr 2015, último acceso 17 May 2017]. Programa de detección precoz de cáncer de colon y recto. Disponible en: <https://www.saludinforma.es/portalsi/web/salud/temas-salud/programas-cribado-cancer/colon-y-recto>
15. Carrol MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem*. 2014 Jul;47(10-11):921-39.
16. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Castells A. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program, *Gastroenterology*. 2014;147: 628-636.
17. Chiang TH, Lee YC, Tu CH, Chiu HM, Wu MS. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. *CMJ*. 2011 Sep 20;183(13): 1474-81.
18. Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van 1687Roon AH, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for 1688 proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1570–8 1689
19. Omella I. Fecal Hemoglobin concentration, a good predictor of risk of advanced colorectal neoplasia in symptomatic and asymptomatic patients. *Gastroenterology*. 2017. 152 (Suppl 1): Su 1755
20. Fraser CG, Mathew CM, McKay K et al. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 2008; 57: 1256–1260.
21. Lieto E, Galizia G, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Pignatelli C. Hereditary colonic cancer. Analysis of 3 families at risk. *Minerva Chir*. 2000 Sep;55(9):617-22.
22. Rau TT, Dawson H, Hartmann A, Rüschoff J. Hereditary colorectal cancer : An update on genetics and entities in terms of differential diagnosis. *Pathologe*. 2017 May 4.
23. Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency Presentations of

Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017 Jun;97(3):529-545.

24. Harch QM, Kniery KR, Johnson EK Flores SA, Moeil DL, Thompson JJ et al. Screening or Symptoms? How Do We Detect Colorectal Cancer in an Equal Access Health Care System? *J Gastrointest Surg.* 2016 Feb;20(2):431-8.

25. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011 May 30;11:65.

26. Edwards JB. Screening for colorectal cancer using faecal blood testing: varying the positive cut-off value. *Pathology* 2005;37:565-568.