

Pruebas de Cribaje del Carcinoma Colorrectal

en población de riesgo normal
Su empleo en Canarias



OBJETIVO: Análisis del costo-beneficio de empleo de una prueba de cribaje del carcinoma colorrectal en Canarias, dada la incidencia de esta enfermedad

SEPTIEMBRE 2004

GRUPO DE TRABAJO DRAGO (ICIC)

Redactado y realizado por los autores:

Prof F González Hermoso	Catedrático de Cirugía HUC
Prof. J Marchena	Prof. Titular de Cirugía ULPG
Dr G.Guerra	Subdirector de hospital Negrin
Prof P Barber	Prof. de econometría de la salud ULPG
Sra. P.Martínez	Economista HUC
Sta Y Palacios	Economista HUC
Dr Daniel Fernández	Becario FUNCIS

Y la colaboración como asesores

Prof Quintero Carrión	Prof titular de Medicina Interna HUC
DR S Baudet	Digestólogo Hospital (HCNC)
Dr J Marrero Monroy	Digestólogo Hospital Insular.Las Palmas
Dr D. Ceballos	Digestologo Hospital Negrin Las Palmas
DFR Artime	Digestólogo Hospital Las Nieves
DR Alarcón	Digestólogo HOSPITEN
DR Quesada	Cirujano Hospital Dr. Negrin Las Palmas
Dr Presa	Digestólogo Hospital Las Palmas
Dr Araceli Aleman	Epidemiología clínica Consejería Sanidad
Dr Cruz	<u>Servicio Tomografía. HUC</u>

AGRADEDIMIENTOS

Los autores de este estudio queremos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes entidades que han permitido llevar a cabo el mismo:

A FUNCIS y su gerente que nos concedió una beca para comenzar este estudio dotando un colaborador a tiempo completo durante un año., así como facilitó su entrenamiento y permitió la adquisición de material inexistente de software para este tipo de estudios.

A la Fundación Salud del Cabildo de Tenerife que ha subvencionado las prorrogas del colaborador.

A FUNDICA que no permitió realizar reuniones de investigadores en ambas islas en diversas ocasiones.

Al ICIC , Instituto Oncológico Canario, que nos ha aceptado como un grupo de investigación contribuyendo a la dotación económica del estudio.

Al Prof. Salido por sus acertadas opiniones en torno al uso actual de DNA en heces , como método de cribaje.

Al Dr JM Maldonado Tiestos que ha colaborado clínicamente en todos estos años en el cribaje del CCR , cuando pocos creían en ella

Al Sr Oterino, funcionario de la biblioteca de la Facultad de Medicina , por toda la ayuda prestada en la búsqueda y hallazgos de la bibliografía

JUSTIFICACIÓN DE ESTE TRABAJO

El cáncer colorrectal (CCR) que es un problema sanitario de primer orden, por el número de casos y la escasa supervivencia a los cinco años, no mejora con los progresos de la cirugía, quimioterapia y radioterapia.

En nuestro país llevamos un retraso de diez años sobre los países de nuestro entorno en cuanto a la realización de programas de prevención de la enfermedad masón ,ni siquiera se ha hecho un estudio coste efectividad como un problema de este tipo requiere

Desde hace años ,algunos de nosotros hemos estado preocupados y convencidos que el cribaje del cáncer colorrectal era necesario. En 1990 intentamos hacer en un Centro de Salud un estudio con un test de SOH, que despertó un escaso interés en la población y en los compañeros, con una participación de un escaso 3%. En 1997 terminamos otro estudio por medio de sigmoidoscopia en 843 personas voluntarias y asintomáticas, que ha sido publicado en Cir Esp, 1999:66;534-8.

Hemos recogido datos sacados de las experiencias clínica de los centros asistenciales de la Comunidad: Servicios de Digestivo del HUC, Hospital de la Candelaria, Dr Negrin, Insular de las Palmas, Nª Sra de las Nieves, HOSPITEN y Cátedra de Patología de la Facultad de Medicina.,y los costes que nos han proporcionado los economistas de estos centros. Para la valoración económica de la costo-efectividad hemos contado con economistas de la cátedra de Econometría de la Universidad de las Palmas

Parece que al estar transferida la sanidad, valoraciones de este tipo son de interés para la comunidad y la planificación sanitaria debe tener en cuenta las circunstancias del público, los médicos de atención primaria y las disponibilidades de los centros hospitalarios, así como las posibilidades económicas del gobierno.

Nos parece que abordar el tema de estudio de la costo efectividad de un proyecto, antes de ser llevado a cabo, y puede ayudar a la autoridad sanitaria a planificar una acción de ámbito comunitario, lo que es interesante por tener intención el gobierno de hacer un plan de Prevención del Cáncer dentro del Plan de salud por la año 2003 al 2007.

MEMORIA

***Presupuestos de estudio CE (costo-efectividad) del
cribaje del cáncer colorrectal en Canarias según un
modelo Markov***

INTRODUCCION

La población percibe claramente que la medicina ha evolucionado de una forma satisfactoria para la salud de los ciudadanos, como lo demuestra el alargamiento de la vida media del individuo y el incremento de la población mayor de 65 años sin afectarle su estado de salud, lo que le permite viajar y distraerse¹.

La mejoría de la salud se sabe que se ha acompañado de un aumento del gasto sanitario que no es directamente proporcional a la inversión en metodología, sino que fundamentalmente lo ha sido por el coste farmacéutico. Se nos plantea el problema, al igual que en otros países, de si pueden alcanzarse mejoras en los campos de salud cuando el presupuesto es limitado.

Parece lógico entonces plantearse si existe alguna herramienta que nos permita valorar de una forma medible los costos de la técnica o investigación prevista, así como los resultados en salud, para de esta forma poder objetivar el empleo de los recursos. En este sentido, los estudios de costo efectividad han sido métodos empleados con profusión por los investigadores. No obstante, después de un período de gran predicamento, tuvieron un declive y fueron sustituidos por los estudios de costo utilidad². Sin embargo, las limitaciones y dificultades objetivas de estos últimos han propiciado que de nuevo se vuelvan a considerarse, con nuevas mejoras, los estudios de coste-efectividad.

En relación con el carcinoma colorrectal (CCR), objeto de nuestro estudio, si bien su incidencia en nuestro país se encuentra en la zona media de la prevalencia mundial en los registros de tumores, constituye la causa más frecuente motivo de intervención quirúrgica por un proceso maligno en los servicios de Cirugía General de la Comunidad Autónoma de Canarias. Se sabe que la enfermedad no es agresiva hasta que penetra la pared intestinal y se extienden a los ganglios linfáticos y que la supervivencia global es del 50% a los cinco años.

Parece lógico, pues, desarrollar un modelo de investigación en relación con una serie de procedimientos que permitieran un diagnóstico precoz de este tipo de cáncer o, aún mejor, el reconocimiento temprano de su precursor, el adenoma de colon. Con ello, se podría mejorar la salud de un considerable número de ciudadanos. Tales procedimientos serían los test de sangre oculta en heces, la colonoscopia, la sigmoidoscopia y/o la colonoscopia virtual

Partimos del supuesto de que el cáncer de colon y recto se origina siempre en un adenoma previo^{3, 4}, que es especialmente propenso a malignizarse si tiene más de 1 cm y/o posee

¹ Martinez C, Peris R, Sanchez M^aJ. Epidemiología descriptiva en España. In: Varios, editor. Tercer libro blanco de la Oncología en España. Madrid: FESEO, 2002: 1-32.

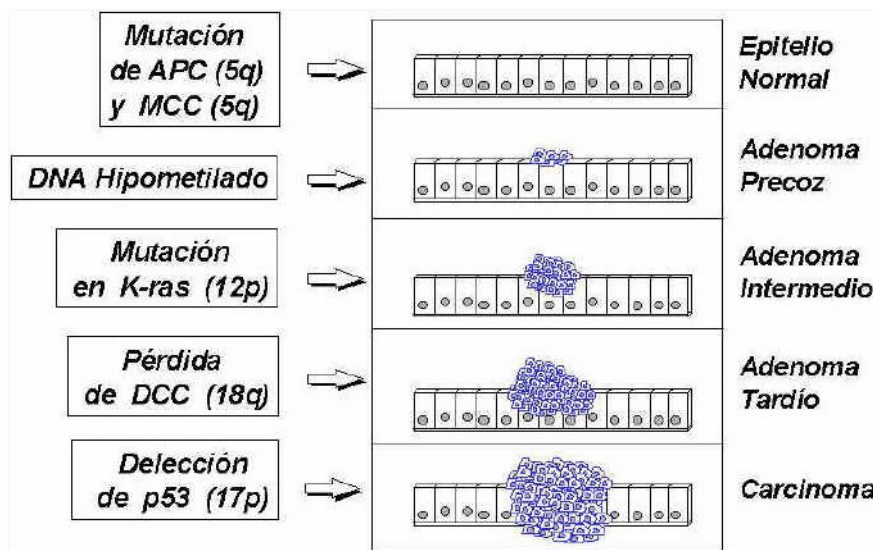
² Ota-BP-H-146. Cost-effectiveness os colorectal cancer screening in average-risk adults. 1995.

³ Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-2270.

estructura vellosa o un componente displásico grave. Para el endoscopista es el tamaño la principal señal de alerta, aunque por supuesto extirpe todos los pólipos reconocibles, y cuando los extrae son analizados para comprobar la histología.

Los diferentes métodos de cribaje pretenden reconocer estas características de los adenomas antes de que se forme el carcinoma. Se trataría de conseguir no tanto diagnosticar al cáncer precozmente, sino de evitar su aparición mediante la exéresis precoz del pólipo o adenoma, es decir realizar la polipectomía.

El objetivo del presente estudio sería realizar un estudio de coste-efectividad según un modelo de Markov, en relación con los diversos métodos de cribaje disponibles para la detección precoz del precursor del carcinoma colorrectal: el pólipo o adenoma colorrectal.



⁴ Muto T, Nagawa H, Watanabe T et al. Colorectal carcinogenesis: historical review. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(10 Suppl):S80-S85.

MATERIAL Y METODO

El coste-efectividad de la colonoscopia, la sigmoidoscopia, la sangre oculta en heces (Hemoccult II[®] y Hemeselect[®]) como cribado para la detección de adenomas y/o CCR, frente a no hacer nada, fueron comparados utilizando un modelo simulado según el método de Markov^{5, 6, 7, 8, 9}, que muestra las transiciones entre los estados de salud para una cohorte de 100.000 personas.

Previamente se realizó una amplia búsqueda de la bibliografía médica existente que se extiende a los países interesados en el tema y con registro de datos. Se utilizó para ello la **base de datos Medline**¹⁰. Con la idea de basar el estudio en cifras reales de nuestra Comunidad, en un principio se consultaron las siguientes bases de datos disponibles y facilitadas por la Consejería de Sanidad y otros estamentos del Gobierno de Canarias.

Registro Canario de Tumores. Dependiente del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Canarias¹¹. La incidencia de casos de CCR en las poblaciones de Tenerife y Gran Canaria están muy bien documentados desde el año 1993 por medio de este Registro de Tumores.

ISTAC¹² (**Instituto Canario de Estadística**). La causa de muerte también se puede recoger en otra publicación que desde hace años nos permite obtener datos fiables de estas dos poblaciones que casi cubren el espectro de la población canaria: el Instituto Canario de Estadística del Gobierno de Canarias (Ver anexo).

⁵ Birmeyer JD, Liu JY. Decision analysis models: opening the black box. *Surgery*. 2003;133:1-4.

⁶ Detsky AS, Naglie G, Krahn MD et al. Primer on medical decision analysis: Part 1 Getting started. *Med Decis Making*. 1997;17(2):123-125.

⁷ Ganiats TG. Discounting in cost-effectiveness research. *Med Decis Making*. 1994;14(3):298-300.

⁸ Retchin SM, Hillner BE. The costs and benefits of a screening program to detect dementia in older drivers. *Med Decis Making*. 1994;14(4):315-324.

⁹ Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-339.

¹⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

¹¹ Rojas Martin D, Aleman Herrera A, Martin Rodriguez JA. Incidencia de cancer en las islas de Gran Canaria y Tenerife. Año 1997. Consejería de Sanidad. Servicio Canario de Salud. Area epidemiología. Registro poblacional de la Comunidad Automoma de Canarias

¹² <http://www.gobiernodecanarias.org/istac/>

Bases de datos Unidades de Endoscopia. Se solicitaron también las bases de datos de los distintos servicios de endoscopia de la comunidad (Hospital Universitario de Canarias, Hospital Universitario Dr. Negrín, Hospital Insular Universitario, Clínica de La Palma, Clínica San Roque) con vistas a valorar la incidencia de pólipos y CCR. No obstante, dada la gran heterogeneidad de las mismas, fue imposible compatibilizarlas en una base de datos común. Asimismo, se hizo evidente la existencia de una considerable menor incidencia de pólipos y CCR en nuestra población que las aportadas por las grandes series de la literatura universal. Ante estas circunstancias, que hacían temer que los datos procedentes de las series de endoscopias de nuestros hospitales pudieran encontrarse sesgados por diversos motivos, preferimos basar nuestro estudio de incidencia de carcinoma colorectal en nuestra comunidad a partir de los datos procedentes del Registro de Tumores de la Consejería de Sanidad.

Base de datos del Cáncer Colorrectal del H.U.C. Para la estimación de la supervivencia de los casos con CCR hemos considerado la Base de Datos de Cáncer Colorrectal del Hospital Universitario de Canarias. En esta base se dispone del seguimiento de 900 casos recogidos desde 1985, lo que nos permite tener tiempo suficiente de evolución para obtener datos fiables (Ver anexo). Se utilizaron tablas de supervivencia según el método actuarial¹³

Servicio Gestión Económica del Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas de G.C. Los costos están referidos en euros del 2003, con un tipo de descuento anual del 3%.

No obstante, ante la gran disparidad de incidencia y prevalencia de CCR observada entre los hipotéticos datos de nuestra comunidad y lo publicado en el resto de la bibliografía occidental, se utilizaron también los datos absolutos procedentes de las estadísticas internacionales, adaptados proporcionalmente a la muestra estudiada de nuestra población. También se recogió a partir de la literatura los datos relacionados con la proporción de aparición de nuevos pólipos o tumores tras la extirpación inicial de un pólipo.

Población estudiada y ámbito del estudio: población canaria hipotética, 100.000 personas mayores de 60 años. No se ha hecho distinción entre hombres y mujeres.

Diseño del estudio: Estudio coste-efectividad utilizando modelos de Markov¹⁴. Se realizó una comparación simulada entre los siguientes procedimientos: colonoscopia, colonoscopia virtual, sigmoidoscopia, Hemocult II y Hemeselect, comparados con un grupo control de observación.

Para la realización del modelo Markov se utilizó el programa DATA 4.0 for Health Care® (TreeAge Software Inc, Massachusetts).

¹³ Kleinbaum DG. Statistics in the Health Sciences. Survival Analysis. Springer-Verlag, New York, 1996.

¹⁴ Muennig P. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in Medicine and Health Care. Jossey-Bass, San Francisco, 2002.

La efectividad de los métodos se analizó en dos puntos: número de carcinomas así diagnosticados y descenso de la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR). La eficacia del método sería el número de cánceres evitados, es decir la diferencia entre los esperados, control, y los encontrados en el cribaje. De la misma manera se puede conocer la disminución de las muertes.

Para calcular la costo efectividad se empleó la fórmula habitual de: Costo de casos cribados - Costo de casos control / Número años de vida ganados en casos cribados - Número años de vida ganados en controles.

De estas cifras, el programa DATA proporciona el costo total de los controles, coste total de cada método, los años de vida ganados de cada método y del grupo control.

Esto se puede completar con una tabla ordenada del coste de cada cáncer encontrado en los distintos procedimientos así como la proporción de CCR y de muertos por CCR evitados.

Se utilizaron dos proyectos de estudio

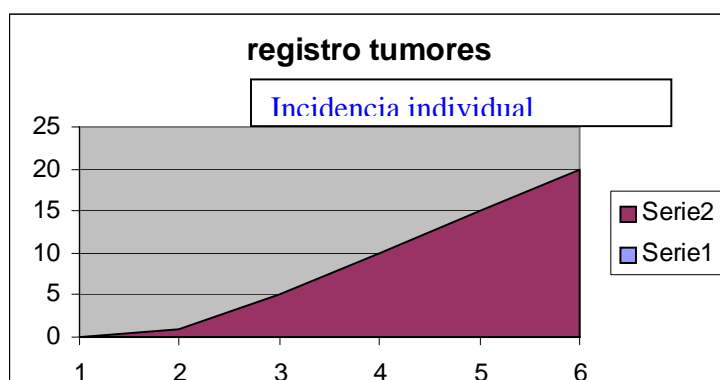
T-1. DISEÑO DE LOS DOS PROYECTOS		
	PROYECTO 1. UNA VEZ EN LA VIDA	PROYECTO 2. CON VIGILANCIA
Edad de realización	60 años	60-70 años
Años de observación	10	10
Vigilancia o nuevas exploraciones	No	Si
Participación	100%	40%
Frecuencia vigilancia		Se especifica cada método
Descuento	3%	3%
Metodos empleados	Colonoscopia Colonoscopia virtual Sigmoidoscopia Hemeselect Hemocult	Colonoscopia Sigmoidoscopia Hemeselect Hemocult

DISEÑO PROYECTO UNO (Ver ANEXO 1. Los métodos analizados se aplican una sola vez y se analiza el resultado después de 10 años. Para este grupo suponemos una participación del 100%, que se completa con un análisis simple de cada método para ver el comportamiento de cada procedimiento en el estudio.

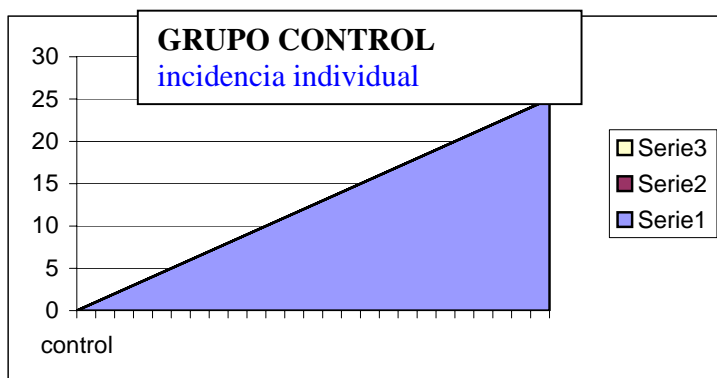
DISEÑO PROYECTO DOS (ver ANEXO 2). Posteriormente hemos ampliado el estudio a las circunstancias más reales: una participación del 40% y una repetición o vigilancia de las pruebas a 5 años para la colonoscopia, a 5 años para la sigmoidoscopia y a 3 años para las pruebas de detección de sangre oculta en heces (hemocult o hemeslect). Se ha excluido en este apartado la colonoscopia virtual por su excesivo coste en la actualidad.

En los casos estudiados en los que aparece un cáncer diagnosticado por cribaje se parte del supuesto de que su costo es más reducido que el de uno no cribado. Al detectarse el cáncer precozmente, una proporción apreciable de los mismos se diagnostica en un periodo o estadio de la enfermedad precoz, por lo que no necesitará radio y/o quimioterapia adyuvantes, considerándose que abarata el coste del tratamiento. Por las mismas razones su supervivencia es superior a la media a los diagnosticados sintomáticamente

VALIDACIÓN. Ver si los casos de cáncer colorectal en la población cribada, grupo control, es la misma que la calculada por la tabla del Registro de mortalidad de tumores.



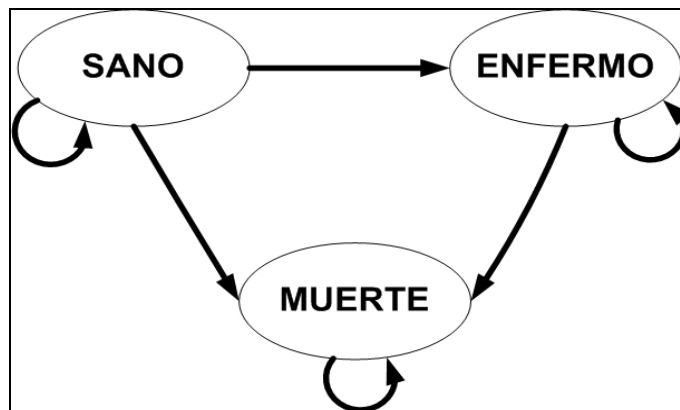
F1. Número de CCR obtenido en el registro de tumores



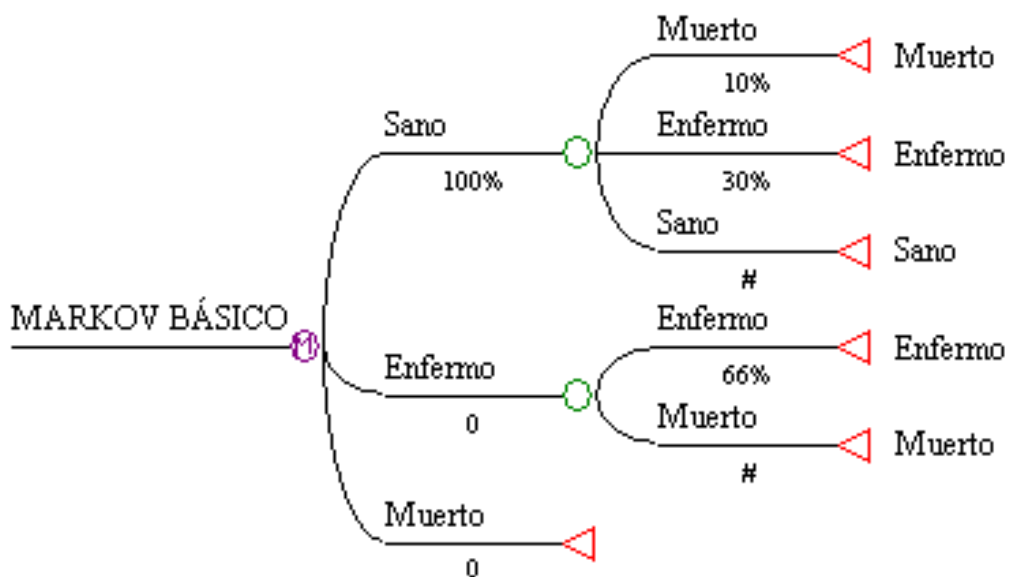
F 2 Numero de CCR según edad en el grupo control obtenido por la aplicación del método usado en el estudio durante 25 ciclos

SUPUESTOS GENERALES DEL MODELO DE MARKOV

Tal como se puede apreciar en la siguiente figura, en el diseño del diagrama de burbujas se refleja la situación en la que se podría encontrar un individuo de la población estudiada al realizar un determinado procedimiento de cribaje por distintos métodos. Se parte del supuesto de que, tal y cómo puede verse en este diagrama, una persona que enferme, una vez lo haya hecho, solamente puede seguir enferma o morir. En base a esto, se ha construido el árbol de decisión en el que, además, se han asumido otras consideraciones.



Lo que se define como “estado” es: limpio –no pólipos, no cáncer-, limpiado –se



detectó un pólipo y se extirpó- o cáncer. El estado “limpio” significa que una vez hecha la exploración el sujeto no tiene pólipo o cáncer de colon. No se debe confundir con un individuo sano que sería la persona asintomática pero que no se ha estudiado. El estado “limpiado” corresponde a las personas portadoras de un pólipo o varios pólipos que se extirpan, y el estado cáncer lo consideramos para los que tienen cáncer en la edad del estudio o lo han tenido más precozmente.

Otros estados en el árbol son: un estado “**participación**” que nos indica la proporción de población estudiada, y otro estado “**colonoscopia**” para aquellas personas que son de nuevo estudiadas por haber tenido pólipos previos y un riesgo aumentado de aparecer cáncer. El valor de este estado en el momento del comienzo del estudio será de cero.

La suma de las probabilidades de todos los estados debe ser 1. En este caso lo referimos a probabilidades por persona.

COLONOSCOPIA

En un estudio inicial se considera una participación del 100%, no se repite la exploración, se comienza a los 60 años y se sigue la evolución durante diez años. Se incluyen todos los métodos incluida la colonoscopia virtual. Hemos considerado la endoscopia como realizada en condiciones óptimas de preparación y habilidad por lo que sólo se ha contabilizado una por estudio. Tampoco hemos tenido en cuenta el gasto debido a la presencia de complicaciones que realmente son muy bajas en nuestro medio.

En el segundo estudio, se elimina la colonoscopia virtual por su alto costo, se reduce la participación a un 40%, hay vigilancia a los 10 años para la colonoscopia y se sigue la evolución igualmente 10 años comenzando a los 60. Se diseñan variables como edad, cribaje, supervivencia y descuento que permiten hacer distintos tipos de sensibilidad. Hemos supuesto que solo ha hecho falta una exploración, que ha sido definitiva y que no ha habido complicaciones.

ESTADOS:

- **LIMPIO** \neq * (1-nopart) es el estado por exclusión después de no considerar los restantes
- **LIMPIADO** = 0.365047 Proporción de portadores de pólipos de riesgo, que se extirpan. Hemos tomado como datos iniciales los aportados por Betes¹⁵ por estar realizado en población española. La proporción de adenomas riesgo según este autor es de 0.1146076 por persona, y son 23 veces el número de cánceres (11/259), lo que proporcionalmente en nuestro caso sería $0,00019186 * 23 = \mathbf{0,00441278}$, el valor del estado LIMPIADO comenzando a los 60 años.

¹⁵ Betes M, Munoz-Navas MA, Duque JM et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2648-2654.

- **CÁNCERES CCR.** Datos de referencia prevD[], datos tomados a partir de las bases de datos de la Conserjería de Canarias, en las que se exponen la incidencia de CCR en nuestras islas. Se da el valor de la tabla tprevD para la edad de 60 años que serán los cánceres que se encuentren inicialmente para cambiar con la edad de comienzo del estudio. Según **nuestros datos** la prevalencia de carcinomas a los 60 años es de **0.00019186**.

Tanto el limpio, limpiado y canceres CCR deben ajustarse según la población que no participa, multiplicando su valor (1-nopart) para que se distribuya la población participante, conservando la proporción de los estados.

- **COLONOSCOPIA = 0.** Se entiende que inicialmente no hay nadie de la población pues este estado de colonoscopia se refiere a la vigilancia y no la inicial. Esta es un estadio posterior (5º ciclo). Por ello inicialmente tiene un valor de 0.
- **NO PARTICIPAN = nopart.** Indica la población del total que no participa en el estudio inicial. Sirve para medir la participación que será la inversa de la no participación (1 – nopart). Varía entre 0 (100% de participación) y 0.6 (40% de participación), haciéndose un análisis de la sensibilidad entre 0 y 0.8 que son las posibles cifras de participación. El valor ideal es de nopart = 0.6, lo que significa un 40% de participación. La variable nopart es del árbol y debe ser definido con un valor de 0.6 con un mínimo de 0.2 y un máximo de 0.8. El primer estudio a 10 años (ENERO) se realiza sin seguimiento, participa el 100% de los sujetos (hombres y mujeres) desde los 60 años.

OTRAS VARIABLE DEL ARBOL COLONOSCOPIA. De utilización en los subárboles del proceso Markov.

Repetir y norep: o vigilar a los 5 y 10 años. Es una variable de nodo y van unidas a un nodo lógico

Probabilidad de limpio a cáncer = 0,00002583 [(derivado de la proporcionalidad en relación a Murakami (1)] * cribaje.

T 2 CANCER EN COLONOSCOPIA SIN ADENOMA PREVIO			
Fuente de los datos seleccionados			
	CCR	Casos * año	Probabilidad
Feingold (2003) ¹⁶	0		

¹⁶ Feingold DL, Forde KA. Colorectal cancer surveillance after age 65 years. *Am J Surg.* 2003; 185:297-300.

Murakami (1990) ¹⁷	2	5421* 7,3=39573	0,00005053
Thiis-Evensen (2001) ¹⁸	2	277 * 13=3601	0,000555401

*Este es un valor difícil de comprobar directamente en la literatura (ver tabla). Teniendo en cuenta la mayor proporción de cánceres en esa población japonesa sobre la canaria hemos calculando un valor de **0,00002526** para nuestro estudio*

Probabilidad de limpiado a cáncer. Cáncer nuevo post-polipectomía. Depende de si se hace una o varias re-exploraciones, si tenía uno o más pólipos, así como el tipo de estos. Al no tener datos propios usamos proporciones de los datos de la literatura.

Estos cánceres nuevos suelen ser localizados (8 de 10 son estadios A). Murakami en 14211 pacientes estudiados hallaron una diferencia entre los carcinomas encontrados y esperados de 6 a 17 % lo que significaría un riesgo de nuevo cáncer de 0,34 (0,23 a 0,63). Jongersent¹⁹ estudiando durante 13 años los enfermos colonoscopiados encuentra cáncer metacrónico en un 1,4% comparado con un 2% de la población no estudiada. En el Telemark Polyp Study²⁰ se aporta una reducción del 80% de cánceres a los 13 años de una población de casos y controles. Un estudio multicéntrico italiano²¹ censa en un 66,6% de reducción del número de cánceres encontrados en los polipectomizados. Un estudio de Krömborg²², en fin, a los 13 años encuentra 17 nuevos cánceres, 2 en colonoscopiados limpios y 15 en los positivos para adenomas previos.

T 3 CANCER EN COLONOSCOPIAS CON POLIPOS			
	GRUPO OBSERVADO	GRUPOCRIBADO	RELACION C/O
Murakami et al	8	1	0,11
Jorgensen et al	-	-	No diferencia

¹⁷ Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer* 1990; 46:159-164.

¹⁸ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(6):1901-1907.

¹⁹ Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-up Study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28(10):869-874.

²⁰ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34(4):414-420.

²¹ Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001; 48(6):812-815.

²² Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996; 348(9040):1467-1471.

Stryker et al ²³ (adenomas > 1cm)	17,54	10	0,57
Thiis-Evensen et al ²⁴	10	2	0,2
Citarda et al	-	-	0,66

En nuestro caso utilizamos la tabla **prev D**. Esta tabla recoge la incidencia de CCR en nuestra población por edades. Para calcular la incidencia de cáncer en sujetos cribados multiplicamos la incidencia por un factor desconocido que llamamos cribaje (**CRIBAJE**), deducido de la tabla anterior tomada de la literatura y adaptada proporcionalmente, lo que permite análisis de sensibilidad. Este factor indica la probabilidad de aparición de un cáncer después de una polipectomía. Lo calculamos en función de nuestra prevalencia de cánceres. Cuantos había se hacen polipectomía. **Cribaje= 0,5** entre 0,2 y 0,6.

Cáncer muerto: t_{morte} es una tabla de supervivencia de nuestros tumores diagnosticados y operados sin cribaje, y recogida durante 15 años. Lo multiplicamos por un factor **SUPERVIVENCIA** para análisis de sensibilidad.

Lógicamente y según la literatura hay menos mortalidad de los cánceres cribados porque se operan en un estadio menos avanzado (I o II), por lo tanto la supervivencia es mejor. Nuestro factor: 0.3 o 0.5.

T 4 ESTADIOS CANCERES diagnosticados después de CRIBAJE			
	LOCALIZADO	C o D	desconocido
Murakami ²⁵	9	2	1
Jørgensen ²⁶	9	1	
Thies-Evensen ²⁷	1	1	

CRIBAJE. Es una variable que oscila entre 0,2 y 0,8 pues el resultado varía mucho según el sitio donde se haga el estudio. Tenemos necesidad de conocer resultados locales que no tenemos. He hemos dado un valor de 0,6.

²³ Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93(5):1009-1013.

²⁴ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(6):1901-1907.

²⁵ Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer.* 1990; 46(2):159-164.

²⁶ Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-up Study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28(10):869-874.

²⁷ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34(4):414-420.

SUPERVIVENCIA

Posibilidad de muerte en cribados.

Variable SUPERVIENCIA

Encuentra cánceres en un estado localizado en 8 de 10 casos.

Los casos vigilados son todos los restantes de la colonoscopia inicial, normales o no, lo que aumenta el costo.

SIGMOIDOSCOPIA

- El cáncer del lado derecho (30%) no se reconoce en los cribados por sigmoidoscopias aisladas, si no se hace colonoscopia en casos de adenomas. Por lo tanto hay un nuevo estado, **el estado LADO DERECHO**, aunque participe en el estudio no obtiene ventajas del cribaje aunque contribuye al número de cánceres (**ESTADO CCRN**) que separamos a efectos de analizar los resultados.

ESTADOS:

- **LIMPIO Será el resto de los otros estados*(1-nopart)**
- **LIMPIADO (adenoma + colonoscopia)**. Según la serie de Atkin²⁸, se corresponde con una proporción de 0,053. La proporción de adenomas de riesgo ingleses (1459) que se convierten en cánceres (131) es aproximadamente 15 veces la incidencia de cánceres de sigma en nuestro medio, lo que supone $0,0001343 * 15 = 0,00201433$ **de adenomas riesgo en la población canaria**. Multiplicar por(1-nopart)
- **CÁNCER CCR**. Es el correspondiente a la prevalencia de nuestra población para esa edad, multiplicado x 0.7, ya que la sigmoidoscopia solo puede detectar el 70% de los cánceres existentes. En Canarias será un 70% de la prevalencia a los 60 años. Por tanto, $0,00019186 * 70\% = 0,000134302$ **(probabilidad por uno)**. Multiplicar por **(1-nopart)**
- **CANCER LADO DERECHO**. = 30% la prevalencia en Canarias, o **0,000057558 *(1-nopart)**.
- **SIGMOIDOSCOPIA**: nueva a los 3 años, según datos procedentes de Schoen²⁹. Por ello es 0 en el estado inicial, aunque empieza a ser positivo en el cuarto ciclo.

²⁸ Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet*. 1993; 341(8847):736-740.

²⁹ Schoen RE. Surveillance after positive and negative colonoscopy examinations: issues, yields, and use. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(6):1237-1246.

- **NO PARTICIPACION.** Nopart. Iguales consideraciones que en el caso de colonoscopia.

VARIABLES de aplicación en los árboles derivados o Subtree.

CÁNCER EN LIMPIOS, sanos, con sigmoidoscopia inicial negativa. Según Schoen, (2) en sigmoidoscopias iniciales negativas aparecen 6 cánceres en 9317 pacientes estudiados a los 3 años. Es decir $6/27951=0,00021466$. Si tenemos en cuenta la menor proporción de cánceres en Canaria puede ser 15 veces menor. Luego la probabilidad de cáncer en sigma limpio en canarias es de $0,00021466 / 15 = 0,000013416$.

CÁNCER EN SIGMOIDOSCOPIAS POLIPECTOMIZADA. Al no tener datos propios usamos proporciones de datos de la literatura. Según Thies-Evensen³⁰ aparecen 2 cánceres en el área del sigmoidoscopio en 400 pacientes cribados y endoscopiados varias veces de pólipos a los 13 años. $2/400*13 = 2/5200 = 0.000384$. Multiplicar por la proporción de cánceres de sigma en nuestra población (0,0447) = 0,000017164. Multiplicar por un factor CRIBAJE al que asignamos un valor de 0,6 (0,2-0,8).

T mortM [*SUPERVIVENCIA. Proporción de muertos en los sujetos cribados frente a los no cribados. También descrita como **SUPERVIVENCIA** con valor de 0,7(0,2-0,8)

COLONOSCOPIA VIRTUAL

En el primer estudio hemos introducido la colonoscopia virtual como medida de cribaje en un futuro próximo, utilizando los espectaculares resultados publicados por Pickhardt³¹, ya que están llevados a cabo con aparataje que probablemente se podrá disponer pronto en nuestro medio.

El pólipo se refiere a un adenoma igual o mayor a 1 cm. Por colonoscopia virtual se diagnostican todos los carcinomas. Aceptamos que todos los adenomas mayor de 1cm requieren colonoscopia y biopsia. Si la no participación es importante, sería conveniente

³⁰ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(6):1901-1907.

³¹ Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2191-2200.

saber cuántos cánceres colorrectales se evitan con la colonoscopias virtual y cuál es la fracción de los no cribados en los muertos³².

ESTADOS:

LIMPIO = # *(1-nopart)

LIMPIADO = **0,0024934***(1-nopart). La proporción de adenomas es 13 veces la proporción de cánceres encontrados por colonoscopia óptica, suponiendo que detecta todos los pólipos mayores de 1 cm

CANCER COLORRECTAL = **0,0001918**, aceptando que detecta todos los cánceres existentes en nuestro medio.

MUERTE CCR = 0.

SANGRE OCULTA EN HECES

Para el empleo de los test de hemorragias ocultas elegimos dos tipos de reactivos que son los más utilizados en la actualidad, Hemocult II[®] y Hemeselect[®], que tienen distinto precio y sensibilidad. El primero se basa en la coloración azulada de la sangre al reaccionar con una solución que Guayaco, y el segundo en detectar específicamente la hemoglobina humana mediante técnicas inmunohistoquímicas, lo cual aumenta la especificidad de la prueba. Se estudia su realización una vez en la vida, y en los casos de vigilancia se hace cada tres años, pues no parece aplicable a la clínica un estudio anual. Nos basamos fundamentalmente en el trabajo de Allison³³, si bien se ha adaptado proporcionalmente a la prevalencia de CCR en nuestro medio. Suponemos que todos los casos positivos precisan colonoscopias.

La sensibilidad y especificidad de los mismos para la sangre en heces es distinto. Estudios realizados en poblaciones diferentes de muestras que el comportamiento en la práctica no es muy diferente, y por lo mismo la utilidad real no varía considerablemente, aunque uno resulte más costoso que el otro.

La combinación de un test de hemorragias ocultas y la sigmoidoscopia con la colonoscopia encarece el procedimiento. Nosotros hemos hecho el diseño del estudio supone uno que todos los consultados positivos se siguen de una colonoscopia y posible polipectomía.

³² Scott RG, Edwards JT, Fritschi L et al. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6):1145-1151.

³³ Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996; 334(3):155-159.

Se consideran positivos o negativos el total de los verdaderos y falsos para cáncer. Se dividen los cánceres existentes en proporción a los verdaderos positivos y falsos negativos de Allison. En la tabla siguiente se pueden ver los valores utilizados en este estudio, tomados como proporciones de estas tablas con los números absolutos. En algunos estudios de sangre oculta en heces con resultados positivos en los que un porcentaje de los casos requieren más estudio, fundamentalmente colonoscopia, aunque sólo 11% tendrían un cáncer colorrectal, originan un costo muy por encima del inicial previsto para el test de hemorragias ocultas.

Una vigilancia anual con cualquiera de estos métodos aumenta considerablemente su efectividad aunque sea difícil conseguir una repetición cada 3 años que consideramos en nuestro estudio. No hay acuerdo entre los diversos autores que han tratado establecer cual sea el mejor método^{34, 35, 36, 37}. No creemos que mejoren el resultado de el empleo de tiras de sangre en heces, el uso de la rehidratación^{38, 39}, ni asociar la sigmoidoscopia⁴⁰.

T 5 Resultado de Allison utilizados en el estudio								
TEST	POSIT	VP	FP	CANCEREN +	VN	FN	CANCER EN-	TOTAL
Hemoccult	2,5%	13	185	13	7845	22	22	8065
Hemeselect	5,9%	22	418	22	7043	10	10	7493

Si se quiere para permitir repetir periódicamente el test hay que añadir un nodo lógico en el nodo sano. Hemos establecido una vigilancia cada tres años, es decir en los ciclos 3, 6 y 9.

HEMOCCULT II

³⁴ Barry MJ. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: a perspective. *Ann Oncol.* 2002; 13(1):61-64.

³⁵ Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA.* 2000; 284(15):1954-1961.

³⁶ Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2000; 133(8):573-584.

³⁷ Rex DK. Current colorectal cancer screening strategies: overview and obstacles to implementation. *Rev Gastroenterol Disord.* 2002; 2 Suppl 1:S2-11.

³⁸ Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(1):44-55.

³⁹ Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993; 328(19):1365-1371.

⁴⁰ Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001; 345(8):555-560.

ESTADOS:

- **HEMOCCULT⁻ (sano)** valor \neq .(1-nopart)
- **HEMOCCULT⁺(colonoscopia):** Hemocult +. Hace referencia a los verdaderos y falsos positivos que requieren colonoscopia sobre el total de los estudiados. En Canarias existen 12,4 cánceres en 64629 personas, mientras Allison⁴¹ encuentra 35 CCR en 8000 pacientes estudiados en asintomáticos. Luego hay 22 veces más casos de cáncer en esa población por lo que en nuestra población la probabilidad de ser positivo el HEMOCCULT es $198/8065 = 0,024178549$, lo que adaptado a la prevalencia en Canarias es de $0,024178549/22 = 0,001099024$ (**Probabilidad de HEMOCCULT⁺**), que se debe multiplicar **por (1-nopart)**
- **CCR.** Es la proporción de cánceres según la edad.
0,00019186*(1-nopart)
- **CCRN = 0.** Son los cánceres que aparecen en los hemocult falsamente negativos, y después se van manifestar como cáncer. Permite no confundirlos con los hallados + por el cribaje.
- **HEMOCCULT.** Las mismas consideraciones que en colonoscopia y sigmoidoscopia.
- **NO PARTICIPACIÓN.** Mismas consideraciones que en los otros árboles

VARIABLES utilizadas en los subárboles, (Subtree).

Probabilidad de Hemocult⁺ = 2% ó 1%.

Cánceres en Hemocult⁻ = t prev D () x **0,6285714** *cribajencia. Es la proporción de cánceres con test negativo, concretamente 22 de 35, lo que da ese valor de 0,62.

Cáncer en Hemocult⁺ = t pre D () x **0,3714**. Es decir, 13 (cánceres, verdaderos positivos) / 35 (todos los cánceres).

VIGILANCIA Repetir cada 3 años : stage 3, 6, 9.
 No rep: - stage 1.2.4.5.7 y .8

Cribaje: Igual que en los otros pues una variable del árbol

⁴¹ Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996; 334(3):155-159.

SUPERVIVENCIA. Igual que en los otros pues una variable del árbol

HEMESELECT. Cifras basadas en Allison:

- **HEMESELECT⁻ (sano)** valor $\neq (1-\text{nopart})$
- **HEMESELECT⁺ (colonoscopia):** =
- **HEMESELECT⁺.** Los positivos de Allison (es decir verdaderos y falsos positivos que requieren colonoscopia) sobre el total de los estudiados. Las mismas consideraciones que el caso anterior nos dan una probabilidad de **HEMESELECT⁺ de 0,0026691**, que se debe multiplicar por $(1-\text{nopart})$
- **HEMESELECT.** Las mismas consideraciones que en colonoscopia y sigmoidoscopia.
- **NO PARTICIPACIÓN.** Mismas consideraciones que en los otros árboles.
- **CCR.** Es la proporción de cánceres según la edad.
0,00019186*(1-nopart)
- **CCRN = 0.** Representa los cánceres que aparecen en los hemocult falsamente negativos, y después se van manifestar como cáncer. Permite no confundirlos con los hallados + por el cribaje.

VARIABLES utilizadas en los subárboles, (Subtre).

Probabilidad de HEMESELECT⁺ = 2% ó 1%.

Cánceres en HEMESELECT⁻ = $t \text{ prev D } () \times 0,3125 * \text{cribaje}$.

Cáncer en HEMESELECT⁺ = $t \text{ pre D } () \times 0,6875$. Se obtiene dividiendo 22 positivos verdaderos por 32.

VIGILANCIA A Repetir cada 3 años : stage 3, 6, 9.
No rep: - stage 1.2.4.5.7y.8

Cribaje: Igual que en los otros pues una variable del árbol

SUPERVIVENCIA. Igual que en los otros pues una variable del árbol

RESULTADOS

Los resultados, en cuanto al proyecto número 1 recogido en el árbol señalado como enero número 1, no encontramos nada dignos de mención. El método más costo-efectivo es el HEMOCULT seguido de HEMOSELECT, sin embargo dada la baja y limitada efectividad en el tiempo no los hace aconsejables. También nos sirve para descartar la colonos copia virtual dado su alto costo. Por todo ello nos parece más práctico extendernos en el comentario del proyecto número 2.

Para el cribado de CCR se han propuesto cuatro estrategias que se han comparado con la estrategia base “no hacer nada”. Los resultados se han obtenido a través de una cadena de Markov que muestra las transiciones entre los estados de salud para una cohorte de 100.000 personas.

Para elegir es necesario comparar dos dimensiones de cada posible estrategia o alternativa, de una parte lo “que te da” y de otra “lo que te quita” o en términos económicos lo que te cuesta, esto es, hacer un análisis comparativo de las acciones posibles en términos de sus costes y de sus consecuencias.

Desde la óptica exclusiva de los costes, *lo que nos cuesta*, la siguiente tabla muestra los costes en euros por persona obtenidos para una cohorte de 100.000 personas y descontados al 3% para cada uno de los métodos de diagnóstico precoz seleccionados en este estudio y también su coste añadido respecto a la estrategia *base line* de no hacer nada, el coste incremental.

Los cribados por detección de sangre oculta en heces son las estrategias preventivas menos costosas y, lógicamente, las pruebas confirmatorias las que mayores costes llevan aparejadas. De hecho, el coste del cribado con colonoscopia multiplica por 3,5 el coste del screening de CCR con Hemocult II.

T 7 RESPECTO A LA ESTRATEGIA BASE “NO HACER NADA”		
Valores obtenidos para una cohorte de 100.000 personas en diez años		
	Coste	Coste incremental
Hemocult II	16,03 €por persona	7,71 €por persona
Hemeselect	20,65 €por persona	12,33 €por persona
Sigmoidoscopia	25,23 €por persona	16,91 €por persona
Colonoscopia	56,82 €por persona	48,5 €por persona

Sin embargo, es necesario conocer la otra cara de la moneda de estos métodos de diagnóstico precoz seleccionados, la efectividad. En qué medida esos costes pudieran estar

justificados por una mejora en los beneficios medidos en mejoras de salud que finalmente puedan traducirse en reducciones de las tasas de incidencia y de mortalidad de la enfermedad.

Sea cual sea el método de diagnóstico precoz seleccionado se reduce el número de cánceres colorrectales respecto a la estrategia base “no hacer nada”. La reducción se sitúa en torno al 90% para los dos métodos de screening con mayores medidas de efectividad, el hemocultII y la colonoscopia.

T 8				
REDUCCIÓN EN LA TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD SEGÚN TIPO DE CRIBADO RESPECTO A “NO HACER NADA”				
	hemocult	colonoscopia	hemeselect	sigmoidoscopia
Reducción cánceres	-89,21%	-89,93%	-8,63%	-85,61%
Reducción mortalidad por CCR	-78,43%	-80,39%	-50,98%	-80,20%

En el caso de las tasas de mortalidad, la puesta en marcha de alguno de los métodos seleccionados reduciría la dicha tasa en torno a un 80%.

Una vez obtenidos, de una parte, los costes estimados de la puesta en marcha de los programas de screening seleccionados y de la otra, las medidas de efectividad de cada una de ellas es necesario relacionar ambas dimensiones. Los costes y los resultados. ¿Es alguna de las intervenciones sanitarias planteadas coste-efectiva? ¿Cuánto me cuesta cada unidad adicional de “resultado”? ¿cuánto estamos dispuestos a pagar por cada unidad adicional de efectividad? Para obtener una respuesta a esta pregunta obtenemos los ratio coste-efectividad incremental, (ICE).

Como puede observarse en la tabla 9, si la prueba diagnóstica utilizada en el screening es el HemocultII cada tres años, la ratio coste efectividad incremental es de 11. 496 euros por

T 9 . COSTES, AÑOS DE VIDA GANADOS, INCREMENTO RATIO COSTE-EFECTIVIDAD PARA LAS ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL				
Strategy	Coste por persona	Efectividad por persona	C/E [§]	Ratio coste efectividad-incremental (ICER) [¶]
Control	8,32 €	1,499418 años de vida ganados	5,55 €/ años de vida ganados	
Hemeselect	9,52 €	0,562929 años de vida ganados	16,91 € años de vida ganados	(Dominada)
HemocultII	13,20 €	1,499842 años de vida ganados	8,80 € años de vida ganados	11.496 € años de vida ganados
Sigmoidoscopia	25,08 €	1,499716 años de vida ganados	16,72 € años de vida ganados /	(Dominada)
Colonoscopia	84,61 €	1,499846 años de vida ganados	56,41 € años de vida ganados	20.761.502 € años de vida ganados /
Coste y efectividad descontada al 3% [§] Diferencias en coste entre diferencias de efectividad respecto a la estrategia no dominada más próxima [¶] Una estrategia dominada es aquella que tiene mayor coste y menos efectividad que otra de las posibles. Por ello no se le calcula el ICER				

años de vida ganado, mientras que si la técnica diagnóstica fuera la colonoscopia tendríamos que estar dispuestos a pagar 20 millones de euros por un año de vida adicional.

Tanto el Hemeselect como la sigmoidoscopia resultan estrategias “dominadas”, esto es, presentan mayores costes y menor efectividad que otra estrategia planteada. En nuestro caso, el hemeselect es dominado por la estrategia “no hacer nada” y la sigmoidoscopia es dominada por el hemocultII.

La siguiente tabla, tomada de Sacristán et al.⁴², nos muestra la ratio coste-efectividad de varias intervenciones sanitarias en nuestro país, en la que hemos incluido, en el lugar correspondiente, la realización de screening con Hemocult II cada tres años a la población de más de 60 años. La costo-efectividad incremental es muy razonable respecto a otros

⁴² Sacristan JA, Rovira J, Ortun V et al. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(20):789-795.

P. Plans, E. Navas, A. Tarin, G. Rodriguez, N. Gali, R. Gayta, J. L. Taberner, and L. Salleras. [Cost-effectiveness of the methods of smoking cessation]. *Med.Clin.(Barc.)* 104 (2):49-54, 1995.

J. Rovira. [Health services economic evaluation: the investigation before decision making.]. *Rev.Esp.Salud Publica* 78 (3):293-295, 2004.

tratamientos diagnóstico precoz seleccionados, y, además, tiene mayores índices de adherencia y menor tasa de abandono que aquellas otras estrategias más invasivas.

T 10 .COMPARACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD DE VARIAS INTERVENCIONES SANITARIAS EN ESPAÑA		
Programa	Coste-efectividad (euros/AVG)	Autores
Consejo médico y chicles de nicotina frente a consejo médico (varones, 65-69 años)	4.506 €	Plans P et al. (1995)(3)
Drotrecogina alfa (activada) frente a tratamiento estándar	9.800 €	Sacristán J et al. (2004)
<u>Sangre oculta en heces, Hemocult II mayores 60 años</u>	<u>11.495 €</u>	
Tratamiento hormonal sustitutivo frente a no tratamiento (mujeres 50 años)	19.564 €	Rovira J, Trinxet C(1992)(4)
Lovastatina en hipercolesterolemia (>300 mg/dl) varones de 65 a 69 años	59.255 €	Plans P, Rovira J(1995)(3,5)
Vacunación neumocócica frente a no vacunación población 5 a 24 años	69.416 €	Plans P, Garrido P, Salleras (3)L(1995)
Gemfibrocilo en hipercolesterolemia (>300 mg/dl) varones de 65 a 69 años	94.635 €	Plans P, Rovira J(1995)(3)
Colestipol en hipercolesterolemia (>300 mg/dl) tras tratamiento dietético, varones de 65 a 69 años	194.900 €	Plans P, Rovira J(1995)(3)

ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENCIAS ESTRATEGIAS DE CRIBADO

Los gráficos siguientes nos muestran el número de cánceres desarrollados según la técnica de diagnóstico y estrategia utilizada en los hipotéticos escenarios de screening.

En el primer caso se incluyen todas las estrategias estudiadas y en el segundo sólo las no dominadas para permitir una mejor visualización.

La tabla 11 muestra cuáles serían las tasas de incidencia anual para los grupos etarios 60-64 y 65-70 años del CCR en Canarias si se cribara con Colonoscopia o con Hemocult II y se compara con la tasa de incidencia actual real.

En Canarias se diagnostican en torno a 65 CCR anuales en la población de entre 60 y 64 años, 120 para la de 65 a 69, cifras que se reducirían a 8 en caso de la realización de cribado por alguno de estos métodos.

T 11 TASAS DE INCIDENCIA CCR SEGÚN ESTRATEGIA SCREENING
--

Edad	colonoscopia	hemocult II	Incidencia anual CCR en Canarias
60-64	0,0120%	0,0120%	0,0960%
65-69	0,0110%	0,0100%	0,1660%
Número cánceres			
	8	8	65
	8	7	120

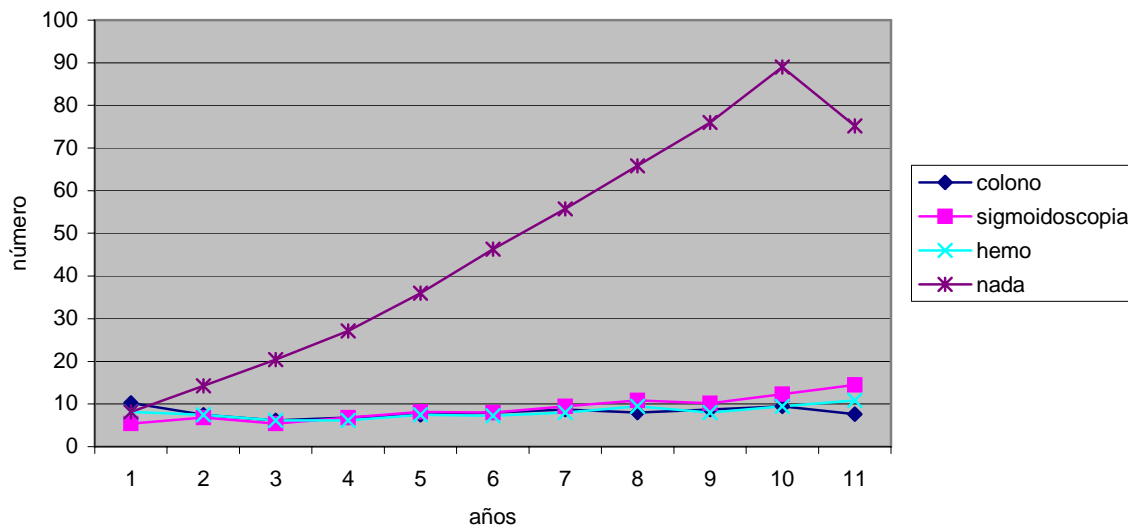
En el conjunto de los diez años, se diagnosticarán, *ceteris paribus*, 514 cáncer colorectales en nuestra comunidad. De llevar a cabo el screening por detección de SOH hemocult II disminuiría ésta cifra hasta 88, por lo que el número de cánceres CR evitados sería de 426 en 10 años.

T 12 NÚMERO DE CÁNCERES DETECTADOS EN 10 AÑOS SEGÚN ESTRATEGIA DE SCREENING				
Estrategia				
Colonoscopia	Sigmoidoscopia	Hemeselect	HemocultII	Nada
88	98	372	88	514

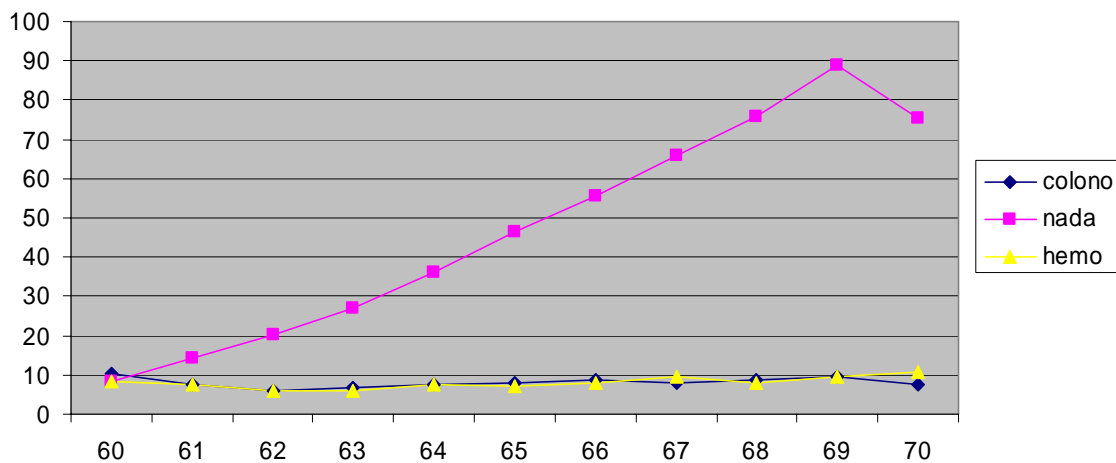
Si hiciéramos una burda cuenta, en el sentido de las generalizaciones realizadas, llevar a cabo el cribado de CCR con detección de SOH HemocultII durante 10 años a la cohorte poblacional de 60-64 años en Canarias tendría un coste aproximado de diez millones de euros. Si se estima que se reducirán los cánceres en 426 en la década, cada detección tendrá un coste sanitario directo de 23.500 euros, lo que supone en torno a 2.500 euros/cáncer/año.

F3 INCIDENCIA CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN PRUEBA DIAGNÓSTICO

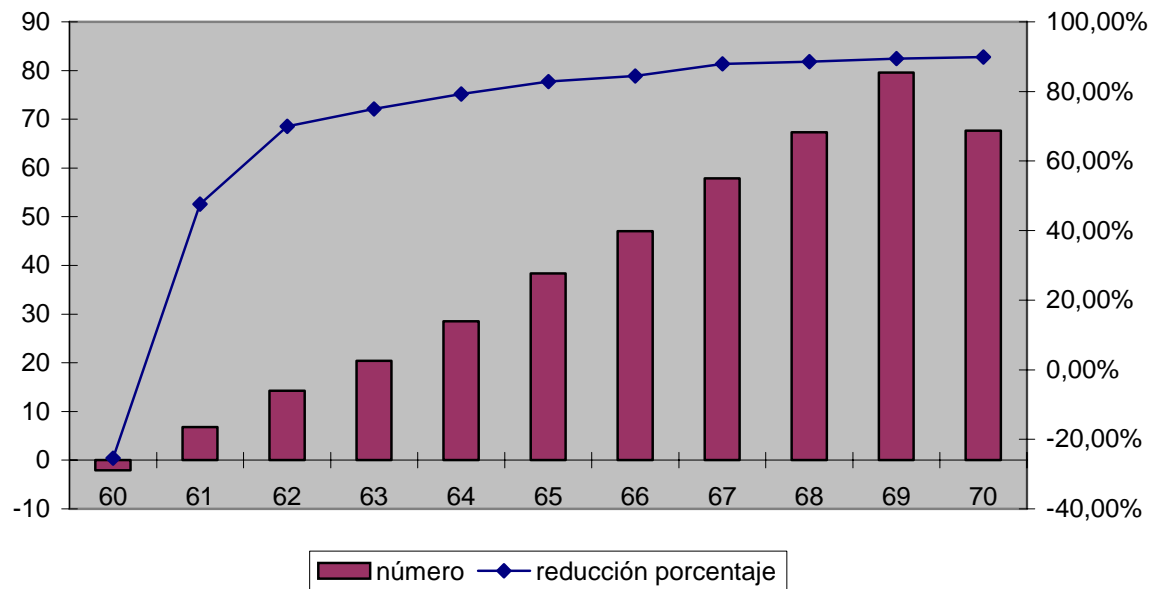
F 4 Canarias. Estimación del número de cánceres en 10 años para la población mayor de 60 años según estrategia. censo 2001



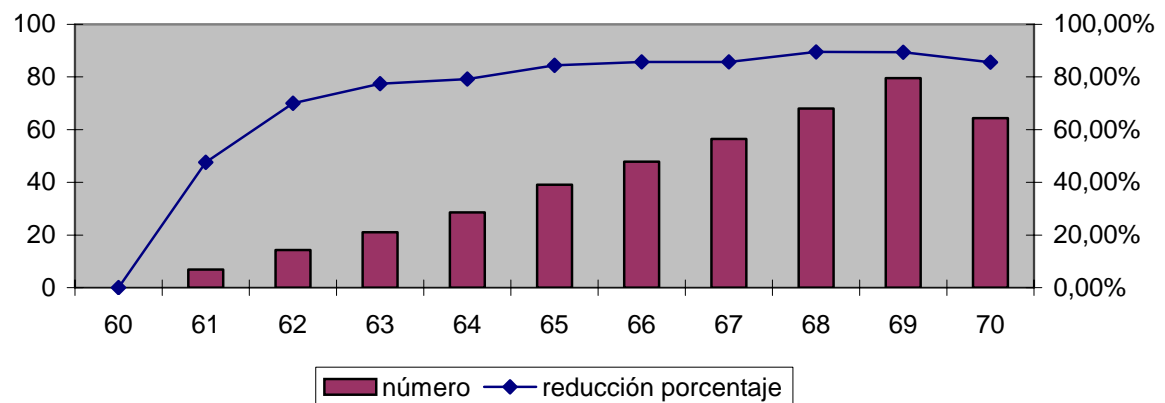
Canarias. Estimación del número de cánceres en 10 años para la población mayor de 60 años estrategias no dominadas. Censo población 2001



F 6 COLONOSCOPIA. Número y porcentaje de reducción de cánceres respecto a estrategia base



F 7 HEMOCCULT. Número y porcentaje de reducción de cánceres respecto a estrategia base



ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Uno de los grandes *handicaps* de los programas de cribado es la consecución de unos niveles de adhesión y fidelidad por parte de los participantes que no invaliden los resultados obtenidos. En el caso particular de un programa de detección precoz de cáncer colorrectal, el tipo y características de las pruebas diagnósticas a realizar favorecen la no participación y abandono del programa por parte de los participantes. En nuestro caso, en el que el modelo base ha considerado un 60% de adhesión (cifra más compartida por los estudios costo-efectividad del cribado CCR en los países de nuestro entorno) estamos interesados, como han hecho otros autores⁴³, Khandker⁴⁴, Sonnenberg⁴⁵, Vijan⁴⁶ en valorar la sensibilidad de los resultados obtenidos ante incrementos de la participación en el programa.

En la siguiente tabla se muestra la medida de coste y de efectividad para diferentes niveles de participación en el programa, ambos descontados al 3%.

T 13 . PORCENTAJES DE ADHESIÓN AL SCREENING CCR				
Porcentaje de participación		Coste en euros persona/año	AVG	Incremento del coste respecto a no hacer nada
90%	HemocultII	19,79	2,249763	7,31
	colonoscopia	126,91	2,249768	107,12
80%	HemocultII	18,14	2,062283	6,70
	colonoscopia	116,33	2,062288	98,19
75%	HemocultII	16,49	1,874803	6,09
	colonoscopia	105,76	1,874807	89,26
68%	HemocultII	14,85	1,687322	5,48
	colonoscopia	95,18	1,687326	80,34
60%	HemocultII	13,20	1,499842	4,87
	colonoscopia	84,61	1,499846	71,41

El coste de la estrategia elegida como más coste-efectiva se incrementa en un 33% cuando el nivel de adhesión se pasa del 60% al 90%.

⁴³ Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*. 2000; 284(15):1954-1961.

⁴⁴ Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB et al. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000; 16(3):799-810.

⁴⁵ Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2000; 133(8):573-584.

⁴⁶ Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, and Hayward RA. Which colon cancer screening test: A comparison of costs, effectiveness and compliance. *Am.J.Med* 2001; 593-601.

El factor de descuento es otro elemento que puede aportar variabilidad a los resultados finales. Puesto que el descuento pretende igualar el valor de un euro futuro a un euro actual necesariamente se ha de utilizar un tipo de interés de referencia. En la siguiente tabla puede observarse las diferencias en costes a medida que crecen los tipos de interés desde el 3% del modelo base a un hipotético 7%.

T 14 . Tipo de descuento costes y efectos igual				
tipo descuento	Strategy	Cost	Eff	C/E
3	colonoscopia	84,61	1,50	56,41
4	colonoscopia	67,68	1,20	56,41
5	colonoscopia	56,40	1,00	56,41
6	colonoscopia	48,35	0,86	56,41
7	colonoscopia	42,30	0,75	56,41
tipo descuento	Strategy	Cost	Eff	C/E
3	hemoccult	13,20	1,50	8,80
4	hemoccult	10,56	1,20	8,80
5	hemoccult	8,80	1,00	8,80
6	hemoccult	7,54	0,86	8,80
7	hemoccult	6,60	0,75	8,80

El parámetro al que ha sido más sensible el modelo es al porcentaje de cribaje. Para porcentajes de cribado inferiores al 25% XXX. Si el porcentaje de cribaje es superior a esta cantidad pero inferior al 30% la prueba SOH Hemoccult II seguiría siendo la alternativa con mejor ratio coste efectividad incremental, sin embargo, la colonoscopia resultaría dominada por la anterior en el sentido de propiciar un mayor coste sin incrementar la efectividad.

T 15 COMPARACION ENTRE COLONOSCOPIA OPTICA Y VIRTUAL		
	COLONOSCOPIA OPTICA	COLONOSCOPIA VIRTUAL
Coste inicial	200 €	300 €
Otras exploraciones necesarias	Biopsia 75 €	Biopsia y colonoscopia 275 €
Carcinomas encontrados		
Coste por cancer encontrado		
Coste por muerte evitada		
Participación esperada	15-20%	80-90%

Disponibilidad de medios actuales	50%	10%
-----------------------------------	-----	-----

Cuesta aceptar que la colonoscopia , tan querida por nuestros digestólogos, pueda ser aceptada de en la política de la prevención formal ya que seamos conscientes de sus posibilidades y limitaciones y alto coste. No basta con la introducción de un tubo por el ano para que el los resultados de la exploracionpueden admitirse con efectivos.

Limitaciones de este estudio.Los estudios de costo efectividad son proyecciones en el papel de una serie de datos la literatura extranjera, no nacional ni de estudios clínicos propios, por ello siempre hay que considerarlos no en su valor absoluto sino relativo pero útiles para la comparación entre ellos.

No se puede establecer un programa de cribaje utilidad sin una vigilancia periódica a lo largo de la vida, aprovechando esta exploración inicial para valorar el de riesgo de esa persona y determinar la periodicidad de la vigilancia

En todos los datos de carcinoma e hemos empleado o en las ramas de nuestros árboles no hemos tenido en cuenta los posibles cánceres originados en pólipos menores de 2 cm. Por ello creo que se hace una infravaloración de las probabilidades totales de cáncer.

DISCUSIÓN

El cribaje de cáncer colorRectal a través de screening para reducir la mortalidad y morbilidad por esta causa es validado en la mayoría de las investigaciones realizadas (Pignone et al. 2002). Las principales discrepancias surgen respecto a los grupos de población indicados, a los porcentajes de adherencia necesarios, a la duración de los programas, o a la estrategia más indicada⁴⁷.

Este trabajo compara la ratio coste-efectividad de cuatro estrategias preventivas para la detección del cáncer colorectal, dos de sangre oculta en heces cada tres años (hemeselect y hemocultII), la sigmoidoscopia cada cinco años y colonoscopia cada diez años.

Como método de análisis se ha utilizado un modelo de Markov cuyos estados representan estados de salud para simular la evolución natural del CCR. La modelización se ha realizado y los resultados obtenidos con el programa Treeage Pro 2004.

El cribado se ha estudiado para una cohorte de pacientes de 60 años, durante diez años y con un porcentaje de adhesión al programa del 60%.

Los resultados son muy similares a los obtenidos por Sonnenberg⁴⁸, Khandker⁴⁹ o Vijan si bien las comparaciones no deben hacerse en sentido estricto pues las hipótesis de partida no son homogéneas.

⁴⁷ Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, and Hayward RA. Which colon cancer screening test: A comparison of costs, effectiveness and compliance. *Am.J.Med* 2001; 593-601.

⁴⁸ Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):573-584.

⁴⁹ Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB et al. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000; 16(3):799-810

P. Tarraga, D. Garcia-Olmo, A. Celada, M. Garcia-Molinero, J. A. Divison, and C. Casado. Colorectal cancer screening through detection of fecal occult blood in a controlled health zone. *Rev.Esp.Enferm.Dig.* 91 (5):335-344, 1999.

M. Pignone, M. Rich, S. M. Teutsch, A. O. Berg, and K. N. Lohr. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann.Intern.Med* 137 (2):132-141, 2002.

En efecto, a excepción del trabajo realizado por Tárraga et al. (2000) los estudios de evaluación económica del CCR existentes se refieren a ámbitos espaciales ajenos al nuestro. En estos casos y aún para estudios referidos a poblaciones homogéneas, los resultados difieren debido a la variabilidad de condiciones e hipótesis de trabajo y, sobre todo, a las medidas clínicas y los costes considerados (Pignone et al., 2002).

En nuestro país, Tárraga et al. (2000) evalúan un programa de cribado en una zona básica de salud aunque sólo mediante para detección de sangre oculta en heces.

Nuestro trabajo estudia por primera vez en España la efectividad del cribado del CCR comparando cuatro estrategias de diagnóstico precoz con la situación base de no hacer nada. La principal ventaja de esta investigación es el esfuerzo realizado para la inclusión de información estadística obtenida de estudios clínicos de nuestro entorno, si bien, cuando esto no ha sido posible, se han considerado datos clínicos validados en entornos diferentes al nuestro haciendo entonces especial énfasis en el análisis de sensibilidad.

La principal limitación es el tratamiento de los costes que han sido evaluados a la baja y parcialmente. Sólo costes estrictamente sanitarios (y no todos, como por ejemplo fármacos y otros que no sean a cargo directo de los servicios de salud) sin tener en cuenta los costes indirectos de pérdidas de productividad, por muertes prematuras, etc...

De las estrategias contrastadas frente a la de “no hacer nada”, la prueba de sangre oculta en heces cada tres años, Hemoccult II, es la que tiene mejor ratio coste efectividad, 11.495 euros. Con reducciones en las tasas de incidencia y mortalidad tan relevantes como en estudios de otros entornos⁵⁰. La siguiente estrategia más efectiva aunque también más costosa y por tanto con una ratio coste–efectividad mucho mayor es la colonoscopia.

La pregunta en cuestión sería, ¿estaríamos dispuestos a pagar 11.496 euros por cada año de vida? Aunque las “*ligue tables*” han sido muy discutidas como método de asignación de recursos, son un elemento bastante intuitivo de comparación con otras intervenciones sanitarias. En la actualidad 50.000 dólares es la cantidad “*que está dispuesto a pagar*” la administración estadounidense por un año de vida. En el Reino Unido la hipotética frontera se sitúa en torno a 30.000 libras esterlinas (En la actualidad el NHS tiene en marcha el *English Colorectal Cancer Screening Pilot*). Desde esos dos puntos de vista, la prevención del CCR a través de cribados por detección de sangre oculta en heces cada tres años con hemoccultII a personas de más de 60 años tiene una relación costo-efectividad que, como ya ocurre en otros países de nuestro entorno, aconseja la puesta en marcha de un programa de cribado de estas características.

A la vista de estos resultados parece que un coste de 11.495 euros por cada año de vida añadido esta dentro de los estándares considerados razonables: 30.000 libras según el

⁵⁰ Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*. 2000; 284(15):1954-1961.

Nacional Institute for Clinical Excellence^{51, 52} y es comparable con otras intervenciones propuestas en nuestro país como la utilización de lovastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia, 59.255 euros, el consejo médico y los chicles de nicotina para el abandono del hábito tabáquico con una ratio coste efectividad de 4.506 euros por año de vida ganado, (Plans et al. 1995) o el uso de drotrecogina alfa activada en pacientes con sepsis grave, 9.800 euros/AVG (Sacristán et al., 2004. Los resultados son bastante estables ante la variación de los parámetros más relevantes, el porcentaje de participación, el porcentaje de cribado o los tipos de descuento.

Este trabajo demuestra que desde el punto de vista coste-efectividad, el screening con prueba de sangre oculta en heces cada tres años a la población mayor de 60 años debe ser considerado por las autoridades sanitarias como una intervención prioritaria para la reducción de la incidencia y mortalidad de la primera causa de cáncer en nuestro país. En estos momentos el Nacional Health Service tiene en marcha el *English Colorectal Cancer Screening Pilot*⁵³ con la prueba de sangre oculta en heces para población entre 50 y 69 años

⁵¹ Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ*. 2001; 323(7324):1300-1303.

⁵² Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2000; 133(8):573-584.

⁵³ UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329(7458):133.

CONCLUSIONES

1ª De los métodos de cribaje que se emplean en todos los países hemos encontrado en este estudio que el test de la sangre oculta en heces es el más costo-efectivo siempre que se repita con alguna periodicidad. Hay ensayos clínicos en marcha en USA e Inglaterra para sangre oculta en heces o sigmoidoscopia cuyos resultados merece la pena tener en cuenta.

2ª Los ciudadanos mayores de 60 años con riesgo normal de carcinoma colorectal deben ser investigados si hay conexión e infraestructura entre la atención primaria y los servicios de endoscopia hospitalaria.

3ª Los parientes de enfermos de cáncer colorectal, población de alto riesgo, deben ser los primeros en aprovecharse de estos estudios. Deben investigarse las personas de más de 40 años, padres o madres de menos de 80 años y tios/as de 40 a 80 años. Los casos con una gran penetración de tumores en la familia, especialmente carcinoma colorectal, deben de ser investigados como un grupo de especial riesgo con un árbol genealógico primero (por el médico de atención primaria) y estudios en el DNA después en el ámbito hospitalario

Se puede comenzar por los parientes y población de 60 a 65 años los que puede suponer unas 100.000 personas que requiere un presupuesto especial no muy elevado.

T 6 RESUMEN DATOS UTILIZADOS EN ESTE ESTUDIO.

	“Base Case”	Rangos usados en el Análisis de Sensibilidad	Referencias
Incidencia anual de Cáncer Colorrectal en Canarias			(6)
Edad 50 años	0,049%	-	
Edad 55 años	0,067%	-	
Edad 60 Años	0,096%	-	
Edad 65 años	0,166%	-	
Edad 70 años	0,187%	-	
Edad 75 años	0,195%	-	
Edad 80 años	0,267%	-	
Edad 85 años	0,335%	-	
Mortalidad anual por todas las causas en Canarias			(7)
Edad 45 años	0,460%	-	
Edad 55 años	1,016%	-	
Edad 65 años	2,653%	-	
Edad 75 años	7,356%	-	
Edad 85 años	20,940%	-	
Mortalidad anual por Cáncer Colorrectal en Canarias			(7)
Edad 45 años	0,010%	-	
Edad 55 años	0,024%	-	
Edad 65 años	0,070%	-	
Edad 75 años	0,130%	-	
Edad 85 años	0,241%	-	
Incidencia anual de Adenomas \geq 1 cm. en Canarias			(8)
Edad 50 años	8,04%	-	
Edad 60 años	10,0%	-	
Edad 70 años	8,14%	-	
Sensibilidad de Hemocult II® para Adenomas \geq 1 cm. y Cáncer Colorrectal	32,4%	-	(9)
Especificidad de Hemocult II® para Adenomas \geq 1 cm. y Cáncer Colorrectal	98,1%	-	
Sensibilidad de Hemeselect® para Adenomas \geq 1 cm. y Cáncer Colorrectal	67,2%	-	(10)
Especificidad de Hemeselect® para Adenomas \geq 1 cm. y Cáncer Colorrectal	95,2%	-	
Prob. anual de aparición de carcinoma. en colonoscopia negativa	0'00002526	-	
Prob. anual de desarrollar Cáncer colorrectal en polipectomizado			
Probabilidad futura de cancer en sigmoidoscopia negativa	0,000013416.		Schoen
Probabilidad futura de nacer en sigmoidoscopia positiva y polipectomizado	0,000017164		Thies Eversen
Proporción de Adenomas \geq 1 cm. en Colon Proximal	10%	5,4-6	
Proporción de Cáncer Colorrectal en Colon Proximal	30%	-	
Proporción de Cáncer Colorrectal en Colon Distal	70%	-	
Sensibilidad de Colonoscopia Virtual para Adenomas \geq 1 cm.	93,8%	39,9-99%	(11,12)
Especificidad de Colonoscopia Virtual para Adenomas \geq 1 cm.	96,0%	-	

Probabilidades de cancer futro en Hemoselect +	0,0026691		Allison
Probabilidad de cancr futuro en Homocult+	0,001115923		Allison
Coste de Hemocult II®	€0,88	-	(13)
Coste de Hemeselect®	€2,84	-	
Coste de Colonoscopia Diagnóstica	137,2	-	(14)
Coste de Polipectomía	+75,57		
Coste de Análisis de Anatomía Patológica	€75,57	-	
Coste de Sigmoidoscopia	€120,00	€1,58-€191,03	
Coste de Colonoscopia Virtual	€300,00	-	
Coste medio operación de Cáncer Colorrectal en población sin screening	17217	-	
Coste medio de tratamiento conoperación en enfermo cribado	16034		
Coste vigilancia anual en cribado	190		
Coste tratamiento final con hospitalización	980		

AÑOS	NÚMERO DE CASOS							
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más
HOMBRES TENERIFE	10	13	19	27	26	14	8	14
MUJERES TENERIFE	10	10	17	18	16	18	17	9
HOMBRES GRAN CANARIA	8	16	14	28	17	14	10	7
MUJERES GRAN CANARIA	9	3	12	17	15	5	14	16
Total	37	42	62	90	74	51	49	46
POBLACION AMBAS ISLAS POR QUINQUENIOS Y EN AMBOS SEXOS	75336	63083	64629	54274	39529	26119	18386	13720
INCIDENCIA AJUSTADA POR QUINQUENIOS (%)	0,0491%	0,0666%	0,0959%	0,1658%	0,1872%	0,1953%	0,2665%	0,3353%
PROBABILIDAD	0,000491	0,000666	0,000959	0,001658	0,001872	0,001953	0,002665	0,003353
INCIDENCIA AJUSTADA POR AÑOS (%)	0,00982%	0,01332%	0,01919%	0,03317%	0,03744%	0,03905%	0,05330%	0,06706%
PROBABILIDAD	0,00009823	0,00013316	0,00019186	0,00033165	0,00037441	0,00039052	0,00053301	0,00067055

1 años	0,09625	8 años	0,294
2 años	0,15205	9 años	0,30165
3 años	0,18595	10 años	0,3037
4 años	0,2227	11 años	0,3217
5 años	0,2505	12 años	0,3395
6 años	0,2694	13 años	0,35325
7 años	0,287	14 años	0,35325

ANEXO 2 SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.
 Base de Datos Hospital Universitario Canarias
 N°Años postoperatorio / probabilidad de fallecer

BIBLIOGRAFIA

- (1) Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer*. 1990;46(2):159-164.
- (2) Schoen RE. Surveillance after positive and negative colonoscopy examinations: issues, yields, and use. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1237-1246.
- (3) Salleras L, Bruguera M, Taberner JL et al. [Effectiveness of the mass antihepatitis B program in preadolescents in Catalonia]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121 Suppl 1:79-82.
- (4) Rovira J. [Health services economic evaluation: the investigation before decision making.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(3):293-295.
- (5) Rovira J. [Health services economic evaluation: the investigation before decision making.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(3):293-295.
- (6) Rojas Martín, M. D., Alemán Herrera, A., and Martín Rodríguez, J. A. Incidencia de Cáncer en las Islas de Gran Canaria y Tenerife. 1997. Registro Poblacional de Cáncer de la Comunidad Autónoma de Canarias. Dirección General de Salud Pública. Serie Epidemiológica. Servicio Canario de Salud. 2003.

Ref Type: Report

- (7) Instituto Canario de Estadística. Defunciones Canarias. 1998. Servicio Canario de Salud. Dirección General de Salud Pública. Instituto Canario de Estadística. Gobierno de Canarias. 2001.

Ref Type: Report

- (8) Base de Datos del Servicio de Patología Digestiva y de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Canarias. 2001. 2004.

Ref Type: Unpublished Work

- (9) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996;334(3):155-159.
- (10) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996;334(3):155-159.
- (11) Oto A. Virtual endoscopy. *Eur J Radiol.* 2002;42(3):231-239.
- (12) Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2191-2200.

- (13) Servicio de Contabilidad de Hospital Dr.Negrín de Gran Canaria y Hospital Universitario de Canarias. 2004.

Ref Type: Unpublished Work

- (14) Servicio de Contabilidad de Hospital Dr.Negrín de Gran Canaria y Hospital Universitario de Canarias. 2004.

Ref Type: Unpublished Work