

## Revisión GRADE del cribado de Cáncer Colorrectal mediante el test bienal de Sangre Oculta en Heces. [Actualizada a 31-Mar-2017]

Mateo-Cotera A, Sánchez-Robles GA, Montañó-Barrientos A, Martín-Nava MA, Álvarez-Cienfuegos A, Gómez-Santana MC, Candela-Marroquín E. Revisión GRADE del cribado de Cáncer Colorrectal mediante test bienal de sangre oculta en heces. [Actualizada a 31-Mar-2017]. Página web [evalmed.es](http://evalmed.es), 26-mayo-2017. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-del-cribado-de-cancer-colorrectal-mediante-el-test-bienal-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandra-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade>

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos.

**Abreviaturas:** BRIC: beneficios, riesgos, inconvenientes y costes; CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; ECA: estudio aleatorizado con grupo control; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ITT: análisis por intención de tratar; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que con el control; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; RA: riesgo absoluto; PP: análisis por protocolo; RR: riesgo relativo; SOH: sangre oculta en heces; USPSTF (United States Preventive Services Task Force): grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**NOTA:** Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro. El término "tasa" se refiere a la incidencia de casos por 100.000 personas-año, salvo que se indique expresamente otra.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbi-mortalidad. En España supone el 3,8% de la mortalidad por todas las causas, por detrás de la mortalidad por insuficiencia cardíaca (5,3%), y por delante de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres (3,1%), de próstata en varones (3%), suicidio (1%), por caídas (0,7%) y por accidentes de tráfico interurbanos (0,3%). Tal cantidad de problema, que ha venido creciendo muy ligeramente en los últimos 15 años, ha motivado propósitos de reducirlos, como es el intento de detectarlo poblacionalmente en una fase temprana, cuando es más fácilmente tratable. El cribado poblacional mediante el test de sangre oculta en heces (SOH) es la estrategia más extendida, y ha sido objeto de evaluación mediante ensayos clínicos, reunidos o no en revisiones sistemáticas, como la de Hewitson y col en 2007 (1), o la del USPSTF en 2016 (2). Sin embargo, no hay revisiones cuyos resultados en salud se conviertan en la premisa principal de un razonamiento práctico (3), cuya segunda premisa sea *"Los beneficios, riesgos, inconvenientes y costes, que me son informados a mi nivel de comprensión, me convienen (o no) como miembro de mi comunidad y como persona, para aceptar la participación o tratamiento"*. La conclusión de un razonamiento práctico no es una descripción teórica, sino una acción: *"Basándome en los datos obtenidos (premisas principales), y encontrándome yo (como miembro de una comunidad interdependiente) en esta situación particular respecto a mi aspiración de vida buena (premisas singulares), entonces acepto o no la participación o tratamiento (acción como conclusión)"*.

En el tipo lógico "preguntar a las personas", tanto individualmente como miembros y razonadores prácticos de una colectividad, lo que les importa como premisa principal es la relevancia o magnitud del efecto de los resultados en salud graves, en primer lugar, y moderados, en segundo. El grado de verosimilitud importa a las personas porque de la calidad alta, moderada, baja o muy baja de la pieza cognitiva obtenida experimental u observacionalmente, se derivará el grado de certidumbre para tomar una decisión práctica libre y autónoma. La metodología GRADE ayuda también a la evaluación de las intervenciones de salud pública (4-6), no sólo para estimar la validez de la evidencia, sino para combinar los

resultados adecuadamente cuando no haya heterogeneidad clínica o estadística. Por eso hemos llevado a cabo esta evaluación sujetándonos a esta metodología.

## LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS: GRADO DE AVERSIÓN Y CANTIDAD DEL PROBLEMA.

La múltiple utilidad del CMBD proporciona datos epidemiológicos de calidad de evidencia desde baja a alta. Y así, para el período 1999-2015, hemos extraído las tasas de hospitalización y defunciones anuales por grupos de edad de las variables de resultados en salud para las que se postula el cribado de CCR mediante el test de SOH: **a) mortalidad por CCR**, suma de los cuatro códigos CIE 10: C18 + C19 + C20 + C21)<sup>1</sup>; **b) casos de CCR**, códigos CIE 9: 153 +154<sup>2</sup>; **c) mortalidad por todas las causas** (7). La validez de la información del CMBD es moderada para el CCR y la Mortalidad por CCR (8) y alta para la mortalidad por todas las causas. Las tasas anuales por tramos de edad las mostramos en la **tabla 1**.

**Tabla 1:** Promedios de tasas anuales por 100.000 en España 1999-2015 de: a) Hospitalización y defunciones por Cáncer Colorrectal ; y b) Defunciones por todas las causas.

Tramos de edad	Tasa anual promedio de Hospitalización por Cáncer de Colorrectal por 100.000 en España 1999-2015 (*)	Tasa anual promedio de Defunciones por Cáncer de Colorrectal por 100.000 en España 1999-2015 (*)	Tasa anual promedio de Defunciones por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2015 (*)
De 0 a 19 años	0,1	0,0	18,3
De 20 a 39 años	3,4	0,7	61,9
De 40 a 49 años	23,8	5,7	179,7
De 50 a 59 años	81,8	21,4	428,6
De 60 a 69 años	189,8	55,7	974,3
De 70 a 79 años	332,6	123,7	2624,9
De 80 a 84 años	403,3	220,9	6108,8
> 85 años	321,0	314,9	14537,9
<b>Total</b>	<b>76,0</b>	<b>31,1</b>	<b>864,6</b>

(\*) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 14-mayo-2017]

## RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO INFORMADO Y AUTÓNOMO.

Los resultados en salud que importan a las personas susceptibles de someterse al cribado de CCR mediante el test de SOH son los que mostramos en la **tabla 2**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo.

<sup>1</sup> Mortalidad por Cáncer Colorrectal: Lo forman las defunciones por: a) cáncer de colon (CIE 10: C18); b) tumor maligno de la unión rectosigmoidea (CIE 10: C19); c) tumor maligno de recto (CIE 10: C20); y d) tumor maligno del ano y del conducto anal (CIE 10: C21).

<sup>2</sup> Hospitalizaciones por Cáncer Colorrectal: Lo forman las hospitalizaciones por: a) neoplasia maligna de colon (CIE 9: 153); y b) neoplasia maligna de recto, unión rectosigmoidal y ano (CIE 9: 154).

**Tabla 2:** Resultados en salud que importan a las personas sanas que son susceptibles de someterse al cribado de Cáncer Colorrectal mediante el test de sangre oculta en heces, seguido de endoscopia.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año SIN la intervención	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año CON la intervención
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		

Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por Cáncer Colorrectal		
	8	Incidencia de Cáncer Colorrectal		

Aumento del riesgo basal en los falsos positivos	9	Mortalidad por colonoscopia		
	8	Perforación y/o hemorragia grave por colonoscopia que requiere cirugía		
	7	Otras complicaciones por colonoscopia que no requiere cirugía		
	6	Efectos psicológicos por falso positivo		

(\*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño: 1) Para las variables de beneficios esperables:** revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos. **2) Para los daños añadidos por falso positivo:** síntesis narrativa de los resultados encontrados en los ensayos clínicos de la revisión GRADE, y en los estudios observacionales y series de casos obtenidos de una búsqueda manual.

**Criterios de inclusión de nuestra búsqueda para las variables de beneficio:** Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que, en personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR, comparen el cribado bienal de CCR mediante el test de sangre oculta en heces (guayaco o inmunoquímico) frente al no cribado, cuyas variables primarias o secundarias analicen uno o más de los resultados en salud de la **tabla 2**; a saber: a) Casos de CCR; b) Mortalidad por CCR; y c) Mortalidad por cualquier causa.

Para localizar los ensayos clínicos en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 30-mar-2017: *(screening) AND (occult blood OR faecal blood OR fecal blood OR stool near occult OR FOBT OR FOB OR haemocult OR hemocult) AND (CRC OR colorect\* OR neoplasia OR cancer\* OR adenoma\* OR adenocarcinoma\* OR carcinoma\* OR tumor\* OR tumour\* OR death OR mortal\* OR survival) AND (random\*)*.

En la actualización a 30-mar-2017 se obtienen 891 artículos, y al añadir el filtro "Clinical trial", 349 artículos.

**Análisis estadístico y síntesis de los resultados:** Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de *p* (dos colas) para las diferencias mediante el test *t* para variables cuantitativas (9), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (9), o el test exacto de Fisher (10), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web [evalmed.es](http://evalmed.es) de variables dicotómicas (9). Ésta obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe, después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el

método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (11). Mediante ésta calculamos su riesgo relativo (RR) combinado con inversos de la varianzas de cada estudio, asumiendo el modelo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la  $I^2$  para expresar el índice de heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis) los calculamos para una confianza del 95%. (IC 95%). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis, para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos. Y hacemos lo mismo sobre el riesgo basal de la población española en el mismo tramo de edad representado en el metaanálisis, para obtener asimismo sus correspondientes RAR y el NNT.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alto índice de heterogeneidad estadística  $I^2$ , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianza o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (12). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la  $I^2$  es mayor del 75% (13).

## ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS.

Dos de los evaluadores (MA y SG), de forma independiente extrajeron y exploraron los 349 artículos obtenidos, y, tras resolver las divergencias, llegaron al siguiente esquema:

1) Excluyeron 329 por: a) no tratarse de cribados de personas sin historia ni factores elevados de CCR; b) no ser ensayos clínicos aleatorizados y controlados; o c) por no medir como variables primarias o secundarias los casos de CCR, las Muertes por CCR o la Mortalidad por cualquier causa.

2) Excluyeron definitivamente 1 estudio, por las razones resumidas en el **cuadro 1**, que había resultado dudoso tras la primera extracción de estudios.

3) Incluyeron 19 artículos que cumplían los criterios de inclusión, que corresponden a entregas sucesivas de 5 ensayos clínicos: FUNEN (14-18), GOTEBORG (19-22), JIASHAN (23), MINNESOTA (24-27) y NOTTINGHAM (28-32).

Estos 5 ensayos clínicos contaron con 505.458 participantes de Dinamarca, Suecia, Estados Unidos, Reino Unido y China, con una media de seguimiento de 7,6 a 30,5 años; y de ellos 5 informaron de Casos y Mortalidad por Cáncer Colorrectal (14-32), y 4 de Mortalidad por todas las causas (14-22, 24-32). Del estudio Minnesota se ha incluido el grupo de cribado bienal y no el anual. El estudio Jiashan se ha incluido porque los participantes del grupo de cribado negativos al test de SOH inmunoquímico vuelven a someterse al test al menos una vez más después de un período de espera.

De todos los estudios finalmente incluidos, hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (33), tal como mostramos en la **tabla 3**.

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), de los incluidos resumimos en las columnas de la **tabla 4** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los resultados que importan a los usuarios.

## RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE BENEFICIO

#### **A) CASOS DE CÁNCER COLORRECTAL (tabla 5):**

**1º Para la población de los 5 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 32% (heterogeneidad estadística moderada), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 0,147% casos de CCR por año entre los 251.177 participantes del grupo de cribado frente al 0,153% de los 254.281 del grupo control, **RR 0,96 (0,91-1,02)**. El promedio de edad de los participantes en el inicio fue de 55,6 años, y el promedio de seguimiento fue de 12,52 años.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 50-59 años:** Al aplicar el **RR 0,96 (0,91-1,02)** no habría diferencia estadísticamente significativa entre el 0,079% por año con cribado frente al 0,082% por año sin cribado.

**3º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 60-69 años:** Al aplicar el **RR 0,96 (0,91-1,02)** no habría diferencia estadísticamente significativa entre el 0,182% por año con cribado frente al 0,190% por sin cribado.

#### **B) MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL (tabla 6):**

**1º Para la población de los 5 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 0% (heterogeneidad estadística baja), hubo 0,066% Muertes por CCR por año en el grupo de los 251.177 participantes del grupo de cribado frente al 0,075% de los 254.281 del grupo de control; **RR 0,88 (0,83-0,93)**; **RAR 0,009% (0,005% a 0,013%)**, **NNT 11154 (7873 a 19121) por año**, equivalente a un **NNT 828 (585 a 1420) en 13,47 años**. El promedio de edad de los participantes en el inicio fue de 55,6 años, y el promedio de seguimiento fue de 13,47 años.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 50-59 años:** Al aplicar el **RR 0,88 (0,83-0,93)** habría una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,019% por año con cribado frente al 0,021% por año sin cribado, **RAR 0,0026% (0,002% a 0,004%)**, **NNT 38857 (27429 a 66613) por año**, equivalente a un **NNT 2885 (2036 a 4946) en 13,47 años**.

**3º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 60-69 años:** Al aplicar el **RR 0,88 (0,83-0,93)** habría una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,05% por año con cribado frente al 0,06% por año sin cribado, **RAR 0,0067% (0,004% a 0,009%)**, **NNT 14958 (10558 a 25642) por año**, equivalente a un **NNT 1111 (784 a 1904) en 13,47 años**.

#### **C) MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS (tabla 7):**

**1º Para la población de los 4 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 4% (heterogeneidad estadística baja), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 2,783% casos de CCR por año entre los 156.754 participantes del grupo de cribado frente al 2,780% de los 156.443 del grupo control, **1,00 (0,99-1,01)**. El promedio de edad de los participantes en el inicio es de 61,3 años, y el promedio de seguimiento fue de 17,06 años.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 50-59 años:** Al aplicar el **RR 1,00 (0,99-1,01)** no habría diferencia estadísticamente significativa entre el 0,43% con cribado frente al 0,43% sin cribado.

**3º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en de 60-69 años:** Al aplicar el **RR 1,00 (0,99-1,01)** no habría diferencia estadísticamente significativa entre el 0,98% con cribado frente al 0,97% sin cribado.

## **EFECTOS ADVERSOS GRAVES Y MODERADOS**

En 2013 Heleno y col publicaron una revisión sistemática que abarcó 57 ensayos clínicos sobre cribados de cáncer para cuantificar los daños añadidos de los que informaban.

Encontraron que sólo 2 (3,5%) cuantificaron los falsos positivos, 4 (7%) cuantificaron el sobrediagnóstico y 34 (59%) la mortalidad por todas las causas (34).

## A) COMPLICACIONES POR LAS ENDOSCOPIAS

### De ensayos clínicos de cribado de cáncer colorrectal

Tres de los cinco ensayos incluidos en nuestra revisión informan como efectos adversos las complicaciones por las endoscopias. A los 7,8 años el Nottingham informó que de 1474 colonoscopias hubo 7 (0,5%) perforaciones, 6 de las cuales requirieron cirugía y ningún paciente murió (35). A los 11,8 años de seguimiento del Minnesota, de las 12.246 colonoscopias llevadas a cabo, hubo 4 (0,033%) que ocasionaron perforación de colon (todas las cuales requirieron cirugía), y 11 (0,09%) que ocasionaron hemorragia grave (3 de las cuales requirieron cirugía) (36). En el Goteborg, se practicaron 2108 sigmoidoscopias flexibles, 1987 enemas de bario, 190 colonoscopias y 104 laparotomías. De las 2108 sigmoidoscopias, hubo 3 (0,14%) perforaciones de colon sigmoideo, que se recuperaron. De las 190 colonoscopias, hubo 1 (0,53%) complicación grave y 2 (1,05%) perforaciones, que se recuperaron. Se eliminaron 79 carcinomas sin mortalidad dentro de 1 mes, entre las que hubo las siguientes complicaciones: 2 re-laparotomías por hemorragia, 1 complicación cardiopulmonar, 1 en la bolsa del colon y 2 infecciones por la herida (37). Por su parte, Quintero y col, en un ínterin de un ECA aún en marcha sobre cribado de cáncer de colon que compara 1 colonoscopia frente al test de SOH inmunoquímico, encontró que, de las 4.953 colonoscopias del grupo de colonoscopias, hubo complicaciones en 24 sujetos (0,5%), y concretamente 12 sujetos con sangrado, 10 con hipotensión o bradicardia, 1 con perforación y 1 con desaturación (38).

### De revisiones narrativas

En una revisión narrativa en 1999, Atkin informa que de las personas sometidas a polipectomía, se puede esperar perforación en el 0,03%, y hemorragia en alrededor del 1% (39). Fisher, en una revisión narrativa sobre complicaciones de la colonoscopia, refiere que la tasa de sangrado es de 0,1 a 0,6% y la tasa de perforación es de 0,1 a 0,3%, y que estos riesgos aumentan con la edad (40).

### De estudios observacionales

En 2003 Gatto y col llevaron a cabo un estudio retrospectivo, sobre una muestra aleatoria de un 5% de los registros de pacientes de la base de datos de Vigilancia Epidemiológica, del Medicare de Estados Unidos, existentes entre 1991 y 1998. Se identificaron los registros de los pacientes mayores de 65 años sin cáncer que se habían sometido a sigmoidoscopia o colonoscopia, cuyos resultados fueron los siguientes:

1) Conjunto de endoscopia solicitada por todas las causas: De 39286 colonoscopias hubo 77 (0,2%) perforaciones, con resultado de 4 muertes en los 14 días siguientes. De 35298 sigmoidoscopias hubo 31 perforaciones, con resultado de 2 muertes en los 14 días siguientes.

2) Conjunto de endoscopia solicitada por positivo en un cribado de sangre oculta en heces: De 20163 colonoscopias hubo 27 perforaciones (0,134%), y de 25951 sigmoidoscopias hubo 14 perforaciones (0,054%) (41).

En 2006 se publicó un estudio prospectivo sobre pacientes del sistema sanitario Kaiser Permanente. Se sometieron a colonoscopia por diversas causas 16318 pacientes mayores de 40 años entre 1994 y 2002. Se produjeron complicaciones graves en un 0,08% y 0,7% sin y con biopsia o polipectomía respectivamente, y perforaciones en un 0,06% y 0,11% sin y con biopsia o polipectomía respectivamente. Como limitación, sólo el 0,7% de éstos procedían de positivos en el cribado de sangre oculta en heces, por lo que no es representativo de esta población (42).

## B) DISTRÉS PSICOLÓGICO ASOCIADO A LOS FALSOS POSITIVOS

En 1997 Lindholm y col publicaron el resultado de una encuesta semiestructurada y telefónica que contestaron 3548 participantes del estudio Goteborg. Tras recibir 156 participantes el resultado positivo un 60% tuvo una preocupación severa, que descendió al 10% cuando tras la endoscopia se les notificó que habían sido falsos positivos, y se mantuvo en esa proporción en los 60 participantes que eran verdaderos positivos (43).

En 1990 Mant y col publicaron una encuesta en la que preguntaban por la preocupación que tenían 54 pacientes SOH falsos positivos y 98 pacientes SOH negativo, emparejados por edad. La encuesta pide que contesten cuán preocupados están los participantes al recibir la invitación de participar en el programa de cribado, algún tiempo antes de comenzar, y cuando se les dio la noticia del positivo en el test. Hay cuatro respuestas: mucho, bastante, débilmente, nada. Si la validez se refiere a la capacidad de un cuestionario para la medición numérica del rasgo variable para el que se ha diseñado, parece tener poca validez, pues la opción muy preocupados la manifiesta el 9,3% en la invitación (antes de comenzar), el 5,6% al recibir la noticia de SOH positivo, y el 3,7% por el retraso hasta la colonoscopia. Esto revela que no tiene sensibilidad al cambio. Y lo mismo sucede en el extremo contrario, pues la opción nada preocupados la manifiesta el 31% en la invitación, el 31% al recibir la noticia de SOH positivo, y el 64% por el retraso hasta la colonoscopia (44).

Brasso y col publicaron en 2010 un estudio que consistió en una encuesta a los individuos que el Sistema Danés de Salud escribió para invitarles a participar en el cribado de CCR mediante la prueba de SOH. A un grupo de éstos, se les pidió participar en una investigación consistente en contestar la versión corta del cuestionario "SCL92 (symptom check list)", que contiene tres dominios de malestar psicológico: somatización, depresión y ansiedad. Los que aceptaron, se dividirían por partes iguales entre test SOH positivo (n= 259) y negativo (n= 253), y contestarían el cuestionario después de recibir el resultado del test de SOH, a los 3 meses y a los 12 meses. Entre el inicial y los 12 meses, contestaron al menos el 75%, sin diferencias entre ambos grupos. Las puntuaciones de cada dominio iban desde 0 (mínimo malestar) a 4 (máximo malestar).

Los SOH positivos se dividieron en SOH verdaderos positivos y SOH falsos positivos.

Al analizar sólo los falsos positivos, su comportamiento fue similar a los verdaderos positivos, a saber: la somatización y la depresión mejoran a los 3 meses, pero vuelven a la situación del inicio a los 12 meses. Y la dimensión ansiedad mejora a los 3 meses y se mantiene así a los 12 meses.

Al comparar los SOH falsos positivos frente a los SOH negativos se encontró que los falsos positivos tenían mayores puntuaciones de malestar en las tres dimensiones respecto a los negativos (45).

En 2013 Denters y col publicaron los resultados de un cuestionario sobre molestias e inconvenientes no psicológicos a 273 pacientes por la espera hasta la colonoscopia y la propia colonoscopia en pacientes con un test SOH positivo. La preparación con evacuantes intestinales fue calificada como lo más molesto, el procedimiento de colonoscopia como lo más doloroso, si bien con una intensidad débilmente embarazosa). Se asociaron con la menor molestia el tiempo de espera entre la notificación del test positivo y el resultado de la colonoscopia (46).

En 2014 Laing y col publicaron los resultados sobre el distrés psicológico de 55 personas con test SOH positivo frente a 110 personas con test SOH negativo emparejados por edad y sexo, a los 7, 14 y 120 días del resultado del test. Después de ajustar por edad, sexo y nivel de preocupación en el inicio, a los 7 a 14 días, fue 3,82 veces más probable informar trastornos del ánimo motivados por el CCR en el grupo SOH positivo que en el grupo SOH negativo, y una significativamente mayor puntuación en el Inventario de ansiedad estado-rasgo en el grupo SOH positivo frente al SOH negativo (38,8 vs 30,9;  $p=0,007$ ). A los 120 días los trastornos del ánimo

y la ansiedad parecieron disminuir a los niveles basales. La frecuencia en la preocupación por el CCR fue similar al anterior, siendo mayor en el grupo SOH positivo, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo SOH negativo (47).

## VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE LOS TESTS DE SANGRE OCULTA EN HECES

### 1º Test de guayaco

De los cinco estudios incluidos, Funen (16), Nottingham (26) y Minnesota (48) aportan todos los datos que nos permiten construir una tabla 2 x 2 para calcular los valores predictivos del test de SOH de guayaco (Hemocult). El conjunto de estas tres observaciones alcanza a 260.955 muestras de SOH, consecuencia de las iniciales y sucesivas aplicaciones del test a 138.590 participantes, cuya media de edad en el inicio fue de 61 años. Tras un tiempo medio de seguimiento de 7,9 años se obtienen los siguientes resultados de evaluación de la prueba diagnóstica:

#### Funen + Nottingham + Minnesota, Test SOH de guayaco deshidratado o rehidratado

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
717/260955 (0,27%)	5,3% (4,8% a 5,7%)	99,9% (99,9% a 99,9%)	75,2% (71,9% a 78,2%)	96,3% (96,2% a 96,3%)	20,1

Esto significa que por cada 10.000 test de SOH, habría 373 falsos positivos, 7 falsos negativos, 21 verdaderos positivos y 9.600 verdaderos negativos. Estos resultados y los datos de los que se obtienen pueden verse con más precisión en el **suplemento 3**.

### 2º Test inmunoquímico y test de guayaco en dos poblaciones similares

Es menos incómodo para el participante el test inmunoquímico de SOH que el test de guayaco (Hemocult). En 2011 Levi y col publicaron los resultados de un estudio en Israel sobre el valor predictivo del CCR tras el test de sangre oculta en heces, seguido de colonoscopia. De los 7880 individuos de 50 a 75 años invitados, participaron 2269 en el clúster de test SOH de guayaco; y de los 4651 invitados, participaron 1204 en el clúster del test SOH inmunoquímico. Los test positivos fueron evaluados mediante colonoscopia en ambos grupos para diagnosticar las neoplasias y/o adenomas. Como hubo dos años de seguimiento, durante ese tiempo los CCR no diagnosticados pudieron conocerse a través del Registro Nacional del Cáncer de Israel.

Contando con que, en este tipo de evaluación, las muestras son pequeñas para ser representativas, los investigadores encontraron un rendimiento de semejante magnitud, si bien el SOH de guayaco con más especificidad, pero más falsos negativos y el SOH inmunoquímico con más sensibilidad, pero más falsos positivos (49). Los valores obtenidos en ambos grupos fueron éstos:

#### Test SOH de guayaco seguido de colonoscopia (Levi y col)

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
13/2269 (0,57%)	9% (4,6% a 16,7%)	99,8% (99,5% a 99,9%)	61,5% (35,5% a 82,3%)	96,4% (95,5% a 97,1%)	17

Test SOH inmunoquímico seguido de colonoscopia (Levi y col)

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
6/1204 (0,5%)	3,4% (1,6% a 7,3%)	100% (99,6% a 100%)	100% (61% a 100%)	85,9% (83,8% a 87,8%)	7

Allison y col también encontraron más sensibilidad y menos especificidad con el inmunoquímico que con el de guayaco tras 2 años de seguimiento, si bien estudiando los CCR distales, en tres grupos de individuos de 50 años sin historia de enfermedad ni factores de riesgo aumentados del Kaiser Permanent: el primero sólo con el de guayaco, el segundo sólo con el inmunoquímico y el tercero con una combinación de ambos. Refiriéndose sólo a CCR distales, el rendimiento fue ligeramente mejor con la combinación que con el inmunoquímico sólo, y con éste mejor que mejor con el de guayaco (50). Los valores obtenidos fueron éstos:

CCR distales mediante test SOH de guayaco seguido de colonoscopia (Allison y col)

Si prevalencia previa	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	Factor Bayes +
14/5799 (0,24%)	1,5% (0,8% a 2,9%)	99,9% (99,8% a 100%)	64,3% (38,8% a 83,7%)	90,1% (89,3% a 90,8%)	6,5

CCR distales mediante test SOH inmunoquímico seguido de colonoscopia (Allison y col)

Si prevalencia previa	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	Factor Bayes +
11/5356 (0,21%)	5,2% (2,8% a 9,6%)	100% (99,9% a 100%)	81,8% (52,3% a 94,9%)	96,9% (96,4% a 97,4%)	26,7

CCR distales mediante combinación de ambos tests SOH, seguido de colonoscopia (Allison y col)

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
65/9989 (0,65%)	6,9% (5,2% a 9%)	99,8% (99,7% a 99,9%)	73,8% (62% a 83%)	93,5% (93% a 93,9%)	11,3

**3º Test genético multi DNA frente a inmunoquímico en la misma población**

En 2014 Imperiale y col publicaron un estudio sobre 9989 individuos de 50 a 84 años sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR, a todos los cuales se les practicó una colonoscopia y se les pidió una muestra de heces. Todas las muestras de heces fueron analizadas mediante el test inmunoquímico y el test genético multi DNA. Cuando los diagnósticos de CCR con la colonoscopia se compararon con los obtenidos mediante ambos tests, obtuvieron un rendimiento escasamente superior con el inmunoquímico que con el genético multi DNA. El genético fue más sensible, menos específico y tuvo más falsos positivos que el inmunoquímico (51). Los valores obtenidos fueron éstos:

Test inmunoquímico en relación a cualquier CCR detectado por colonoscopia (Imperiale y col)

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
65/9989 (0,65%)	6,9% (5,2% a 9%)	99,8% (99,7% a 99,9%)	73,8% (62% a 83%)	93,5% (93% a 93,9%)	11,3

Test Multi DNA en heces en relación a cualquier CCR detectado por colonoscopia (Imperiale y col)

Si prevalencia previa	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Factor Bayes +
65/9989 (0,65%)	3,7% (2,9% a 4,7%)	99,9% (99,8% a 100%)	92,3% (83,2% a 96,7%)	84,3% (83,5% a 85%)	5,9

## ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Hemos llevado a cabo tres análisis de sensibilidad:

1) No hay cambios en las tres variables aplicando el modelo de efectos fijos respecto al de efectos aleatorios aplicado inicialmente. Continúan siendo no estadísticamente significativas las diferencias en Casos de CCR, con un RR 0,965 (0,928-1,004), y en Mortalidad por todas las causas, con un RR 1,000 (0,933-1,007). La Mortalidad por CCR, con un RR 0,870 (0,822-0,921), no cambia su relevancia clínica.

2) Eliminando el ensayo Jiashan, no hay cambios en las variables Casos por CCR y Mortalidad por CCR. La Mortalidad por todas las causas no se ve afectada porque el Jiashan no informaba sobre esta variable.

3) Añadiendo el subgrupo de cribado anual del Minnesota, continúan siendo no estadísticamente significativas las diferencias en Casos por CCR, con un RR 0,96 (0,90-1,02), ni en la Mortalidad por todas las causas, con un RR 1,00 (0,99-1,01). En la variable Mortalidad por CCR, hay una pequeña mejora en el efecto combinado, con un RR 0,85 (0,78-0,92), que no cambia sustancialmente la relevancia clínica, pues aplicado a la población española de 50-59 años se obtiene un NNT 2308 (1649 a 4327) en 13,47 años, y aplicado a la población española de 60-69 años se obtiene un NNT 888 (635 a 1666) en 13,47 años.

## DISCUSIÓN

1) La misión (*telos*) de toda intervención sanitaria es disminuir en una magnitud relevante los riesgos basales graves y moderados de un individuo que forma parte de una comunidad de individuos interdependientes que interaccionan con el ambiente, sin que tal intervención añada riesgos que igualen o superen los de la situación inicial. El resultado del balance entre los beneficios (riesgos evitados) y los riesgos añadidos, además debe justificar los inconvenientes y los costes, en el marco de los valores y preferencias del individuo autónomo, e informado hasta garantizar su comprensión, de modo que como razonador práctico pueda tomar la mejor decisión para sí y para su comunidad (52).

Los cribados poblacionales son intervenciones de una categoría especial que también tienen esta misión, y tal misión es la que hemos pretendido ponderar al evaluarlas mediante la metodología GRADE. Y como la efectividad está en función de los riesgos basales de la población, hemos utilizado los riesgos basales de la población española. Para lo que ello hemos extraído los datos del CMBD 1999-2015, los cuales tienen una validez moderada en la información de Casos de CCR y Mortalidad por CCR, y alta en la Mortalidad por todas las causas.

2) Nuestra revisión GRADE no ha encontrado diferencia estadísticamente significativa en la Mortalidad por todas las causas en 17 años de seguimiento, ni en los Casos de CCR en 12,5 años. Ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la Mortalidad por CCR en 13,5 años de muy baja magnitud de efecto. Esta es una prueba más de una intervención que se menciona por evitar muertes por CCR (con muy baja magnitud de efecto), sin evitar muertes por todas las causas, porque las pocas muertes evitadas por CCR se compensan con las muertes añadidas por otras causas que el CCR (53).

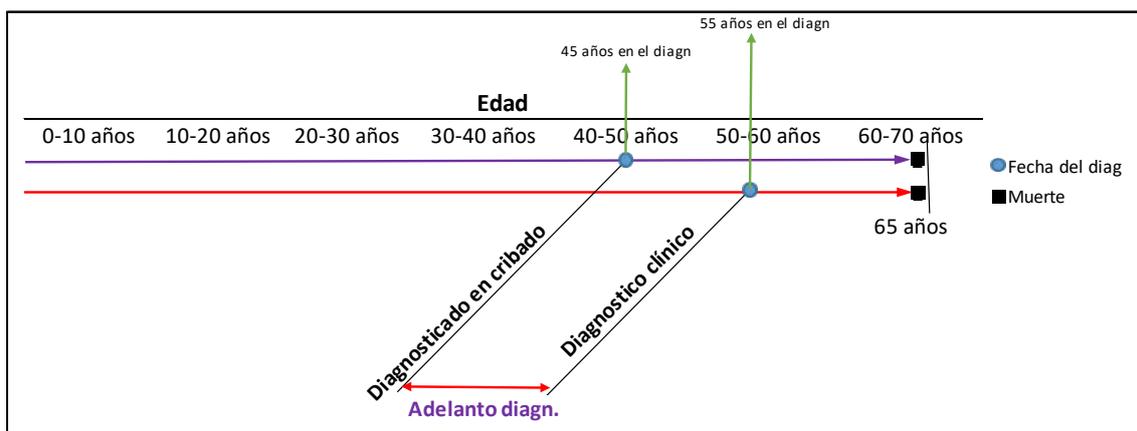
En el apartado de evaluación de los tests de SOH como prueba diagnóstica, el inmunoquímico es menos incómodo que el de guayaco, pero los rendimientos de ambos

parecidos (como puede observarse en sus valores predictivos y el en Factor de Bayes). El test genético multi DNA puede ser más sensible que el inmunoquímico, pero al ser menos específico, su rendimiento es inferior, con una tasa mayor de falsos positivos.

Entre los inconvenientes para los usuarios de este programa de cribado, muy resumidamente cabe citar: Recibir la invitación para participar, tiempo y recursos para participar, contacto con una institución sanitaria estando sano, toma de la/s muestra/s de heces y envío o traslado a la institución sanitaria, espera del resultado del test, someterse a una colonoscopia o diagnóstico por imagen tras enema de bario, y nueva espera del resultado.

De los costes no podemos dar cuenta, porque excede de los medios y objetivos de esta revisión calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización, más los indirectos de la campaña sanitaria del programa de cribado.

3) No hemos podido ponderar algunos riesgos de sesgos en este programa. El primero es el sesgo de sobrediagnóstico, cuando se detectan lesiones que, aunque potencialmente malignas, podrían no evolucionar a una enfermedad avanzada, cuyos afectados además recibirán tratamientos agresivos. El segundo es el potencial sesgo del adelanto diagnóstico (lead time bias), en el que se incurre cuando la supervivencia es medida como tiempo desde el diagnóstico, y el evento de interés (generalmente mortalidad) podría ocurrir a la misma edad que en las personas no sometidas a cribado. El tercero es el sesgo de la duración de la enfermedad, pues por su mayor evolución en el tiempo, es más frecuente detectar los casos de progresión más lenta de la enfermedad. En el supuesto de que los casos de progresión rápida sean de peor pronóstico, la supervivencia estaría sesgada a favor del cribado.



4) En 2009 Gigerenzer y col realizaron entrevistas personales cara a cara asistidas por ordenador a 10.228 personas seleccionadas mediante un método de cuotas de representación en nueve países europeos (Austria, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, Rusia, España y el Reino Unido), para evaluar las percepciones en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama y de próstata con la participación en el cribado de mamografía y de PSA (antígeno específico prostático). La inmensa mayoría de los ciudadanos de los 9 países europeos sobreestimó sistemáticamente los beneficios de los cribados de mamografía y de PSA. En los 9 países investigados, los médicos y otras fuentes de información tendieron a aumentar la sobreestimación en vez de reducirla (54). Y esto sucede principalmente porque no se les comunica la magnitud de los riesgos evitados y añadidos garantizando el nivel de comprensión.

Un estudio que analizó los folletos informativos de instituciones públicas de Alemania, Italia, España y Francia a mujeres sobre sus programas de cribado de mamografías concluye que continúan ocultando la información que es esencial para tomar una decisión informada (55). En el mismo campo semántico están las conclusiones de Gaissmaier y Gigerenzer, en su capítulo "Cuando los pacientes mal informados intentan tomar decisiones en salud", en el que, mediante

el análisis de los folletos de información al usuario de varios países para participar en programas públicos, identifican los efectos adversos que deliberada o indeliberadamente faltan, y los sesgos cognitivos a los que inducen algunas de las formas en que comunican los beneficios (54).

5) ¿Cuánta información se debe dar a los pacientes sobre los riesgos de una intervención o tratamiento? ¿Y quién decide lo que un paciente necesita saber? Hasta ahora, en el Reino Unido, a los médicos se les ha permitido decidir esto, y desde hace 30 años la prueba de Bolam especificaba que su actuación se consideraría correcta si era apoyada por un organismo responsable de opinión médica. Pero todo esto ha cambiado en el Reino Unido tras la Sentencia Montgomery del Tribunal Supremo, que establece que corresponde a los pacientes decidir si los riesgos del tratamiento, y las opciones alternativas, les son adecuadamente comunicadas. La Sentencia implica nuevas normas de consentimiento informado: el paciente decide, y para eso hay que informarle numérica y/o gráficamente los riesgos en cuestión para alcanzar su nivel de comprensión (es decir, un nivel inmediatamente superior al nivel básico de la cognición, al que, siguiendo a Bloom, denominamos nivel de entendimiento) (56).

Entre los varios formatos de información a los usuarios, uno de los que mejor ayuda a la toma de decisiones es el “Fact Box”, una hoja de información al usuario que se basa en la Teoría de Comunicación de Riesgos del Instituto Max Planck del Desarrollo Humano (Berlín), sección del Harding Center for Risk Literacy (57).

Siguiendo esa teoría, y utilizando sus formatos, nosotros hemos elaborado dos Hojas de Información al Usuario (Fact Boxes), una para la franja de 50-59 años y otra de 60-69 años, que incluimos en el **cuadro 3**. Y, dado que, algunas personas con baja destreza numérica podrían alcanzar el nivel de entendimiento, pero no el de comprensión, en el **suplemento 4** mostramos cada Fact Box acompañado de su correspondiente gráfico de iconos.

## CONCLUSIONES

Para personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR, que participan en un programa de cribado de CCR mediante el test de sangre oculta en heces bienal, los resultados esperables al aplicar los riesgos basales de la población española en las franjas etarias 50-59 y 60-69 años, frente a personas similares que no participan en el cribado, son los siguientes:

### **1º Beneficios (riesgos evitados):**

**Casos de CCR.** Con un **RR 0,96 (0,91-1,02)** no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**Mortalidad por CCR.** Para la población de los 5 ECA del metaanálisis, con una heterogeneidad  $I^2$  del 0%, se obtiene un RR 0,88 (0,83-0,83). **Al aplicarlo a los riesgos basales de la población española en de 50-59 años:** habría una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,019% por año con cribado frente al 0,021% por año sin cribado, RAR 0,0026% (0,002% a 0,004%), **NNT 38857 (27429 a 66613) por año**, equivalente a un **NNT 2885 (2036 a 4946) en 13,47 años**. **Al aplicarlo a los riesgos basales de la población española en de 60-69 años:** habría una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,05% por año con cribado frente al 0,06% por año sin cribado, RAR 0,0067% (0,004% a 0,009%), **NNT 14958 (10558 a 25642) por año**, equivalente a un **NNT 1111 (784 a 1904) en 13,47 años**.

**Mortalidad por todas las causas.** Con un **RR 1,00 (0,99-1,01)** no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**2º Riesgos añadidos:** Con los riesgos basales de la población española, en 12 años de seguimiento:

1) Por cada 1000 personas de 50-59 años, habría 180 falsos positivos, de los cuales menos de 1 (0,36) sufrirían perforación u otra complicación grave derivada de la intervención con colonoscopia.

2) Por cada 1000 personas de 60-69 años, habría 397 falsos positivos, de los cuales menos de 1 (0,74) sufrirían perforación u otra complicación grave derivada de la intervención con colonoscopia.

3) Con un conocimiento aún impreciso por pruebas experimentales todavía no consistentes, esos falsos positivos experimentarían distrés psicológico de intensidad variable, que duraría entre 0 y 120 días.

**3º Inconvenientes:** Recibir la invitación para participar, tiempo y recursos para participar, contacto con una institución sanitaria, toma de la/s muestra/s de heces y envío o traslado a la institución sanitaria, espera del resultado del test, someterse a una colonoscopia o diagnóstico por imagen tras enema de bario, y nueva espera del resultado.

**4º Costes:** Excede de los medios y objetivos de esta revisión calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en participantes, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria del programa de cribado.

## Referencias:

1. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD001216.2.
2. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM. Screening for Colorectal Cancer Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016 Jun 21;315(23):2576-94.
3. Alasdair MacIntyre. Tras la virtud (Del original: AfterVirtue, 1984). Amelia Valcárcel (trad.). Barcelona. Ed Crítica. 2001. 2ª Ed 2004. Cap 12: Las virtudes según Aristóteles. El razonamiento práctico. p. 214-215.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8.
5. Durrheim DN, Reingold A. Modifying the GRADE framework could benefit public health. J Epidemiol Community Health. 2010 May;64(5):387.
6. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. J Epidemiol Community Health 2011 May;65(5):392-5.
7. Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 14-mayo-2017]
8. Márquez-Cid M, Valera-Niñirola, Chirlaque-López MD, Tortosa-Martínez J, Párraga-Sánchez E, Navarro-Sánchez C. Validación de los códigos diagnósticos de cáncer de colon y recto del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Gac Sanit. 2006 Jul 18;20(4):266-72.
9. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora\\_rar\\_y\\_nnt\\_por\\_incid\\_acumuladas\\_desde\\_hr\\_y\\_desde\\_ma.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls) y [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_cont.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls)
10. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
11. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

13. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
14. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Søndergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Jun;24(5):599-606.
15. Kronborg O, Fenger C, Worm J, Pedersen SA, Hem J, Bertelsen K, Olsen J. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(1):47-52.
16. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996 Nov 30;348(9040):1467-71. Nov 30;348(9040):1467-71.
17. Jørgensen, O.D, Kronborg, O, Fenger, C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002 Jan;50:29–32.
18. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Sep;39(9):846-51.
19. Kewenter J, Björk S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahrén C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer*. 1988 Aug 1;62(3):645-51.
20. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Follow-up after screening for colorectal neoplasms with fecal occult blood testing in a controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 1994 Feb;37(2):115-9.
21. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1994 May;29(5):468-73.
22. Lindholm, E, Brevinge, H, Haglind, E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2008;95(8):1029–36.
23. Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K, Yao K, Zhou L, Wang L, Qiu P, Deng Y, Zhang S. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003 Jan;46(1):51-8.
24. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1365-71.
25. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Mar 3;91(5):434-7.
26. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1603-7.
27. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1106-14.
28. Hardcastle JD, Farrands PA, Balfour TW, Chamberlain J, Amar SS, Sheldon MG. Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Lancet*. 1983 Jul 2;2(8340):1-4.
29. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD, Balfour TW, Amar SS, Armitage NC, Moss SM. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet*. 1989 May 27;1(8648):1160-4.
30. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996 Nov 30;348(9040):1472–77.
31. Scholefield, J.H, Moss, S, Sufi, F, Mangham, C.M, Hardcastle, J.D. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomized controlled trial. *Gut* 2002 Jun;50(6):840–844.
32. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyne DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012 Jul;61(7):1036-40.

33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
34. Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS, Jørgensen KJ, Brodersen J. Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ*. 2013 Sep 16;347:f5334.
35. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NC, Scholefield JH, Mangham CM. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999 Oct;45(4):588–592.
36. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1365-71.
37. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jun;39(6):676-80.
38. 325. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):697-706.
39. Atkin WS. Screening for colorectal cancer: the heart of the matter. *Gut* 1999 Oct;45(4):480-1.
40. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD on behalf of the ASGE Standards of Practice Committee. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011 Oct;74(4):745-52.
41. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Feb 5;95(3):230-6.
42. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Schulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*. 2006 Dec 19;145(12):880-6.
43. Lindholm E, Berglund B, Kewenter J, Haglund E. Worry associated with screening for colorectal carcinomas. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Mar;32(3):238-45.
44. Mant D, Fitzpatrick R, Hogg A, Fuller A, Farmer A, Verne J, et al. Experiences of patients with false positive results from colorectal cancer screening. *Br J Gen Pract*. 1990 Oct;40(339):423-5.
45. Brasso K, Ladelund S, Frederiksen BL, Jørgensen T. Psychological distress following fecal occult blood test in colorectal cancer screening—a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Oct;45(10):1211-6.
46. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. Patient burden of colonoscopy after positive fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2013;45(5):342-9.
47. Laing SS, Bogart A, Chubak J, Fuller S, Green BB. Psychological distress after a positive fecal occult blood test result among members of an integrated healthcare delivery system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jan;23(1):154-9.
48. Mandel JS, Bond JH, Bradley M, Snover DC, et al. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology*. 1989 Sep;97(3):597-600.
49. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 2011 May 15;128(10):2415-24.
50. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF, Selby JV. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 3;99(19):1462-70.
51. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):187-8.
52. Grupo evalmed-GRADE. Apuntes de ética para navegantes sanitarios [versión reducida]. Web [evalmed.es](http://evalmed.es) 3-nov-2014. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/varios/apuntes-de-etica-para-navegantes-sanitarios-version-reducida>
53. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives”—and what we can do about it. *BMJ* 2016 Jan 6;352:h6080.
54. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Sep 2;101(17):1216-20.
55. Gummersbach E, Piccoliori G, Zerbe CO, Altiner A, Othman C, Rose C, Abholz HH. Are women getting relevant information about mammography screening for an informed consent: a critical appraisal of

information brochures used for screening invitation in Germany, Italy, Spain and France? Eur J Public Health. 2010 Aug;20(4):409-14.

56. Gaissmaier W, Gigerenzer G. When Misinformed Patients Try to Make Informed Health Decisions. Chapter (PDF Available) · January 2011. DOI: 10.13140/2.1.4709.6641. In book: Better Doctors, Better Patients, Better Decisions: Envisioning Healthcare 2020, Publisher: Cambridge, MA: MIT Press., Editors: Gerd Gigerenzer, J. A. Muir Gray, pp.29–42. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/270820146> [When Misinformed Patients Try to Make Informed Health Decisions](https://www.researchgate.net/publication/270820146)

57. Goodle F. New rules of consent: the patient decides. BMJ 2015 March 19;350:h1534.

58. Harding Center for Risk Literacy: <https://www.harding-center.mpg.de/en/box/magazin1/9433-fact-boxes>

**Cuadro 1: Motivos de la exclusión de estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios que no cumplían los criterios de inclusión.**

**Estudios que parecen ensayos clínicos pero que resultan ser estudios cuasi experimentales.**  
 - Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004 Jun;126(7):1674-80.

**Cuadro 2: Definición de caso, exhaustividad en su medición y recogida de su incidencia.**

**Casos CCR:** Los cinco estudios sólo mencionan que se diagnostican por anatomo-patólogos.

**Mortalidad por CCR:**

a) Estudio Funen: La causa de muerte por CCR fue certificada en pacientes que tenían un diagnóstico previo de CCR, o tenían CCR en el momento de su muerte cuando uno de los siguientes criterios se cumplió: a) propagación a distancia histológica o clínicamente confirmada; b) carcinomatosis o invasión de órganos vecinos; c) CRC no resecable; o d) CCR con perforación que ocasionó peritonitis. Cuando los investigadores no podían decidir si el CCR era la causa de muerte, remitían el caso a un comité de revisión independiente (patólogo, cirujano, especialista en medicina interna, oncólogo, médico general).

b) Estudio Goteborg, Nottingham y Minnesota: Sólo mencionan que son las recogidas por los registros de mortalidad por causas.

c) Jiashan: No mencionan cómo los asignan.

**Mortalidad por todas las causas:** Salvo el estudio Jiashan (que no recoge esta variable), los otros cuatro restantes los recogen de los registros de defunciones.

**Cuadro 3: Hojas de Información a los usuarios (Fact Boxes).**

<b>Cribado de cáncer colorrectal mediante el test de sangre oculta en heces</b>		
Número de eventos esperables (aplicando los resultados de la evaluación GRADE <sup>(*)</sup> ) a los riesgos basales de España) en españoles <b>de 50 a 59 años</b> que participasen o no en un programa de cribado bienal, durante 12 años de seguimiento.		
	<b>1.000 personas SIN cribado</b>	<b>1.000 personas CON cribado</b>
<b>Beneficios</b>		
Muertes por cualquier causa	51	51
Muertes por cáncer colorrectal	3	2
Casos de cáncer colorrectal	10	10
<b>Daños asociados a los falsos positivos</b>		
Falsos positivos si se utiliza el test de guayaco	--	180
Personas que tienen una complicación mayor derivada de la intervención de la colonoscopia (hemorragia mayor, perforación)	--	0,36
Distrés psicológico asociado a un falso positivo (conocimiento aún impreciso por pruebas experimentales todavía no consistentes)	--	Variable intensidad que dura entre 0 y 120 días
<p><small>(*) Fuente: Mateo-Cotera A, Sánchez-Robles GA, Montañño-Barrientos A, Martín-Nava MA, Álvarez-Cienfuegos A, Gómez-Santana MC, Candela-Marroquín E. Revisión GRADE del cribado de Cáncer Colorrectal mediante test bienal de sangre oculta en heces. [Actualizada a 31-Mar-2017]. Página web evalmed.es, 26-mayo-2017. Disponible en: <a href="http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-del-cribado-de-cáncer-colorrectal-mediante-el-test-bienal-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandra-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade">http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-del-cribado-de-cáncer-colorrectal-mediante-el-test-bienal-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandra-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade</a></small></p>		

<b>Cribado de cáncer colorrectal mediante el test de sangre oculta en heces</b>		
Número de eventos esperables (aplicando los resultados de la evaluación GRADE <sup>(*)</sup> a los riesgos basales de España) en españoles <b>de 60 a 69 años</b> que participasen o no en un programa de cribado bienal, durante 12 años de seguimiento.		
	<b>1.000 personas SIN cribado</b>	<b>1.000 personas CON cribado</b>
<b>Beneficios</b>		
Muertes por cualquier causa	115	115
Muertes por cáncer colorrectal	7	6
Casos de cáncer colorrectal	22	22
<b>Daños asociados a los falsos positivos</b>		
Falsos positivos si se utiliza el test de guayaco	--	397
Personas que tienen una complicación mayor derivada de la intervención de la colonoscopia (hemorragia mayor, perforación)	--	0,74
Distrés psicológico asociado a un falso positivo (conocimiento aún impreciso por pruebas experimentales todavía no consistentes)	--	Variable intensidad que dura entre 0 y 120 días
<p><sup>(*)</sup> Fuente: Mateo-Cotera A, Sánchez-Robles GA, Montañó-Barrientos A, Martín-Nava MA, Álvarez-Cienfuegos A, Gómez-Santana MC, Candela-Marroquín E. Revisión GRADE del cribado de Cáncer Colorrectal mediante test bienal de sangre oculta en heces. [Actualizada a 31-Mar-2017]. Página web <a href="http://evalmed.es">evalmed.es</a>, 26-mayo-2017. Disponible en: <a href="http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-del-cribado-de-cáncer-colorrectal-mediante-el-test-bienal-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandro-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade2017">http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-del-cribado-de-cáncer-colorrectal-mediante-el-test-bienal-de-sangre-oculta-en-heces-actualizada-a-31-mar-2017-alejandro-mateo-cotera-y-grupo-evalmed-grade2017</a>. Página web <a href="http://evalmed.es">evalmed.es</a>, 30-mayo-2017. Disponible en:</p>		

**Tabla 3: Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.**

	FUNEN (14-18)	GOTEBORG (19-22)	JIASHAN (23)	MINNESOTA (24-27)	NOTTINGHAM (28-32)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	Personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR. Reducción Mort CCR en cribado vs no cribado	Personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR. Reducción Mort CCR en cribado vs no cribado	Personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR. Reducción Mort CCR en cribado vs no cribado	Personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR. Reducción Mort CCR en cribado vs no cribado	Personas sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR. Reducción Mort CCR en cribado vs no cribado
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	Sí, central de aleatorización. Bloques de 14 (3 screen, 3 contr y 8 no reclutados). Esposos en mismo grupo	No lo informa	Sí, central de aleatorización. 10 clústers cribado se emparejan con 11 clústers control	La aleatorización se balanceó por edad, sexo y lugar de residencia	La aleatorización se hizo por hogar, y la mitad de los hogares sólo tenían una persona elegible
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	Sí	No lo informa (bajo riesgo de sesgo en este caso)	Sí	No lo informa	No lo informa (bajo riesgo de sesgo en este caso)
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	Equilibrados en los tramos quinquenales de edad varones vs varones (p= 0,94); mujeres vs mujeres (P= 0,88); ambos sexos (p= 0,89). No informan en otras variables	Equilibrados en la edad. No informan en sexo y otras variables	Equilibrados en los tramos quinquenales de edad varones vs varones (p= 0,99), mujeres vs mujeres (p= 0,99), y ambos sexos (p= 0,99). No informan en otras variables	Equilibrados en los tramos quinquenales de edad varones vs varones (p= 0,64), mujeres vs mujeres (p= 0,22), y ambos sexos (p= 0,18). No informan en otras variables	Equilibrados en los tramos quinquenales de edad varones vs varones (p= 0,35), mujeres vs mujeres (p= 0,87), ambos sexos (p= 0,78). No informan en otras variables
¿Asignación oculta para los controles?:	Sí	Sí	No porque todos los individuos fueron informados antes de comenzar	No	Sí
¿Asignación oculta para los médicos que hacen el seguimiento?:	No	No	No	No	No
Definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos	Resumidos en el cuadro 2	Resumidos en el cuadro 2	Resumidos en el cuadro 2	Resumidos en el cuadro 2	Resumidos en el cuadro 2
¿Se mantiene oculta la secuencia de aleatorización para los que asignan los eventos?:	Sí al evaluar los certificados de defunción. Sí para el investigador que hace la estadificación de Dukes de los tumores y la clasificación de los adenomas	Sí para Mort por CCR. No lo indica para el patólogo que hace la estadificación de Dukes	Los lectores del test SOH, entrevistadores de campo, patólogos y evaluadores fueron independientes entre sí	Sí para Mort por CCR y Mort. No se informa por los patólogos que asignan laos CCR y su estadificación	Sí para los CCR, adenomas y Mort por CCR. No se informa por los que asignan la Mort
Validez de la información de los eventos registrados:	Validez alta en CCR, Mort CCR y Mort	Validez alta en CCR, Mort CCR y Mort	Validez alta en CCR [99,9% en cribado y registros 94,5% en control], en Mort CCR [99,9% en cribado y 97,6% en control] y Mort	Validez alta en Mort CCR y Mort. No podemos calificar la validez de información de CCR	Validez alta en CCR, Mort CCR. No podemos calificar la validez de información de Mort
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?:	Sí, los que no responden a la invitación a cribado también son analizados.	Se censura a los que emigran de Gotemburgo	No informa	No informa	Sí, los que no responden a la invitación a cribado también son analizados. Se censura a los que emigran de Nottingham
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	por ITT	por ITT	por ITT	por ITT	por ITT
¿Los resultados son consistentes despues de los análisis de sensibilidad?:	Colegimos que sí	Colegimos que sí	No podemos colegirlo	No podemos colegirlo	No podemos colegirlo
Conflictos de intereses:	No informan	No informan	No informan	No informan	No informan
Financiación:	No informan, pero agradecen apoyo a Soc Danesa Cáncer, Municipio Funen, Consejo Danés de Investigación, Univ Odense y Fundac Albani y pequeñas fundaciones.	Financiado por una beca de la Sociedad Sueca del Cáncer, y por las Fundaciones Assar Gabrielsson, Jubilleumskliniken y de Investigación Arne Lundbergs	Financiado por los 7º y 8º Planes Nacionales de Ciencia Médica Estratégica	Financiado por el Instituto Nacional del Cáncer	Financiado por el Consejo de Investigación Médica y por el Departamento de Salud.
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA:	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada
<b>Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos</b>					
CCR	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Mortalidad por CCR	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Mortalidad por cualquier causa	Alta-Moderada	Alta-Moderada	No informa	Moderada	Moderada

Tabla 4: Esquema PICO de la revisión sistemática de ensayos clínicos de cribado de cáncer colorrectal mediante sangre oculta en heces vs no cribado [actualizado a 31-mar-2017]					
Ensayo clínico	FUNEN (14-18)	GOTEBORG (19-22)	JIASHAN (23)	MINNESOTA (24-27)	NOTTINGHAM (28-32)
<b>Población</b>	61.933 participantes sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR (30.967 / 30.966), edad 45-75 años, habitantes de isla de Fionia (Dinamarca)	68.308 participantes sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR (34.144 / 34.164), edad 60-64 años, habitantes de Gotemburgo (Suecia)	192.261 participantes sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR (94.423 vs 97.838), edad 30 años en adelante, habitantes de Jiashan (China)	46.551 participantes sin historia ni factores de riesgo elevados de CCR (15.570 anual, 15.587 bienal vs 15.394 control), edad 50-80 años, voluntarios para la American Cancer Society, veteranos y empleados de Minnesota	150.251 individuos sanos (75.253 vs 74.998), edad 45-74 años, habitantes de Nottingham (Reino Unido)
<b>Grupo de intervención</b>	cribado bienal mediante Hemocult deshidratado, con restricción dietética 3 días previos. Dos cartas recordatorio para ronda inicial y una para los siguientes. A los positivos se les ofrece colonoscopia o enema de bario si no se puede o la rechazan. Hubo hasta 9 rondas. Cumplimiento en la 1ª ronda: 67%; y de éstos, el 91% entre la 2ª y 9ª ronda	cribado bienal (21 meses) mediante Hemocult deshidratado y rehidratado, con restricción dietética 3 días previos. Dos cartas recordatorio para ronda inicial y una para los siguientes. A los positivos se les ofrece entrevista, chequeo, proctoscopia, rectosigmoidoscopia y enema de bario (y colonoscopia si éste no es claro). Colonoscopia cuando adenomas. Hubo hasta 2-3 rondas. Cumplimiento con el cribado: 61,8%	Cuestionario con Función 14 FR, más cribado mediante test inmunológico de SOH, con restricción dietética. A los Test positivo y/o Función de 14 FR positivo, se les ofrece sigmoidoscopia. A los Test positivo pero sigmoidoscopia negativo, se les ofrece colonoscopia. A los Test negativo y Función de 14 FR positivo, programa vigilancia. Hubo hasta 2 rondas. Cumplimiento en la 1ª ronda: 82,7% (no informa en adelante)	cribado anual (subgrupo A) y bienal (subgrupo B) mediante Hemocult deshidratado, con restricción dietética 1 día previo. Se reinvitó a los que no respondían a la invitación. A los positivos se les ofrece sigmoidoscopia, enema de bario y colonoscopia. Hubo hasta 6 rondas. Cumplimiento con el cribado anual: 75%, y con el bienal: 78%	cribado bienal mediante Hemocult deshidratado, con restricción dietética 3 días previos. Se reinvitó a los que no respondían a la invitación. A los positivos se les ofrece colonoscopia. Hubo hasta 6 rondas. Cumplimiento con el cribado: 57%
<b>Grupo de control</b>	No cribado	No cribado	No cribado	No cribado	No cribado
<b>Años de observación, y Media de seguimiento</b>	Observación a los 10, 13 y 17 años. Media de seguimiento 9,1; 11,4 y 13,9 años	Observación a los 5, 7 y 15,5 años. Media seguimiento 7 y 13,8 años	Media seguimiento 7,62 años	Observación a los 13; 18 y 30 años. Medias de seguimiento 11,8; 15,5; y 30,5 años	Observación a los 7,8; 11 y 20 años. Media seguimiento 17,06 años
<b>Casos Cáncer Colorrectal</b>	Corte a los 9,09 años: 481 vs 483. Corte a los 11,4 años: 649 vs 637. Corte a los 13,9 años: 899 vs 874	Corte a los 7 años: 114 vs 44. Corte a los 13,8 años: 721 vs 754	Corte a los 7,62 años: 190 vs 224	Corte a los 11,8 años: 323 vs 323 vs 356. Corte a los 15,5 años: 417 vs 435 vs 507. Corte a los 30,5 años: no se informa	Corte a los 7,8 años: 893 vs 856. Corte a los 17,06 años: 2279 vs 2354
<b>Mortalidad por Cáncer Colorrectal</b>	Corte a los 9,09 años: 182 vs 230. Corte a los 11,4 años: 255 vs 310. Corte a los 13,9 años: 362 vs 431	Corte a los 7 años: No se informa. Corte a los 13,8 años: 252 vs 300	Corte a los 7,62 años: 361 vs 368	Corte a los 11,8 años: 82 vs 117 vs 121. Corte a los 15,5 años: 121 vs 148 vs 177. Corte a los 30,5 años: 200 vs 237 vs 295	Corte a los 7,8 años: 360 vs 420. Corte a los 17,06 años: 1176 vs 1300
<b>Muerte por CCR y complicaciones del tratamiento de CCR</b>	Corte a los 9,09 años: 205 vs 249. Corte a los 11,4 años: 292 vs 341. Corte a los 13,9 años: 427 vs 479				
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	Corte a los 9,09 años: 6228 vs 6303. Corte a los 11,4 años: 9732 vs 8724. Corte a los 13,9 años: 12205 vs 12248	Corte a los 7 años: No se informa. Corte a los 13,8 años: 10591 vs 10432	No informa	Corte a los 11,8 años: 3361 vs 3396 vs 3340. Corte a los 15,5 años: 5236 vs 5213 vs 5186. Corte a los 30,5 años: 11072 vs 11004 vs 10994	Corte a los 7,8 años: 12624 vs 15515. Corte a los 17,06 años: 40681 vs 40550
<b>Complicaciones por la colonoscopia y/o sigmoidoscopia</b>	No informan	Hubo 3 perforaciones de colon sigmoideo de 2108 sigmoidoscopias. Se recuperaron Hubo 1 complicación grave y 2 perforaciones de 190 colonoscopias. Se recuperaron Se eliminaron 79 carcinomas sin mortalidad dentro de 1 mes. 3 re-laparotomías por hemorragia, 1 complicación cardiopulmonar, 1 en bolsa colon, 2 infección de la herida	No informa	De 12,246 colonoscopias hubo 4 (0,033%). Las 4 requirieron cirugía y también hubo 11 hemorragias graves (0,1%), 3 de las cuales requirieron cirugía	De 1,474 colonoscopias, hubo 7 perforaciones (0,07%). Ninguno murió
<b>Efectos psicológicos por falso positivo</b>	No informan	Tras recibir 156 el resultado positivo, un 60% preocupación severa, que descendió al 10% tras endoscopia negativa	No informa	No informa	No informa
<b>Abreviaturas:</b> CCR: cáncer colorrectal; Mort CCR: mortalidad a causa de cáncer colorrectal; Mort: mortalidad por cualquier causa; SOH: sangre oculta en heces.					

## VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD

Tabla 5: "Casos de CCR", cribado mediante SOH frente a no cribado.													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo cribado	% Eventos/año, Grupo cribado	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No cribado	% Eventos/año, Grupo No cribado	Pesos, Inv Varianza (efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	Funen 2004, 13,9y (18)	ECA		13,92	889 / 30967	0,21%	874 / 30966	0,20%	21,2%	1,02 (0,93-1,12)	-0,05% (-0,31% a 0,21%)	-2068 (468 a -322)	Alta-Moderada
	Goteborg 2008; 13,8y (22)	ECA		13,81	721 / 34144	0,15%	754 / 34164	0,16%	18,7%	0,96 (0,86-1,06)	0,1% (-0,12% a 0,31%)	1049 (319 a -813)	Alta-Moderada
	Jiashan 2003, 7,6y (23)	ECA		7,62	361 / 94423	0,05%	367 / 97838	0,05%	10,7%	1,02 (0,88-1,18)	-0,01% (-0,06% a 0,05%)	-13865 (2086 a -1608)	Moderada
	Minnesota-b 2000, 15,5y (26)	ECA		15,12	435 / 15587	0,18%	507 / 15394	0,22%	13,4%	0,85 (0,75-0,96)	0,5% (0,12% a 0,89%)	199 (113 a 842)	Moderada
	Nottingham 2012, 17,1y (32)	ECA		17,06	2279 / 76056	0,18%	2354 / 75919	0,18%	35,9%	0,97 (0,91-1,02)	0,1% (-0,07% a 0,28%)	960 (361 a -1454)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 32%$	<b>12,52</b>	4685 / 251177	<b>0,149%</b>	4856 / 254281	<b>0,153%</b>	100,0%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>			
<b>CCR, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>								% Eventos, Grupo cribado	% Eventos, Grupo No cribado	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Aplicación del MA al riesgo basal combinado de los ECAs	Aplicando al 0,153% eventos / año estimado en el control para un promedio de edad de 56,5 años: a) por año; y b) en 12,52 años.							0,147%	0,153%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,0061% (-0,003% a 0,014%)	16350 (7267 a -32701)	por año
								1,839%	1,915%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,0766% (-0,038% a 0,172%)	1305 (580 a -2611)	en 12,52 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,082% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 50-59 años en España, en el período 1999-2015							0,079%	0,082%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,0033% (-0,002% a 0,007%)	30570 (13587 a -61141)	por año
								0,9833%	1,0243%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,041% (-0,02% a 0,092%)	2441 (1085 a -4882)	en 12,52 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,190% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 60-69 años en España, en el período 1999-2015							0,182%	0,190%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,0076% (-0,004% a 0,017%)	13175 (5856 a -26350)	por año
								2,282%	2,377%	<b>0,96 (0,91-1,02)</b>	0,0951% (-0,048% a 0,214%)	1052 (468 a -2104)	en 12,52 años

**Tabla 6: "Mortalidad por CCR", cribado mediante SOH frente a no cribado.**

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo cribado	% Eventos/año, Grupo cribado	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No cribado	% Eventos/año, Grupo No cribado	Pesos, Inv Varianza (efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	Funen 2004, 13,9y (18)	ECA		13,92	362 / 30967	0,08%	431 / 30966	0,10%	16,6%	0,84 (0,73-0,96)	0,22% (0,05% a 0,4%)	449 (250 a 2221)	Alta-Moderada
	Goteborg 2008; 13,8y (22)	ECA		13,81	252 / 34144	0,05%	300 / 34164	0,06%	11,5%	0,84 (0,71-0,99)	0,14% (0,01% a 0,27%)	714 (364 a 19897)	Alta-Moderada
	Jiashan 2003, 7,6y (23)	ECA		7,62	190 / 94423	0,03%	224 / 97838	0,03%	8,6%	0,88 (0,72-1,07)	0,03% (-0,01% a 0,07%)	3606 (1443 a -7207)	Moderada
	Minnesota-b, 30,5 (27)	ECA		30,52	237 / 15587	0,05%	295 / 15394	0,06%	11,1%	0,79 (0,67-0,94)	0,4% (0,1% a 0,69%)	253 (146 a 958)	Moderada
	Nottingham 2012, 17,1y (32)	ECA		17,06	1176 / 76056	0,09%	1300 / 75919	0,10%	52,2%	0,92 (0,85-0,99)	0,17% (0,04% a 0,29%)	602 (341 a 2588)	Alta-Moderada
Total estudios:	5		$I^2 = 0\%$	<b>13,47</b>	2217 / 251177	<b>0,065%</b>	2550 / 254281	<b>0,075%</b>	100,0%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>			
<b>Mortalidad por CCR, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>								% Eventos, Grupo cribado	% Eventos, Grupo No cribado	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Aplicación del MA al riesgo basal combinado de los ECAs	Aplicando al 0,075% eventos / año estimado en el control para un promedio de edad de 56,5 años: a) por año; y b) en 13,47 años.							0,066%	0,075%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,009% (0,005% a 0,013%)	11154 (7873 a 19121)	por año
								0,89%	1,01%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,1208% (0,07% a 0,171%)	828 (585 a 1420)	en 13,47 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,02% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 50-59 años en España, en el período 1999-2015							0,019%	0,021%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,0026% (0,002% a 0,004%)	38857 (27429 a 66613)	por año
								0,25%	0,29%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,0347% (0,02% a 0,049%)	2885 (2036 a 4946)	en 13,47 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,06% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 60-69 años en España, en el período 1999-2015							0,049%	0,056%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,0067% (0,004% a 0,009%)	14958 (10558 a 25642)	por año
								0,66%	0,75%	<b>0,88 (0,83-0,93)</b>	0,09% (0,053% a 0,128%)	1111 (784 a 1904)	en 13,47 años

Tabla 7: "Mortalidad por todas las causas", cribado mediante SOH frente a no cribado.													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo cribado	% Eventos/año, Grupo cribado	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No cribado	% Eventos/año, Grupo No cribado	Pesos, Inv Varianza (efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	Funen 2004, 13,9y (18)	ECA		13,92	12205 / 30967	2,83%	12248 / 30966	2,84%	12,6%	1,00 (0,98-1,02)	0,14% (-0,63% a 0,91%)	714 (110 a -159)	Alta-Moderada
	Goteborg 2008; 13,8y (22)	ECA		13,81	10591 / 34144	2,25%	10432 / 34164	2,21%	9,5%	1,02 (0,99-1,04)	-0,48% (-1,18% a 0,21%)	-207 (479 a -85)	Alta-Moderada
	Minnesota-b, 30,5 (27)	ECA		30,52	11004 / 15587	2,31%	10944 / 15394	2,33%	23,5%	0,99 (0,98-1,01)	0,5% (-0,52% a 1,51%)	202 (66 a -194)	Moderada
	Nottingham 2012, 17,1y (32)	ECA		17,06	40681 / 76056	3,13%	40550 / 75919	3,13%	54,3%	1,00 (0,99-1,01)	-0,08% (-0,58% a 0,43%)	-1315 (235 a -173)	Moderada
Total estudios:	4		$I^2 = 4\%$	17,06	74481 / 156754	2,783%	74174 / 156443	2,780%	100,0%	1,00 (0,99-1,01)			
Mortalidad por todas las causas, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios								% Eventos, Grupo cribado	% Eventos, Grupo No cribado	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Aplicación del MA al riesgo basal combinado de los ECAs	Aplicando al 2,780% eventos / año estimado en el control para un promedio de edad de 61,3 años: a) por año; y b) en 17,06 años.							2,78%	2,78%	1,00 (0,99-1,01)	-0,0028% (-0,028% a 0,028%)	-35970 (3597 a -3597)	por año
								47,48%	47,44%	1,00 (0,99-1,01)	-0,0474% (-0,474% a 0,474%)	-2108 (211 a -211)	en 17,06 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,429% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 50-59 años en España, en el período 1999-2015							0,43%	0,43%	1,00 (0,99-1,01)	-0,0004% (-0,004% a 0,004%)	-233300 (23330 a -23330)	por año
								7,32%	7,31%	1,00 (0,99-1,01)	-0,0073% (-0,073% a 0,073%)	-13673 (1367 a -1367)	en 17,06 años
Aplicación del MA al riesgo basal de la población de ESPAÑA	Aplicando al 0,974% de defunciones por CCR / año estimado en personas de 60-69 años en España, en el período 1999-2015							0,98%	0,97%	1,00 (0,99-1,01)	-0,001% (-0,01% a 0,01%)	-102639 (10264 a -10264)	por año
								16,64%	16,62%	1,00 (0,99-1,01)	-0,0166% (-0,166% a 0,166%)	-6015 (602 a -602)	en 17,06 años