



Rafael Venta Obaya

Coste-efectividad de la prueba inmunoquímica para detección de sangre oculta en heces en el diagnóstico del cáncer colorrectal en pacientes sintomáticos

Venta Obaya R

Unidad de Gestión Clínica de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

Dirección para correspondencia: rafa.el.venta@sespa.princast.es

Resumen

Introducción: La utilización de una prueba inmunoquímica de detección de sangre oculta en heces (iSOH) en pacientes con una sintomatología compatible con un cáncer colorrectal (CCR) puede mejorar la exactitud diagnóstica reduciendo la demanda de colonoscopia, e identificar también a aquellos con un mayor riesgo de padecerlo. Se ha realizado una evaluación económica de la utilidad de esta prueba en atención primaria para dos posibles utilidades clínicas: asignar prioridad de acceso a la colonoscopia y la indicación de colonoscopia propiamente, simulando diferente número de muestras y umbrales de concentración.

Material y métodos: En 1063 pacientes sintomáticos se realizó la iSOH en tres muestras de heces obtenidas en días consecutivos y se revisaron los hallazgos de la colonoscopia en los pacientes con concentraciones superiores a 30 ng/ml. Se consideraron los costes de las pruebas diagnósticas implicadas en cada situación clínica mientras que la efectividad se cuantificó en forma de valor predictivo negativo para la prioridad y en años de vida ajustados por calidad para la indicación de colonoscopia.

Resultados: 49 pacientes estudiados presentaron adenomas de alto riesgo o CCR. La detección variaba desde un 4,6% con una tasa de falsos positivos (FP) del 20,7% y un valor predictivo negativo (VPN) de 99,3% en una estrategia de análisis a tres muestras con cualquiera de ellas positiva para un punto de corte de 30 ng/ml, hasta una detección de un 3% con un 2,4% de FP y un 97,8% de VPN con las tres muestras positivas para un punto de corte de 100 ng/ml. En la utilización de la iSOH para dar prioridad de acceso a la colonoscopia las estrategias con mejor detección mostraron una relación de coste-efectividad incremental (RCEI) de 823 € frente a las de menor detección. En la utilización de la iSOH para indicación de colonoscopia una estrategia de colonoscopia directa resultaba dominada y la estrategia de cribado con mayor detección presentaba una RCEI de 630 € frente a la de menor detección.

Conclusión: El empleo de la iSOH en pacientes sintomáticos previamente a la colonoscopia parece ser eficiente en las dos modalidades de utilización evaluadas, sin embargo, la consideración de las tasas de detección además de los costes afecta a la elección de la estrategia más apropiada para su utilización, no necesariamente la más coste-efectiva. El requerimiento de una elevada detección en estos pacientes implica consecuentemente mayores costes tanto por el mayor esfuerzo de cribado con iSOH como por las mayores tasas de falsos positivos.

Palabras clave: Coste-efectividad; Cáncer colorrectal; Colonoscopia; Sangre oculta fecal.

Cost-effectiveness of the immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer diagnosis in symptomatic patients

Abstract

Introduction: The use of an immunochemical test for detection of faecal occult blood (iFOB) in patients with suggestive symptoms of colorectal cancer (CCR) may improve the diagnostic accuracy reducing the need for colonoscopy and also identify those with a higher risk for this cancer. An economic evaluation of the usefulness of this test in primary health care was performed for two clinical purposes: as a prioritization criterion for referral to colonoscopy and as a referral criterion to colonoscopy, simulating different number of samples and concentration thresholds.

Material and Methods: The iFOB was performed in 1,063 symptomatic patients in three samples obtained during consecutive days and the colonoscopy findings in those patients with concentrations above 30 ng/ml were reviewed. The costs of the diagnosis tests implied in both clinical situations were considered while effectiveness was quantified in the form of negative predictive value for the priority and in quality adjusted years of life for the referral to colonoscopy.

Results: 49 examined patients showed high risk adenomas or CCR. The detection varied from 4.6% with a false positive rate (FP) of 20.7% and a negative predictive value (NPV) of 99.3% in an analytical approach of three samples with any of them positive at a 30 ng/ml cut-off level, up to a detection of a 3% with a 2.4% of FP and a 97.8% of NPV with three positive samples at a 100 ng/ml cut-off level. In the use of the iFOB as a prioritization criteria the best detection approaches showed an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 823 € with regard to those of minor detection. In the use of iFOB for referral to colonoscopy an approach of direct colonoscopy was dominated and the analytical approach with the largest detection showed an ICER of 630 € with regard to the one of minor detection.

Conclusion: The use of the iFOB in symptomatic patients prior to a colonoscopy seems to be efficient in both clinical situations evaluated; however consideration of the detection rates besides the costs affects the choice of the most appropriate approach, not necessarily the most cost-effective one. The requirement of a high detection rate in these patients implies consistently higher costs both for the larger screening effort with iFOB as well as for the higher rates of false positives.

Keywords: Cost-effectiveness; Colorectal cancer; Colonoscopy; Faecal occult blood.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero más frecuente en hombres y el segundo en mujeres en los países industrializados. En 2008, se diagnosticaron 1,2 millones de nuevos casos de CCR en el mundo y 600 000 personas fallecieron por esta enfermedad¹. En 2013, en España, se han informado unas tasas de incidencia y mortalidad de 30,4 y 13 por 100 000 habitantes, respectivamente². La mayoría de estos CCR se diagnostican por encima de los 50 años y conforme se incrementa la esperanza de vida en todos los países, igualmente lo hacen los costes del tratamiento.

Para mejorar el pronóstico se han desarrollado por un lado los programas de cribado de CCR en la población general y por otro las estrategias de diagnóstico temprano en pacientes sintomáticos. En uno y otro caso la herramienta diagnóstica principal es la colonoscopia aunque esta pueda ser o no la prueba de cribado inicial. Su utilidad es doble, ya que combina la capacidad de hacer un diagnóstico con la del tratamiento de las lesiones malignas precursoras, los adenomas, e incluso de los carcinomas no invasivos, en ambos casos con buen pronóstico³.

Las estrategias de cribado buscan la detección del CCR y de los pólipos adenomatosos en un estadio más temprano y previsiblemente curable. La mayoría de estos programas se basan en una prueba inicial, la prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH), seguida de colonoscopia en los casos positivos³. La efectividad de esta estrategia ha sido demostrada en ensayos controlados y aleatorizados⁴⁻⁶, observándose una reducción de la mortalidad de un 15-33%. En estos programas se empleó una SOH basada en la reducción de guayaco (gSOH), sin embargo, numerosos trabajos

recientes han demostrado la superioridad de las pruebas inmunoquímicas (iSOH)^{7,8}. En el año 2012 se presentaron los primeros resultados del estudio ColonPrev⁸, un trabajo llevado a cabo en España de forma aleatorizada y controlada en 50 000 pacientes, comparando los resultados de iSOH bianual seguido de colonoscopia en los casos positivos frente a la colonoscopia directa. Se encontró que la iSOH puede detectar el mismo número de CCRs que la colonoscopia, aunque esta detectaba un mayor número de adenomas. Igualmente, Levi Z et al.⁹ en un estudio sobre 1000 pacientes derivados para colonoscopia no encontraron diferencias en exactitud diagnóstica entre sintomáticos y asintomáticos.

La iSOH se basa en la detección de hemoglobina humana utilizando un anticuerpo específico, policlonal o una combinación de monoclonales, y se ha demostrado que es más sensible que la gSOH ya que detecta unas concentraciones más bajas de sangre en las heces. Asimismo, la mayor especificidad para el sangrado colorrectal elimina la necesidad de que el paciente tenga que seguir una dieta específica previamente a la recogida de las heces. Todo ello hace que tenga mayores tasas de detección de neoplasias y mayor valor predictivo positivo. Por otro lado, empleando un método de análisis inmunoquímico cuantitativo se puede controlar la tasa de falsos positivos escogiendo el punto de corte más apropiado, pudiendo así limitar la demanda de colonoscopias y controlando, por tanto, el gasto producido en los programas de cribado¹⁰.

Las estrategias de diagnóstico temprano más utilizadas han sido las promovidas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹¹ y por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹². Clasifican del

riesgo de un paciente en función de los síntomas (tabla 1) y se proponen determinar qué pacientes están en mayor riesgo de presentar CCR, con el fin de reducir el intervalo entre la consulta inicial y la colonoscopia diagnóstica. La guía de derivación en dos semanas, puesta al día por el NICE en 2011, ha sido el sistema más usado y evaluado pero ha demostrado una baja especificidad y una sensibilidad variable^{13,14}.

Un estudio recientemente publicado ha evaluado la exactitud diagnóstica del iSOH comparándola con la de los criterios de NICE y de SIGN para la detección de CCR¹⁵. En 787 pacientes con síntomas gastrointestinales que siguiendo criterios clínicos eran referidos desde atención primaria para estudio colonoscópico se obtuvo una única muestra de heces en la que se determinó la hemoglobina fecal, considerando un resultado positivo cuando las concentraciones eran superiores a 100 ng/ml. La iSOH demostró una mayor sensibilidad (87,6%) para la detección de CCR que NICE y que

SIGN, así como, una mayor exactitud global para la detección de CCR en términos de un área bajo la curva de rendimiento diagnóstico mayor (0,88; 0,84-0,92) que los criterios NICE (0,63; 0,58-0,69) y SIGN (0,62; 0,58-0,67). Asimismo, la iSOH presentaba unos porcentajes de individuos con resultado positivo menores que los criterios NICE y SIGN lo que implicaba que un menor número de colonoscopias serían necesarias para detectar un mayor número de CCR. Estos resultados sugieren que la iSOH puede ser una prueba diagnóstica útil para identificar los pacientes que están en riesgo de patología colorrectal significativa.

Otros estudios que han utilizado iSOH en individuos sintomáticos confirman estos resultados. McDonald *et al.*¹⁶ observaron en un grupo de 280 pacientes sometidos a colonoscopia que un umbral de concentración de 50 ng/ml para definir positividad en el análisis de una muestra de heces daba un valor predictivo negativo del 100% para la detección de CCR y superior al 93% para los adenomas de alto y bajo riesgo,

Criterios NICE ¹	Criterios SIGN ²
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes mayores de 40 años con sangrado rectal y cambio en los hábitos intestinales de más de 6 semanas de duración • Pacientes de más de 60 años con sangrado rectal de más de 6 semanas sin cambio en los hábitos intestinales y sin síntomas anales • Pacientes de más de 60 años con un cambio en los hábitos intestinales de más de 6 semanas sin sangrado rectal • Pacientes que presentan una masa derecha abdominal consistente con una implicación del intestino grueso • Pacientes que presentan una masa rectal palpable • Pacientes con anemia por deficiencia de hierro inexplicada (< 11 g/dl en hombres, < 10 g/dl en mujeres sin menstruación) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado rectal persistente sin síntomas anales • Cambio persistente en los hábitos intestinales de más de 6 semanas • Historia familiar significativa • Masa abdominal derecha • Masa rectal palpable • Anemia por deficiencia de hierro inexplicada • Diarrea persistente

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

concluyendo que la iSOH en una muestra tiene un considerable potencial para reducir las colonoscopias en los pacientes sintomáticos. Oono *et al.*¹⁷ emplearon la misma concentración de 50 ng/ml para definir positividad en cualquiera de las dos muestras obtenidas en cada uno de los 1200 pacientes sometidos a colonoscopia y observaron una especificidad de 89,9% y un valor predictivo negativo de 86,4% para detección de adenomas de alto riesgo y CCR, concluyendo que la utilización de dos muestras para la iSOH es una herramienta útil para la detección de CCR en los pacientes sintomáticos.

En los programas de cribado poblacional del CCR la mayoría de las estrategias emplean una única muestra pero algunos modelos poblacionales han demostrado que puede ser más coste-efectivo la utilización de dos^{18,19} o tres²⁰ muestras para el análisis de iSOH en cada paciente. Bajo el razonamiento de que las neoplasias colorectales pueden sangrar intermitentemente, la utilización de una única muestra puede reducir la detección de los casos y, por tanto, la utilización de dos o tres muestras en días consecutivos puede incrementar la efectividad del cribado. La indicación de la colonoscopia cuando al menos una de las dos o tres muestras es positiva aumenta la sensibilidad mientras que cuando todas las muestras son positivas se puede incrementar la especificidad puesto que solo las lesiones colónicas con un patrón de sangrado más consistente serán detectadas, conduciendo a un menor número de falsos positivos. El mayor gasto en análisis de iSOH se compensa con el menor número de colonoscopias realizadas.

De igual modo, diversos estudios de coste-efectividad y rendimiento diagnóstico en los programas de cribado poblacional de CCR han evaluado los

mejores umbrales de concentración para indicación de positividad y han propuesto diferentes valores dependiendo de la disponibilidad de acceso a la colonoscopia: 50 ng/ml²¹, 100-150 ng/ml^{22,23} y 150-200 ng/ml²⁴. En cualquier caso, las mayores tasas de detección conseguidas disminuyendo el punto de corte se deben confrontar con el mayor número de casos falsos positivos que se someten a colonoscopias innecesarias.

Razonamientos similares pueden ser aplicados en el caso de la indicación de colonoscopia diagnóstica en los pacientes sintomáticos. Disminuir el umbral de concentración para la positividad o aumentar el número de muestras a analizar puede reducir el número de falsos negativos que podrían ser considerados pacientes de bajo riesgo y sufrir un retraso en el diagnóstico, mientras que aumentar el umbral de concentración o reducir el número de muestras puede aumentar la especificidad lo que podría reducir el número de colonoscopias innecesarias. Tratándose de pacientes de alto riesgo el beneficio en salud por colonoscopia, en términos de años de vida ganados y en ahorro de costes de tratamiento, puede ser grande por lo que deberían ser correctamente seleccionados y recibir la mayor prioridad para la colonoscopia si el acceso a la misma estuviese limitado.

Por tanto, bajo la hipótesis de que la iSOH junto a la valoración clínica puede mejorar la exactitud diagnóstica reduciendo la demanda de colonoscopia y señalando los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un CCR, se ha realizado una evaluación económica de la utilización de esta prueba a partir de los datos generados en una situación real de indicación de colonoscopia por los médicos de atención primaria del área sanitaria adscrita a nuestro hospital. El estudio de coste-

efectividad se ha aplicado a dos posibles escenarios o situaciones clínicas diferentes en las que la iSOH tendría utilidad potencial: dar prioridad de acceso a la colonoscopia de pacientes sintomáticos cuando la capacidad de la misma pudiera estar limitada y la indicación de colonoscopia propiamente en los pacientes sospechosos de patología colorrectal. En cada una de estas situaciones se han simulado diferentes estrategias en cuanto a número de muestras y de resultados positivos, y en cuanto a diferentes umbrales de concentración o puntos de corte.

Material y métodos

Durante el año 2013, el Servicio de Digestivo del Hospital San Agustín de Avilés en Asturias, acordó con los médicos de Atención Primaria del área sanitaria adscrita una estrategia de solicitud de análisis de iSOH en tres muestras de heces obtenidas en días consecutivos por aquellos pacientes que presentaban unos síntomas gastrointestinales que justificaban la indicación clínica de colonoscopia diagnóstica. No se establecieron unos criterios explícitos de exclusión del análisis tales como una colonoscopia previa, un sangrado rectal visible o el uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, aunque no es posible descartar la valoración de las mismas por el médico petionario en cada caso particular.

De los 1321 pacientes a los que se les solicitó la iSOH sin una dieta o preparación previa específica, 258 solo aportaron dos muestras por lo que fueron excluidos del presente estudio. Los 1063 pacientes restantes, con una edad media de 64,8 años y un 46% de ellos varones, proporcionaron las tres muestras en contenedores de coprocultivos, realizándose el muestreo y la suspensión de las heces con el dispo-

sitivo suministrado por el proveedor a la recepción de las mismas, en el propio laboratorio. Esto reduce errores de identificación y de incorrecta preparación. Se empleó la prueba OC-SENSOR (EIKEN Chemical Co., comercializada en España por Palex S. A.) basada en una aglutinación de partículas de látex recubiertas de un anticuerpo policlonal antihemoglobina humana A0. Una concentración de 50 ng/ml en el tampón de suspensión corresponde a 10 µg/g de heces. La prueba presenta un límite de detección de 30 ng/ml (comunicación personal del distribuidor) y un rango de medida de 50 a 1000 ng/ml.

Para este estudio, únicamente las colonoscopias de los pacientes con concentraciones superiores a 29 ng/ml fueron consideradas y los hallazgos se clasificaron en adenomas de bajo riesgo, adenomas de alto riesgo y CCR. Los adenomas de alto riesgo son aquellos de tamaño de 1 cm o superior, con una porción significativa de componente vellosa o con una displasia de alto grado e incluyen los que previamente se denominaban carcinoma *in situ* y carcinoma intramucoso. Tanto los CCR como los adenomas de alto riesgo se consideraron verdaderos positivos en el estudio.

Para el análisis del rendimiento diagnóstico se consideraron inicialmente nueve agrupaciones o criterios por el número de muestras positivas y por el punto de corte utilizado. Los pacientes se clasificaron como positivos para la iSOH cuando presentaban una muestra positiva de tres (1+/3), dos de tres (2+/3) y tres de tres (3+/3), considerando unos puntos de corte de ≥ 30 ; ≥ 50 y ≥ 100 ng/ml en cada estrategia. Para los estudios de coste-efectividad posteriores se compararon dos estrategias alternativas: la utilización de tres muestras considerando positividad cualquier muestra positiva (1+/3) y

la utilización de una sola muestra (1+/1). Para simular esta última estrategia se utilizaron los datos de los pacientes cuyas tres muestras habrían sido positivas, asumiendo que habrían sido clasificados como positivos también en una estrategia de una sola muestra.

Los estudios de coste-efectividad se han realizado desde la perspectiva del proveedor del servicio sanitario, considerando únicamente los costes directos implicados en el proceso de diagnóstico dado que los costes de los tratamientos de los casos detectados con las diferentes estrategias comparadas no varían. Se ha aplicado a dos situaciones prácticas diferentes: la prioridad de acceso a la colonoscopia y la indicación de la colonoscopia. Para la realización de estos estudios se utilizó la aplicación informática Treeage Pro 2014.

- En un contexto de utilización de la iSOH como herramienta de prioridad todos los pacientes serían finalmente sometidos a colonoscopia, por lo que solo se ha considerado el coste de realización de la prueba, 6,13 €/muestra. Este incluye tanto el precio de la determinación como los costes administrativos y de transporte, y se deriva de la asignación interna de costes en el presupuesto de la Unidad de Gestión Clínica de Análisis Clínicos del Hospital San Agustín en 2013. Como medida de la efectividad se consideró en este caso el valor predictivo negativo (VPN).
- En un contexto de utilización de la iSOH como criterio de indicación de colonoscopia se ha considerado el coste de realización de la prueba, el coste de realización de colonoscopia 129,75 € y el coste de la biopsia 62,70 € en caso de hallazgos significativos. Estos precios

proceden de las tarifas públicas actualizadas del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Como medida de la efectividad se utilizó la ganancia de calidad de vida en el momento del diagnóstico, en el supuesto de que el tratamiento evitara el progreso de la enfermedad. Se consideró una ganancia promedio de 0,25 años de vida ajustados por calidad (AVAC)/año, aplicada a la esperanza de vida estimada para cada paciente en función de los valores poblacionales en España a los 65 años²⁵. El factor se tomó de las estimaciones de pérdida de calidad de vida habitualmente consideradas en los modelos de cribado poblacional²⁶: 0,26 AVAC/año en el CCR temprano, al que progresarían los adenomas de alto riesgo de no ser detectados, y de 0,50 AVAC/año en el CCR avanzado, al que progresarían los CCR iniciales detectados.

Para comparar el coste-efectividad de las diversas estrategias de utilización de la iSOH se calculó la razón coste-efectividad incremental (RCEI), que expresa el coste por unidad de resultados ganada cuando se comparan dos alternativas con diferente efectividad. Cualquier estrategia que aumente los costes sin una ganancia en resultados es menos eficiente y se considera dominada. Para el cálculo, en cada aplicación clínica considerada se ordenaron los costes de mayor a menor y se dividieron las diferencias en costes por las diferencias en efectividad entre cada estrategia de empleo de iSOH y la de menor coste.

Resultados

En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos en el grupo de 1063 pacientes clasificados por criterios o combinaciones de umbral de positividad

Tabla 2. Distribución de casos y análisis discriminante por criterio de positividad

	Neoplasia avanzada ²	Verdadero positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadero negativo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Adenoma de bajo riesgo
1+/3; 30 ng/ml	49	4,6%	20,7%	0,53%	74,2%	90%	78,2%	18,2%	99,3%	58
1+/3; 50 ng/ml	49	4,6%	15,6%	0,53%	79,3%	90%	83,5%	22,8%	99,3%	50
1+/3; 100 ng/ml	46	4,3%	10,9%	0,77%	84,0%	85%	88,5%	28,4%	99,1%	40
2+/3; 30 ng/ml	48	4,5%	10,8%	0,61%	84,1%	88%	88,6%	29,4%	99,3%	36
2+/3; 50 ng/ml	46	4,3%	7,2%	0,78%	87,7%	85%	92,4%	37,4%	99,1%	28
2+/3; 100 ng/ml	41	3,9%	4,6%	1,22%	90,3%	76%	95,1%	45,6%	98,7%	14
3+/3; 30 ng/ml	39	3,7%	5,2%	1,39%	89,8%	73%	94,6%	41,5%	98,5%	19
3+/3; 50 ng/ml	34	3,2%	3,9%	1,84%	91,1%	63%	95,9%	45,3%	98,0%	15
3+/3; 100 ng/ml	32	3,0%	2,4%	2,04%	92,5%	60%	97,4%	55,2%	97,8%	8

¹ Criterios de positividad: 1+/3; 2+/3; 3+/3. Una, dos o tres muestras positivas, respectivamente, para cada nivel de concentración indicado.

² Incluye carcinomas colorrectales y neoplasias de alto riesgo.

y número de muestras positivas. Los verdaderos positivos (VP) detectados incluyen todas las neoplasias avanzadas, término que engloba los CCR y los adenomas de alto riesgo. Se observa que los criterios con mayor sensibilidad mostraron un 50% más de detección que los menos sensibles. Se muestra también el número de adenomas de bajo riesgo detectados que para los fines de este estudio tienen la consideración de falsos positivos (FP). En cada criterio de clasificación, se calcularon los porcentajes de VP y FP, y el valor predictivo positivo (VPP). Asimismo, se estimaron los porcentajes de verdaderos y falsos negativos (FN) y el VPN asumiendo, de acuerdo a lo publicado en diferentes estudios^{9,15} una sensibilidad combinada del 90% para el criterio con mayor nivel de detección y escalándola proporcionalmente para los demás criterios en función de los FN observados en cada uno.

En el contexto de utilización de la iSOH para dar prioridad de acceso a la colonoscopia, la medida de efectividad empleada ha sido el VPN cuya magnitud es inversamente proporcional al número de FN y, por tanto, a las neoplasias avanzadas que no serían

adelantadas. En la tabla 3 se observa como el coste por VP aumenta a medida que disminuye el VPN pero, siendo los costes totales iguales y las diferencias en VPN pequeñas, la relación coste-efectividad no varía significativamente. La estrategia a tres muestras (1+/3) con una concentración ≥ 50 ng/ml sería la de elección, considerando su mayor detección de nuevos casos.

En la tabla 4 se muestra el estudio de coste-efectividad para las estrategias de empleo de tres (1+/3) y una muestra (1+/1) en la prioridad de acceso a la colonoscopia. El árbol de decisión correspondiente se presenta en la figura 1. Ningún criterio de clasificación resultó dominado. El aumento de efectividad con la estrategia (1+/3) para un nivel de positividad de ≥ 50 ng/ml tiene un RCEI de 823 € sobre la estrategia a una muestra (1+/1) de menor efectividad.

En el escenario de utilización de la iSOH para la indicación de colonoscopia, la tabla 5 muestra el estudio de coste-efectividad para las estrategias de empleo de tres (1+/3) y una muestra (1+/1). El árbol de decisión correspondiente se presenta en la figura 2.

Tabla 3. Costes por criterio de positividad (x 1000 pacientes). iSOH² en la prioridad de acceso a la colonoscopia

	Coste total €	Coste por verdadero positivo €	Valor predictivo negativo	Incremento de efectividad	Coste/efectividad
1+/3 ¹ ; 30 ng/ml	18 390,00	398,95	993,3	15,0	18,51
1+/3 ¹ ; 50 ng/ml	18 390,00	398,95	993,3	15,0	18,51
1+/3 ¹ ; 100 ng/ml	18 390,00	424,97	990,9	12,5	18,56
2+/3 ¹ ; 30 ng/ml	18 390,00	407,26	992,8	14,4	18,52
2+/3 ¹ ; 50 ng/ml	18 390,00	424,97	991,2	12,8	18,55
2+/3 ¹ ; 100 ng/ml	18 390,00	476,79	986,7	8,3	18,64
3+/3 ¹ ; 30 ng/ml	18 390,00	501,25	984,8	6,4	18,67
3+/3 ¹ ; 50 ng/ml	18 390,00	574,96	980,2	1,8	18,76
3+/3 ¹ ; 100 ng/ml	18 390,00	610,89	978,4		18,80

¹ Criterios de positividad: 1+/3; 2+/3; 3+/3. Una, dos o tres muestras positivas, respectivamente, para cada nivel de concentración indicado.

² Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces.

Se presentan los costes y la efectividad, en términos de calidad de vida ganada, para los diferentes umbrales de concentración, así como, para la indicación directa de la colonoscopia si no se utilizase una iSOH previa. Esta alternativa de realización de colonoscopia directa resulta dominada. Se observa como el RCEI depende del número de muestras y del umbral de concentración empleado. La ganancia en años de vida ajustados por calidad

aumenta progresivamente mientras que el coste lo hace abruptamente cuando se considera una estrategia a tres muestras, tanto por el mayor esfuerzo de cribado con iSOH como por la mayor tasa de FP. Una estrategia a tres muestras (1+/3) con una concentración de ≥ 50 ng/ml proporciona mayor ganancia en AVAC a un coste aceptable aunque no sea la opción más coste-efectiva.

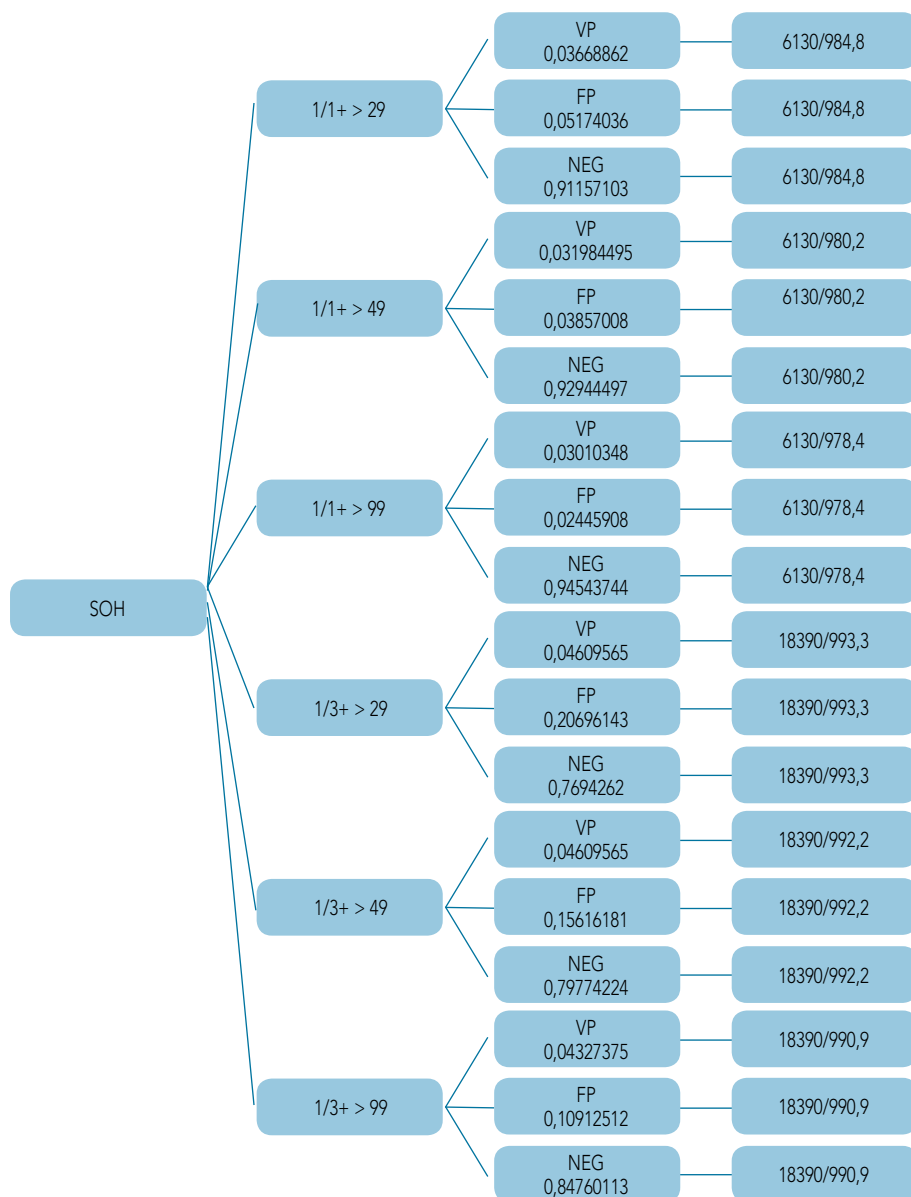
Tabla 4. Análisis de coste-efectividad (x 1000 pacientes). iSOH² en la prioridad de acceso a la colonoscopia

	Coste total €	Coste por verdadero positivo €	Valor predictivo negativo	Incremento de efectividad	Coste/efectividad	RCEI ³
1+/3 ¹ ; 30 ng/ml	18 390,00	398,95	993,3	15,0	18,51	822,82
1+/3 ¹ ; 50 ng/ml	18 390,00	398,95	993,3	15,0	18,51	822,82
1+/3 ¹ ; 100 ng/ml	18 390,00	424,97	990,9	12,5	18,56	980,80
1+/1 ¹ ; 30 ng/ml	6 130,00	132,98	984,8	6,4	6,22	
1+/1 ¹ ; 50 ng/ml	6 130,00	132,98	980,2	1,8	6,25	
1+/1 ¹ ; 100 ng/ml	6 130,00	141,66	978,4		6,27	

¹ Criterios de positividad: 1+/3. Cualquier muestra positiva de tres para cada nivel de concentración indicado. 1+/1. Una muestra positiva para cada nivel de concentración indicado.

² Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces.

³ Relación coste/efectividad incremental.



FP: falso positivo; SOH: sangre oculta en heces; NEG: negativo; VP: verdadero positivo.

Figura 1. Prioridad de acceso a la colonoscopia

Discusión

La utilización de la iSOH en individuos sintomáticos tiene ventajas *a priori* sobre los criterios clínicos de derivación

a colonoscopia. Los resultados son reproducibles y no dependen de la subjetividad del médico y del paciente, siendo además una prueba barata y fácil de implantar.

Tabla 5. Análisis de coste-efectividad (× 1000 pacientes). iSOH² en la indicación de colonoscopia

	Coste total €	Incremento de coste €	AVAC ³	Incremento de efectividad	Coste/efectividad	RCEI ⁴
Colonoscopia directa	135 858,53	120.317,65	146,8	55,2	925,47	2179,67 dominada
1+/3 ¹ ; 30 ng/ml	57 332,73	41.791,84	146,8	55,2	390,55	757,10
1+/3 ¹ ; 50 ng/ml	50 297,57	34.756,69	146,8	55,2	324,63	629,65
1+/3 ¹ ; 100 ng/ml	43 096,55	27.555,66	140,1	48,5	307,61	568,16
1+/1 ¹ ; 30 ng/ml	20 985,31	5.417,43	123,6	32,0	169,57	169,29
1+/1 ¹ ; 50 ng/ml	18 122,30	2.581,41	106,9	15,3	169,53	168,72
1+/1 ¹ ; 100 ng/ml	15 540,89		91,6		169,66	

¹ Criterios de positividad: 1+/3. Cualquier muestra positiva de tres para cada nivel de concentración indicado. 1+/1. Una muestra positiva para cada nivel de concentración indicado.

² Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces.

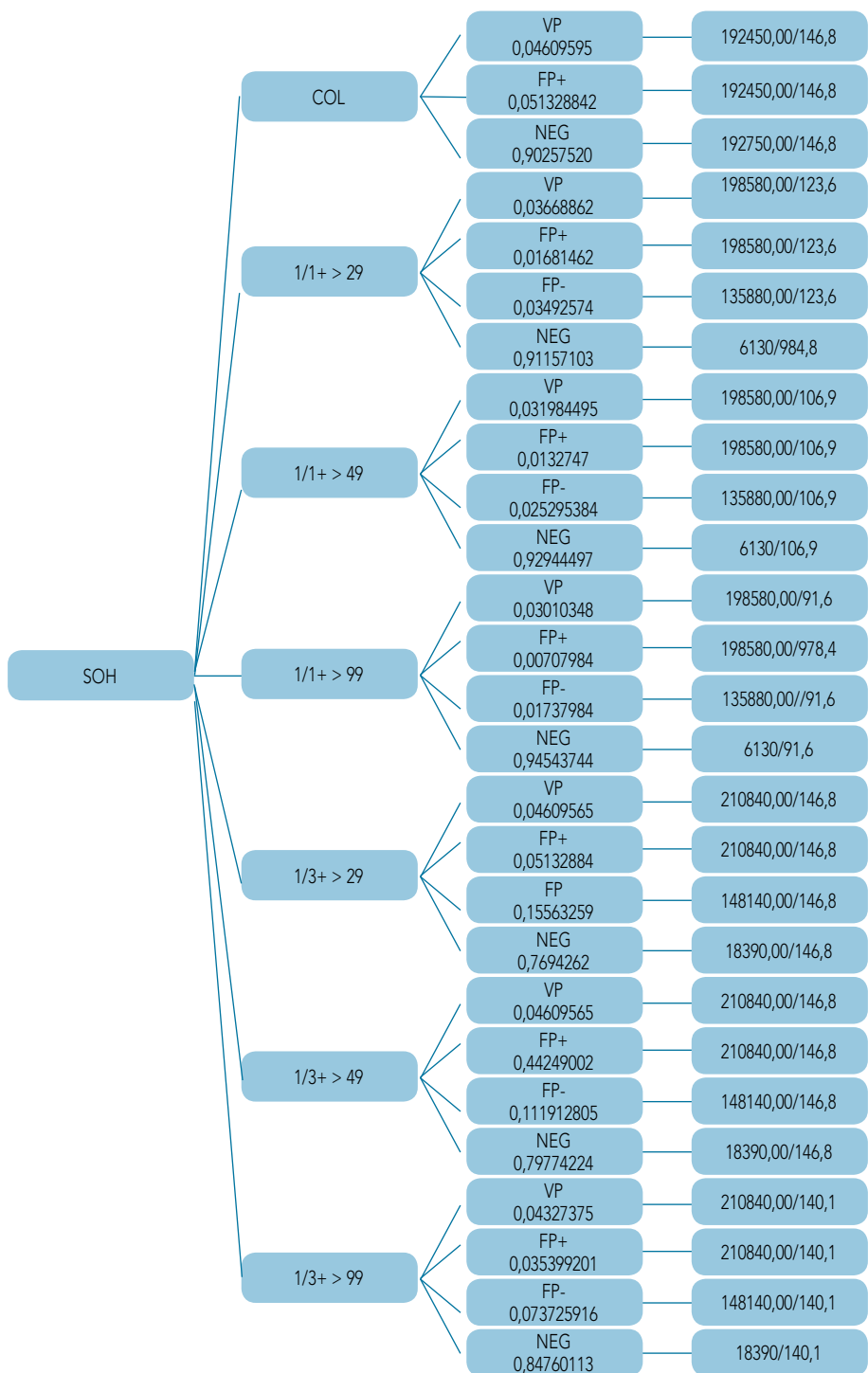
³ Ganancia en años de vida ajustados por calidad.

⁴ Relación coste/efectividad incremental.

Un hallazgo inesperado del estudio ha sido el bajo número de casos detectado, inferior al de otros estudios en pacientes sintomáticos^{9,15} y similar a los encontrados en algunos programas de cribado poblacional en España³. Una posible explicación sería la solicitud poco estricta de la prueba por los médicos peticionarios ante síntomas gastrointestinales menores o no relacionados, lo que habría reducido la prevalencia de CCR en el grupo estudiado y por tanto el VPP. La aplicación de la iSOH a una muestra de población con una mayor incidencia de CCR aumentaría el VPP reduciendo el VPN. Esta reducción podría afectar a las diferencias en efectividad entre los criterios de positividad comparados en el supuesto de utilización como baremo de prioridad, lo que variaría los RCEI correspondientes y, por tanto, podría afectar a la elección final por coste-efectividad. Con los datos disponibles esta elección se ve muy condicionada por las diferencias en las tasas de detección y la opción a elegir no es necesariamente la más coste-efectiva. Una alternativa para la toma de decisión sería la cuantificación del beneficio

para el paciente en una medida finalista como los años de vida ganados, sin embargo, resulta difícil su cuantificación en este escenario de prioridad donde todos los pacientes se someterían en última instancia a la colonoscopia.

Los objetivos de la aplicación de la iSOH en situaciones de cribado poblacional del CCR y en el diagnóstico de pacientes sintomáticos son, hasta cierto punto, diferentes. En los programas de cribado se establece un compromiso entre nivel de detección, tasa de FP y capacidad de realización de colonoscopias¹⁰ mientras que en el diagnóstico se pretende la mayor reducción posible de la tasa de FN, lo que se puede conseguir variando el número de muestras analizadas y disminuyendo la concentración utilizada como punto de corte. Se han comparado tres niveles de concentración: 30 ng/ml es el límite de detección del método según comunicación personal del distribuidor, 50 ng/ml es el límite inferior del rango de medida recomendado por el fabricante y ha sido utilizado en algunos estudios con pacientes



COL: colonoscopia directa; FP+: falso positivo con biopsia; FP-: falso positivo sin biopsia; SOH: sangre oculta en heces; NEG: negativo; VP: verdadero positivo.

Figura 2. . Indicación de colonoscopia diagnóstica

sintomáticos con una¹⁶ y dos muestras¹⁷, y 100 ng/ml es el punto de corte utilizado en otros¹⁵. Un estudio reciente en cribado poblacional ha sugerido que considerar un umbral de positividad por debajo de 50 ng/ml podría ser más coste-efectivo²⁶, sin embargo, en nuestro caso situarlo en 30 ng/ml no mejoraba la tasa de detección respecto a 50 ng/ml en las estrategias más sensibles a tres muestras y es, además, menos coste-efectivo.

En la utilización de la iSOH para la indicación de colonoscopia el criterio de positividad de ≥ 50 ng/ml en cualquiera de las tres muestras analizadas (1+/3) es una elección coste-efectiva frente a la colonoscopia directa, mostrando además una mayor capacidad de detección que las otras estrategias de cribado. El impacto de una mayor sensibilidad es doble, incrementa la RCEI ya que hace posible detectar un mayor número de adenomas de alto riesgo y de CCR en estadios más tempranos pero incrementa también los FP y los adenomas de bajo riesgo detectados y, por tanto, incrementa proporcionalmente más el coste en colonoscopias realizadas. Es de destacar que en un contexto de cribado poblacional los hallazgos de adenomas de bajo riesgo no serían estrictamente falsos positivos ya que esos pacientes presentan un mayor riesgo que la población general y se incluirían en planes de seguimiento periódico más frecuente tras la extirpación²⁰.

Finalmente, la principal limitación del estudio radica en el desconocimiento de la tasa real de FN en el grupo de 1063 pacientes estudiados con iSOH. Una revisión posterior de todas las historias mostró que se había realizado colonoscopia en un 36,6% de ellos, encontrando dos neoplasias avanzadas que habían resultado negativas para iSOH. Por tanto, la tasa estimada de FN de 0,53% para el grupo completo,

obtenida a partir de los VP observados y de la sensibilidad publicada en estudios similares parece ser una aproximación válida, considerando además que se ha demostrado que la iSOH detecta un número similar de CCR que la colonoscopia⁸ y que la colonoscopia tampoco está exenta de FN²⁷.

En conclusión, el empleo de la iSOH en pacientes sintomáticos previamente a la colonoscopia parece ser eficiente en las dos modalidades de utilización evaluadas, sin embargo, la consideración de las tasas de detección además de los costes afecta a la elección de la estrategia más apropiada para su utilización, no necesariamente la más coste-efectiva. El requerimiento de una elevada detección en estos pacientes implica consecuentemente mayores costes tanto por el mayor esfuerzo de cribado con iSOH como por las mayores tasas de falsos positivos.

Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
2. El cáncer en España 2013. Sociedad Española de Oncología Médica. [en línea]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>.
3. Carballo F, Muñoz-Navas. Prevention or cure in times of crisis: the case of screening for colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2012;104:537-45.
4. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126:1674-80.

5. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet*. 1996;348: 1467-71.
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-7.
7. Sharp L, Tilson I, Whytes S, O’Ceilleachair A, Walsh C, Usher C, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer*. 2012;106:805-16.
8. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Eng J Med*. 2012; 366:697-706.
9. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2007;146:244-55.
10. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1741-51.
11. Clinical Guideline 27- Referral guidelines for suspected cancer. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [en línea]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG027
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edimburgo: SIGN; 2011.
13. Zafar A, Mak T, Whinnie S, Chapman MA. The 2-week wait referral system does not improve 5-year colorectal cancer survival. *Colorectal Dis*. 2012;14:e177-80.
14. Rai S, Kelly MJ. Prioritization of colorectal referrals: a review of the 2-week wait referral system. *Colorectal Dis*. 2007;9:195-202.
15. Cubiella J, Salve M, Díaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis*. 2014;16:O273-82.
16. McDonald PJ, Digby J, Innes C, Strachan JA, Carey FA, Steele RJ, et al. Low fecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis*. 2013;15:151-9.
17. Oono Y, Iriguchi Y, Doi Y, Tomino Y, Kishi D, Oda J, et al. A retrospective study of immunochemical fecal occult blood testing for colorectal cancer detection. *Clin Chim Acta*. 2010;411:802-5.
18. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut*. 2013;62:727-34.
19. Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, Denis B, Durand G, Gendre I, et al. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Dig Liver Dis*. 2012;44:700-4.
20. Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I. Cost-Effectiveness of Mass Scree-

- ning for Colorectal Cancer: Choice of Fecal Occult Blood Test and Screening Strategy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:876-86.
21. Wilschut JA1, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2011;141:1741-51.
 22. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2727-33.
 23. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:398-401.
 24. Esperanza de vida a los 65 años. En: Instituto Nacional de Estadística. [en línea]. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
 25. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1650-7.
 26. Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen*. 2007;14:191-9.
 27. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:343-50.