TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES: ¿REDUCE LA MORTALIDAD POR CANCER COLORRECTAL?

Ursula Tamara Gitter, Horacio Miguel Frissone, Matías Miguel Paniagua.
Prof. Dr. Miguel Héctor Ramos.
Lugar y fecha de realización: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). Corrientes. Argentina. Año 2008.

RESUMEN
Introducción: El cáncer colorrectal es una importante causa de morbilidad y de mortalidad, en especial en los países occidentales.
El enorme costo de esta afección ha promovido considerables esfuerzos en investigación con la finalidad de evaluar la capacidad de los tests de cribado para la detección precoz del cáncer colorrectal.
Constituye el objetivo de la presente revisión bibliográfica determinar si el test de sangre oculta en heces utilizado para la detección precoz del cáncer colorrectal reduce la mortalidad por este último.
Materiales y Métodos: Se realizó búsqueda de bibliografía en MEDLINE-PubMed, en la Librería Cochrane Plus, en MDConsult y en BIREME.
Solo se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas con meta-análisis.
Resultados: Se identificaron cuatro ensayos clínicos controlados aleatorios y dos revisiones sistemáticas con meta-análisis.
Los ensayos incluyeron 330.000 participantes aproximadamente; procedentes de Dinamarca, Inglaterra, Suecia y Estados Unidos.
Todos ellos fueron cribados para cáncer colorectal mediante el test de sangre oculta en heces, ya sea anual o bienal; al menos una vez durante el período de seguimiento de dichos ensayos.
Conclusión: La evidencia científica disponible señala que la detección precoz del cáncer colorrectal utilizando el test de sangre oculta en heces en forma anual o bienal reduce la mortalidad por esta afección un 16% de modo general.
Ello supone que la mortalidad por dicha afección; y aunque se implemente correctamente un programa de screening, continua siendo muy elevada actualmente.
Palabras Claves: test de sangre oculta en heces (TSOH), Hemoccult, cribado y cáncer colorrectal.

ABSTRACT
Background: Colorectal cancer is a leading cause of illness and death in the Western world. Although tests for occult blood in the faeces are widely used to screen for colorectal cancers; even there are discrepancies respect of the obtained results about the reduction of mortality for this cause.
It's the objective of this bibliographic review evaluate if the screening for colorectal cancer with faecal occult blood test reduce the mortality for this affection.
This implies that the mortality for this affection; and although it is implemented a program of screening correctly, keep being very high currently.
Material and methods: We have reviewed the evidence about the ability of screening with the faecal occult blood test; to reduce mortality from colorectal cancer.
Results: We identified four randomised controlled trials and two systematic reviews with meta-analysis includes. The trials involved about 330.000 people in Denmark, England, Sweden, and the United States. All they were screening for colorectal cancer with annual or biennial faecal occult blood test though it is once.
Conclusions: The results from the four trials and the two reviews showed that screening using annual or biennial faecal occult blood test reduced mortality from colorectal cancer by 16% in general terms.
Key words: faecal occult blood test (FOBT), Hemoccult, screening and colorectal cancer.

INTRODUCCION

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.

Idéntica tendencia se observa en Argentina; en donde el CCR constituye una enfermedad por demás frecuente, y con elevada morbimortalidad. [(1)]

Si bien no se cuenta en nuestro país con un registro nacional de CCR, la incidencia de los diferentes tipos de cáncer fue estimada por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC) dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de los registros de mortalidad del Ministerio de Salud de la Nación.

Así, y a través de la publicación Globocan 2000, la IARC estimó que en la Argentina en el año 2000 se produjeron alrededor de 10300 casos de CCR, ubicándolo en el segundo lugar en incidencia detrás del cáncer de mama y delante del cáncer de pulmón.[(1,2)]

Coincidentemente en el anuario 2002 de la Dirección de Estadísticas e Informaciones en

Salud del Ministerio de Salud de la Nación, el número de muertes por CCR llego 5700 personas, situándolo en el segundo lugar detrás del cáncer de pulmón y delante del cáncer de mama, próstata y estómago en ese orden [1]

Esta última cifra permite estimar que en ese año se produjeron alrededor de 15 muertes por día por CCR en la Argentina.

Dicha cifra puede extrapolarse a la fecha actual; dado que los avances logrados en las últimas décadas en el tratamiento del CCR han permitido mejorar la calidad de vida, aunque produjeron un escaso impacto en la sobrevida a 5 años, que aún hoy se sitúa en el 50% aproximadamente según lo indicado por el último reporte de la IARC. [3]

La sobrevida depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico; del tal modo que, cuando el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, la probabilidad de curación se eleva significativamente.

Sumado a ello; la historia natural del CCR muestra que más del 90% de los casos están precedidos por lesiones premalignas (adenomas), y que su progresión es el resultado de un proceso en etapas. [1,4]

De allí es posible citar cuantiosa evidencia científica que estima que la secuencia adenoma-carcinoma se lleva a cabo en 10 a 15 años aproximadamente, tiempo más que suficiente para actuar sobre la misma diagnosticando y tratando lesiones precursoras y/o detectando neoplasias ya constituidas en etapas tempranas. [4]

Todo ello señala la utilidad del screening del CCR.

A tal fin se han desarrollado diversos métodos que pueden conjugarse en dos grandes grupos; métodos no invasivos, representados fundamentalmente por el test de sangre oculta en heces (que utiliza diversos métodos los que a su vez poseen distintas modalidades); y métodos invasivos, que incluyen la sigmoidoscopia rígida y flexible, el enema baritado y la colonoscopia entre otros.

Sin embargo, y debido al gran volumen y heterogeneidad de la información existente; en la presente revisión bibliográfica, se evaluará el test de sangre oculta en heces.

Este último, como su propio nombre indica, ha sido desarrollado para detectar sangre no evidente en heces; y potencialmente atribuible a una patología grave del tubo digestivo bajo, especialmente el CCR; y si bien, muchas veces, la hemorragia detectada por este método es consecuencia de patologías benignas, no se puede descartar la existencia de un CCR ante la positividad de esta prueba. [5,6]

Se han fabricado muchas modalidades de tests comerciales destinados al mismo fin, pero no todos se han evaluado objetivamente ni se han difundido tan ampliamente como “Hemoccult”; modalidad de test que emplea el método cromogénico para lograr el fin citado, de allí la utilización de este último en la casi totalidad de los artículos científicos incluidos en la presente revisión bibliográfica.

Por lo expresado anteriormente, y atendiendo a la magnitud de la afección en cuestión, el objetivo del análisis que a continuación se presenta; es revisar la evidencia disponible respecto del tema descripto a fin de determinar si el test de sangre oculta en heces que emplea el método cromogénico (particularmente Hemoccult y otras modalidades semejantes) es capaz de reducir la mortalidad por CCR si se utiliza a modo de screening.

Asimismo se pretende comentar brevemente respecto de ciertas modalidades de tests de sangre oculta en heces que se vienen desarrollando desde hace algunos años.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó búsqueda de bibliografía en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos (MEDLINE-PubMed by MeSH Terms), en la Librería Cochrane Plus, en MDConsult y en la Biblioteca Virtual en Salud (BIREME) utilizando las siguientes palabras claves: test de sangre oculta en heces, Hemoccult, screening y cáncer colorrectal.

En la selección de los artículos destinados a la presente revisión bibliográfica se incluyeron solo aquellos cuyo diseño correspondía a ensayos clínicos controlados aleatorios y a revisiones sistemáticas con meta-análisis.

En todos los casos la búsqueda de bibliografía se restringió al período comprendido entre el año 1985 y la fecha actual (año 2008).

RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica realizada se hallaron cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorios y dos revisiones sistemáticas con meta-análisis.

De los cuatro ensayos hallados, solo uno de ellos se llevo a cabo en Estados Unidos, en tanto que los otros tres se realizaron en Europa.

En términos generales, todos los ensayos excluyeron a individuos con factores de riesgo para CCR (antecedentes personales y/o familiares de CCR, poliposis adenomatosa familiar y enfermedad inflamatoria intestinal entre otros)

La edad media de los participantes fue de 50-70 años.

El primero de ellos se llevo a cabo en Minnesota-Estados Unidos por Mandel y cols. (1993) [7].

En este ensayo participaron 46.551 individuos que se diferencian de otros ensayos realizados por su carácter de voluntarios.

Los participantes de este ensayo fueron aleatorizados, distribuyéndose en tres grupos de estudio: grupo de cribado anual con 15.570 participantes, grupo de cribado bienal con 15.587 participantes y grupo de control con 15.394 participantes.

Una vez aleatorizados los participantes recibieron un test "Hemoccult" para la toma de dos muestras de heces de tres defecaciones consecutivas.

En este ensayo se impuso restricción de dieta y de medicamentos a la hora de la toma de muestras.

Debido al retraso entre la toma de muestras y su análisis, se produce un secado de las mismas que resulta en una disminución de la sensibilidad del test por lo cual se optó por rehidratar las muestras, llevándose a cabo en la gran mayoría de las mismas.

Aquellos individuos que tuvieron un test positivo fueron sometidos a una prueba complementaria adicional, en la mayoría de los casos colonoscopia aunque también se realizó sigmoidoscopia flexible combinada con enema baritado con doble contraste.

Durante los 13 años de investigación, los autores detectaron, entre los 45.551 participantes, 1.002 casos de CCR y 320 muertes por esta causa; de los cuales 323 y 82 respectivamente correspondieron al grupo de cribado anual y 323 y 117 respectivamente correspondieron al grupo de cribado bienal.

La reducción de la mortalidad por CCR fue del 33% (RR: 067 IC 95% 0.51 a 0.89) para el grupo de cribado anual, en tanto que fue solo del 5% (RR: 0.95 IC 95% 0.74 a 1.23) para el grupo de cribado bienal.

Así, en este ensayo; el 38% de los participantes cribados anualmente y el 28% de los participantes cribados bienalmente se sometieron a un estudio de este tipo. Por ello se realizaron 12246 colonoscopias entre las que se identificaron 15 complicaciones graves; 4 perforaciones de colón y 11 sangrados importantes (12 complicaciones por 10000 colonoscopias). Otras complicaciones menores incluyen depresión respiratoria clínicamente significativa, arritmia durante el procedimiento, dolor abdominal pasajero e infecciones.

En el ensayo realizado en Gothenburg-Suecia por Kewenter y cols (1994) [8] se incluyeron 68.308 participantes, aleatorizándose la mitad al grupo de cribado y la otra mitad al grupo de control.

Los autores realizaron dos cribados con una media de 20 meses entre la primera invitación y la segunda, durando el ensayo 9 años.

En este ensayo, la casi totalidad de los tests se sometieron a rehidratación, con restricción de dieta y de medicamentos para la toma de muestras y realizándose al igual que en los otros ensayos, dos tests en tres defecaciones consecutivas.

Finalmente se identificaron 750 casos de CCR y 259 muertes por esta causa; de los cuales 371 y 121 respectivamente, correspondieron al grupo de cribado bienal.

A través del análisis estadístico se obtuvo una reducción de la mortalidad por CCR del 12% (RR: 0.88 IC 95% 0.69 a 1.12) para el grupo cribado con un intervalo medio de 20 meses.

Todos los participantes con resultado positivo para el test fueron sometidos a estudios endoscópicos (sigmoidoscopia y/o colonoscopia); de tal modo que se realizaron 2298 estudios endoscópicos comprobándose entre ellos un 0.3% de complicaciones (30 complicaciones por 10000 estudios endoscópicos).

En otro de los ensayos realizados en Europa, en Nottingham-Gran Bretaña por Hardcastle y cols. (1996) [9], participaron 150.251 individuos.

El tiempo medio de investigación llevado a cabo fue de 7.8 años.

No sometió a rehidratación ningún test e inicialmente no se impuso restricción de dieta ni de medicamentos, reservándose esta medida para todos aquellos que dieron positivos y repitieron en test.

El cribado se realizó bienalmente.

Se diagnosticaron correctamente 1749 casos de CCR y 780 muertes por esta causa; de los cuales 893 y 360 respectivamente, correspondieron al grupo de cribado bienal.

El número de muertes atribuibles a CCR fue mas bajo en el grupo de cribado que en el grupo de control, encontrándose por tanto una reducción global del 15% (RR: 0.85 IC 95% 0.74 a 0.98) en la mortalidad por CCR para el cribado realizado bienalmente.

Se realizaron colonoscopias en el 4% de los participantes cribados; sin embargo, los autores no revelaron los eventos adversos derivados de los estudios complementarios realizados tras la positividad del test utilizado.

En el ensayo realizado en Funen-Dinamarca por Kronborg y cols. (2002) [10] se incluyeron 61.933 participantes.

En este ensayo el cribado también fue bienal, y asimismo no se impuso restricción de dieta ni de medicamentos excepto ante la positividad del test.

El ensayo comenzó en 1985 y los autores realizaron un seguimiento de 13 años.

Del mismo modo que en el ensayo descripto anteriormente no se sometió a rehidratación ningún test.

Se hallaron 964 casos de CCR y 454 muertes por esta causa; de los cuales 481 y 121 respectivamente, correspondieron al grupo de cribado bienal.

En este ensayo se logró una reducción de la mortalidad por CCR del 18% (RR: 0.82 IC 95% 0.68 a 0.98) para el grupo de cribado bienal.

En aquellos participantes en los que el test resultó positivo se realizó colonoscopia, de tal modo que se sometió a colonoscopia al 4.3% del total del grupo cribado; sin embargo, no se publicaron los eventos adversos ocurridos tras su realización.

Por otro lado, de las dos revisiones sistemáticas con meta-análisis halladas en la búsqueda bibliográfica, cabe destacar la realizada por Towler y cols. (1998) [11].

En ella se reflejan los resultados de los cuatro ensayos descriptos mas arriba (7,8,9,10), y se agregan los resultados de otros dos ensayos clínicos controlados no aleatorios. [12,13]

Según Towler y cols. la calidad del diseño de los cuatro primeros ensayos es adecuada, aunque expresa que en el ensayo de Minnesota hay aspectos metodológicos que no fueron suficientemente aclarados.

Del meta-análisis elaborado por dichos autores se evidenció una reducción de la mortalidad por CCR del 16% (RR: 0.84 IC 95% 0.77 a 0.93) en aquellos individuos que fueron cribados. [11]

Simultáneamente señalaron que si se corrige esa cifra respecto de los participantes que completaron al menos una ronda de cribado se evidencia una reducción de la mortalidad por CCR del 23% (RR: 0.77 IC 95% 0.57 a 0.89). [11]

Otro dato que se deriva del metaanalisis citado indica que si a 10.000 personas se les ofreciera realizar el cribado y al menos dos tercios de las mismas lo realizarán, podrían prevenirse 8.5 muertes por CCR en 10 años (IC 95%; 3,6-13,5), es decir, el número necesario de individuos cribados para prevenir una muerte por CCR en 10 años sería de 1.173 (IC 95% 741 a 2.807). [11]

En otras palabras los revisores estiman que el test de sangre oculta en heces realizado en forma anual o bienal evita 1 de cada 6 muertes por CCR. [5, 6, 11]

Además del metaanálisis de Towler y cols, se hallaron otros que incluían a la sigmoidoscopia y a la colonoscopia. Entre estas se destaca como la más reciente, la realizada por McLeod y cols. (2001) [14], que no aporta datos nuevos respecto de lo expresado por el revisor citado anteriormente.

Del mismo modo, los autores de la presente revisión bibliográfica, certificaron la veracidad de los datos resultantes de dichos metaanalisis a través del sofware EVICARDIO®[15], apreciándose idénticos valores que se adjuntan a continuación.

Tabla Nº 1. Número de Eventos absoluto y relativo.

	Hemoccult II		Control		Prevalencia	
Ensayos	**Nº eventos**	**Nº pacientes**	**Nº eventos**	**Nº pacientes**	**Hemoccult II**	**Control**
Minnesota anual	82	10000	121	10000	0,82%	1,21%
Minnesota bienal	117	10000	121	10000	1,17%	1,21%
Nottingham	360	10000	420	10000	3,60%	4,20%
Funen	205	10000	249	10000	2,05%	2,49%
Gothenburg	121	10000	138	10000	1,21%	1,38%
Total	885	50000	1049	50000	1,77%	2,10%

Tabla Nº2. Reducción de Riesgo Absoluto, Error Standard y Número Necesario a Tratar.

	Error	Reducción Riesgo Absoluto (IC 95%)			Número Necesario a Tratar (IC 95%)		
Ensayos	**Standard**	**RRA**	**Menor**	**Mayor**	**NNT**	**Menor**	**Mayor**
Minnesota anual	0,14%	0,39%	0,11%	0,67%	256,41	149,75	891,14
Minnesota bienal	0,15%	0,04%	-0,26%	0,34%	2500,00	293,63	-383,78
Nottingham	0,27%	0,60%	0,06%	1,14%	166,67	87,99	1576,13
Funen	0,21%	0,44%	0,03%	0,85%	227,27	117,26	3677,87
Gothenburg	0,16%	0,17%	-0,14%	0,48%	588,24	206,88	-697,48
Total	0,09%	0,33%	0,16%	0,50%	304,88	200,52	635,74

Tabla Nº3. Riesgo Relativo, Reducción de Riesgo Relativo y Odds Ratio.

	Riesgo Relativo (IC 95%)			Reducción de Riesgo Relativo (IC 95%)			Odds Ratio (IC 95%)		
Ensayos	**RR**	**menor**	**mayor**	**RRR**	**menor**	**mayor**	**OR**	**menor**	**mayor**
Minnesota anual	0,678	0,513	0,896	32,23%	10,42%	48,73%	0,675	0,509	0,895
Minnesota bienal	0,967	0,751	1,245	3,31%	-24,48%	24,89%	0,967	0,749	1,248
Nottingham	0,857	0,747	0,984	14,29%	1,60%	25,34%	0,852	0,738	0,983
Funen	0,823	0,686	0,988	17,67%	1,16%	31,42%	0,820	0,680	0,988
Gothenburg	0,877	0,688	1,117	12,32%	-11,75%	31,20%	0,875	0,685	1,119
Total	0,844	0,772	0,922	15,63%	7,82%	22,79%	0,841	0,768	0,920

Gráfico Nº1. Incidencia del evento.

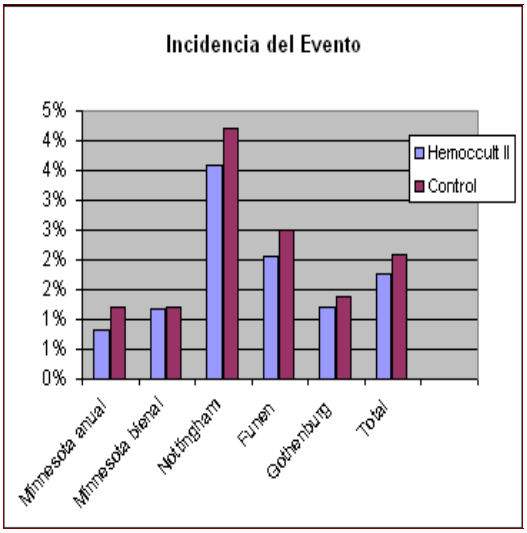


Gráfico Nº2. Reducción de Riesgo Absoluto**.**

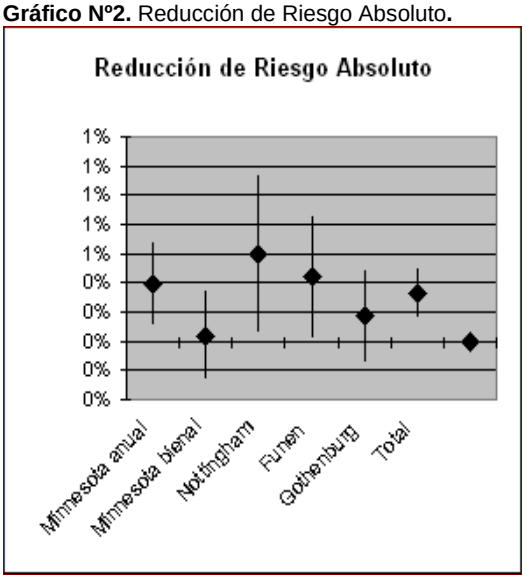


Gráfico Nº3. Número Necesario a Tratar.

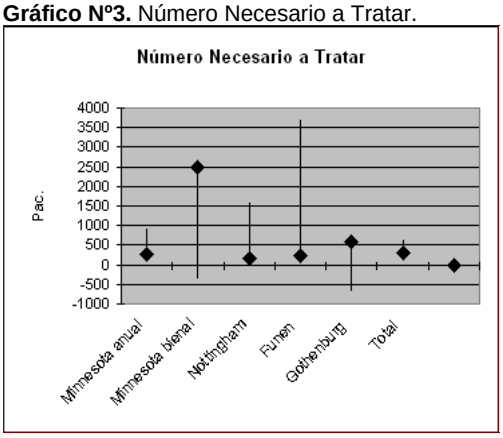


Gráfico Nº4. Riesgo Relativo.

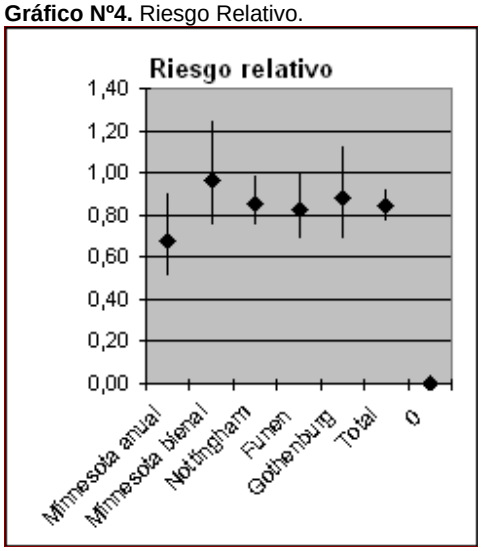


Gráfico Nº5. Reducción Riesgo Relativo**.**

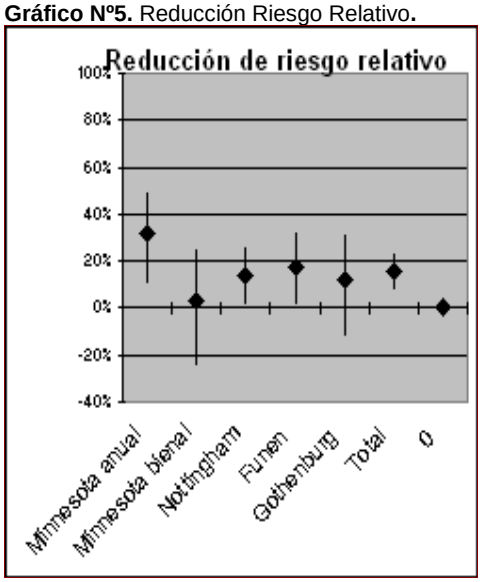


Gráfico Nº6. Odds Ratio**.**

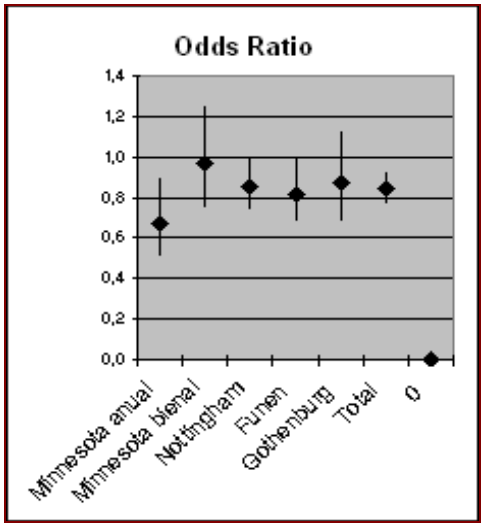
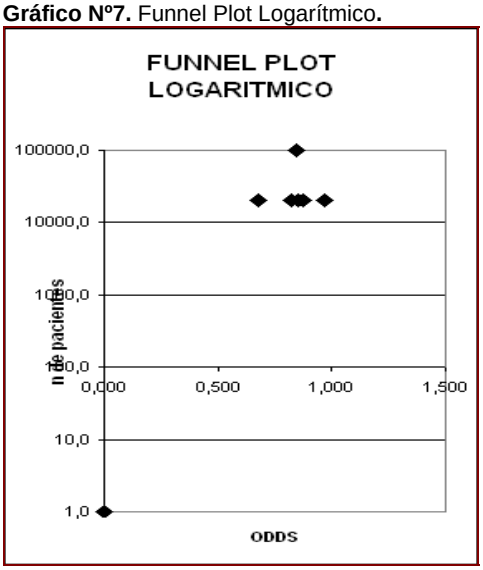


Gráfico Nº7. Funnel Plot Logarítmico**.**



DISCUSION.

La evidencia científica citada precedentemente sugiere que el test de sangre oculta en heces realizado en forma anual o bienal reduce la mortalidad por CCR.

Sin embargo, algunos de los resultados hallados son dispares, particularmente aquellos que se derivan del ensayo de Minnesota; y dado que este ensayo registró la mayor reducción de la mortalidad por CCR a través de Hemoccult, a continuación se discuten algunos los aspectos mas relevantes.

En este ensayo se obtuvo una reducción de la mortalidad por CCR del 33% (RR: 067 IC 95% 0.51 a 0.89) para el grupo de cribado anual tras 13 años de seguimiento, constituyendo esa cifra, el valor más alto obtenido dentro de los ensayos incluidos.

Sin embargo, este hecho podría atribuirse a la rehidratación de las muestras, lo cual se llevo a cabo en el 82.5% de las mismas.

A raíz de ello se obtuvo un marcado incremento en el porcentaje de tests positivos (del 2.4% al 9.8%) y asimismo en la sensibilidad del test (del 80.8% al 92.2%) con la consecuente caída de la especificidad (del 97.7% al 90.4%) y del valor predictivo positivo (del 5.6% al 2.2%).

A fin de brindar una visión global de dichos parámetros que señalan la eficacia diagnóstica del test en cuestión; en la actualidad se acepta que en términos generales los tests cromogénicos poseen una sensibilidad y una especificidad del 40% y de más del 90% respectivamente en muestras no rehidratadas. [16, 17, 18]

Ello coincide con lo ocurrido en los ensayos incluidos, dado que los dos ensayos que rehidrataron la mayoría de las muestras obtuvieron cifras de sensibilidad marcadamente mayores (92.2% para Minnesota y 81% para Gothenburg) respecto de los dos ensayos restantes que no rehidrataron las muestras (64% para Nottingham y 46% para Funen).

Como expresión final de dicha acción, se realizó un mayor número de colonoscopias, siendo en el ensayo americano muy elevado (38 % para el grupo de cribado anual y 28% para el grupo de cribado bienal) cuando se compara con el resto de los ensayos europeos (Gothenburg 3.8%, Nottingham 4% y Funen 4.3%).

De manera clara este hecho podría explicar, al menos parcialmente, el hecho que se plantea más arriba, es decir la marcada reducción de la mortalidad obtenida por el ensayo de Minnesota respecto de los ensayos restantes.

Se estima que cuando se rehidratan las muestras, el 38% de los individuos examinados mediante un test de sangre oculta en heces anual requerirán al menos una colonoscopia en un período de 10 años. Por el contrario, cuando no se rehidratan las muestras, esta proporción disminuye al 5-10%. [16,17].

Se debe hacer hincapié en que la colonoscopia no se halla exenta de riesgos, pues se ha demostrado que el número de perforación intestinal y/o de hemorragia grave asociada a una colonoscopia es de 1-3 casos cada 1000 exploraciones colonoscópicas.[19,20,21,22]

Asimismo se estimo que la mortalidad asociada a una colonoscopia asciende a 3 casos cada 10000 de ellas.[21]

De ahí que en la actualidad se recomienda no rehidratar las muestras, dado que no solo altera la eficacia diagnóstica de Hemoccult, sino que simultáneamente implica realizar un mayor número de colonoscopias con el riesgo que ello acarrea.

También resulta paradójico que los autores de dicho ensayo americano refieran una reducción de la mortalidad por CCR del 33% (RR: 067 IC 95% 0.51 a 0.89) para el grupo de cribado anual y de solo 5% (RR: 0.95 IC 95% 0.74 a 1.23) para el grupo de cribado bienal.

Si tomamos esas cifras podríamos afirmar que el beneficio del cribado anual fue más del doble del cribado bienal, esto sugiere que cribando la mitad de la población cada año se obtendría un impacto mayor que cribando a toda la población cada 2 años, lo cual resulta irracional.[11]

Respecto de lo anterior, hay que remarcar que tras la primera publicación de estos resultados en el año 1993 por Mandel y cols., dichos autores continuaron el seguimiento del ensayo hasta el año 1998, concluyendo que tras 18 años de seguimiento la reducción de la mortalidad por CCR en el grupo de cribado anual se mantenía dentro de un rango semejante (33%), en tanto que en el grupo de cribado bienal ascendía del 5% al 21% (RR: 0.79 IC 95% 0.62 a 0.97).[23,24]

A fin de evaluar la veracidad de este dato, hay que citar los resultados obtenidos por los ensayos europeos en lo que se refiere a reducción de la mortalidad, dado que todos ellos realizaron cribado bienal: Gothenburg 12% RR: 0.88 IC 95% 0.69 a 1.12; Nottingham 15% RR: 0.85 IC 95% 0.74 a 0.98; Funen 18% RR: 0.82 IC 95% 0.68 a 0.98.

Atendiendo a dichas cifras parece razonable aceptar los nuevos resultados del ensayo de Minnesota que indican que el cribado bienal logra una reducción de la mortalidad por CCR mayor al 5% señalada inicialmente.

Otra cuestión a analizar, dado que influye marcadamente en la mortalidad por CCR, se refiere al estadio en el que se detecta este último a través del test de sangre oculta en heces.

En términos generales se acepta que la mortalidad global por CCR hoy se sitúa en el 50% aproximadamente.[3]

Si se discrimina dicha cifra de acuerdo al estadio en el cual se detecta el CCR se observa que para el estadio A (de Dukes, modificado por Astler y Coller utilizado por la mayoría de las sociedades científicas) la supervivencia a los 5 años supera el 80% en tanto que para el estadio D es inferior al 5% con valores intermedios para los restantes estadios.[3]

Respecto de ello, Mandel y cols. refieren una incidencia significativamente mayor del estadio D en el grupo de control que en el grupo de cribado, logrando así una reducción de los cánceres en ese estadio del 48% en el grupo de cribado anual. Sin embargo, estos datos difieren de los aportados por los ensayos europeos en los que el rango es del 10 al 38%.

Según los autores del ensayo de Minnesota, la detección del CCR en estadios tempranos repercute en gran medida sobre la mortalidad del CCR, ya que solo el 2.4% de los pacientes con un cáncer en estadio D sobrevivió a los 5 años, mientras que pacientes en estadios tempranos presentaron una supervivencia a los 5 años del 94% para el estadio A y del 57% para el estadio C.

Vale decir aquí que ninguno de los ensayos incluidos evalúo, a la hora de cuantificar la reducción de la mortalidad por CCR a través de Hemoccult, si el mismo reduce la incidencia del CCR; y consecuentemente su mortalidad, al detectar y remover adenomas potencialmente malignos, cuya historia natural señala que de no removerlos a tiempo evolucionan hacia un CCR.

Lo anterior fue objeto de un análisis posterior que realizaron Mandel y cols.(24) que señala que el test de sangre oculta en heces realizado en forma anual o bienal reduce la incidencia del CCR, y que si bien dicha reducción es ligera, es significativa desde el punto de vista estadístico.

Otros revisores (5,6) señalan hacen falta mas estudios para concluir lo anterior.

Para resumir, y teniendo presente los defectos metodológicos comentados respecto de cada uno de los ensayos incluidos, el test de sangre oculta en heces realizado en forma anual o bienal reduce la mortalidad por CCR, y aparentemente la incidencia del mismo, evidenciándose mayor beneficio si el test se realiza en forma anual y asimismo a partir de los 50 años de edad.

A propósito de todo lo expresado anteriormente, se debe tener presente que en los ensayos incluidos se utilizó como test de sangre oculta en heces, solo una de las tantas modalidades disponibles, particularmente se optó por Hemoccult que emplea el método cromogénico.

Con ello se quiere significar que aún resta la posibilidad de obtener mejores resultados derivados de la utilización de otras modalidades de tests de sangre oculta en heces.

De ahí es posible augurar que; en un futuro próximo, las modalidades hasta aquí utilizadas serán reemplazadas por otras nuevas.

Hoy por hoy, existen al menos dos métodos básicos de tests de sangre oculta en heces denominados cromogénico e inmunológico, bajo los cuales se han desarrollado innumerables modalidades tests comerciales.

Hemoccult emplea el primero de ellos.

Este se basa en la aparición de una coloración azul en un reactivo impregnado con resina de guayaco ante el contacto con una sustancia con actividad peroxidasa como la del grupo Hem de la Hemoglobina humana presente en sangre oculta en heces.

Por otro lado, los tests inmunológicos han cobrado gran auge en la actualidad, dadas sus potenciales ventajas respecto del primero.

Se basan en el empleo de anticuerpos monoclonales específicos para la Hemoglobina humana a través de diferentes técnicas de diagnóstico inmunológico (entre ellas ELISA, Hemo-aglutinación indirecta e Inmunocromatografía principalmente).

A saber; por lejos, la principal ventaja que se le adjudica al método inmunológico es que detecta hemoglobina de origen humano exclusivamente, por lo cual no requiere restricción dietaria antes de la toma de la muestra de heces.

Este último aspecto reviste gran importancia, dado que no solo incrementa significativamente la participación de la población objeto del screening con los beneficios que ello implica; sino que además, evita fundamentalmente resultados falsos positivos, con todas las consecuencias que ello acarrea. Resulta obligado comentar al menos dos de ellas; por un lado, los efectos perjudiciales de orden psíquico y físico que le ocurren a un individuo hasta ese entonces sano para la patología en cuestión al recibir la noticia de que probablemente este enfermo y de que debe ser sometido a exámenes

más complejos cuando en realidad no padece la afección en estudio; y por otro lado, las complicaciones potencialmente graves incluso letales de dichos exámenes más complejos.

A pesar de ello, al método inmunológico se le objetan ciertos aspectos negativos.

Uno de ellos se refiere al mayor costo y complejidad operativa a la hora de la lectura de los tests que utilizan este método respecto de Hemoccult y otras modalidades semejantes.

A fin de salvar esta item, vale decir que ya se hallan disponibles tests inmunológicos que utilizan técnicas inmunológicas inmunocromatográficas, cuyo costo se ha reducido marcadamente y su lectura requiere solo minutos (Hem-Check 1 entre otros). [25]

En tanto que el otro aspecto negativo hace referencia a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados que avalen las ventajas citadas de los tests que utilizan el método inmunológico.

Ello quizás se atribuya al reciente desarrollo de los dichos tests.

Sin embargo, hoy por hoy, ya se pueden citar algunos artículos científicos que evalúan lo expresado anteriormente; y si bien, aún ninguno de los ensayos realizados con tests inmunológicos ha logrado reunir un caudal de participantes semejante al empleado en los ensayos realizados con Hemoccult, los resultados a la fecha actual son alentadores, dado que la mayoría de ellos revela mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para los tests inmunológicos que para Hemoccult y otras modalidades semejantes.[25,26,27,28,29,30]

Vale decir que en la actualidad Japón se constituye como un pionero en este aspecto (junto a Francia y a otros) [30,31,32], ya que es uno de los pocos que a la fecha actual ha evaluado (y continúa evaluando) particularmente una de las tantas modalidades de tests inmunológicos que se vienen desarrollando: Immudia-HemSP.[29,30]

De cualquier modo, los tests que utilizan el método cromogénico reúnen dos ventajas que aun no han sido superadas, quizás por las causas comentadas más arriba: son más baratos y han sido objeto de estudio en ensayos bien diseñados. Así, actualmente existen numerosos tests cromogénicos, además de Hemoccult, que han demostrado reducir la mortalidad por CCR; sin embargo, la estrategia mejor avalada a la fecha actual utiliza Hemoccult.

De allí que, y a pesar de las ventajas que ofrecen estas nuevas modalidades de tests inmunológicos, es necesario realizar mas estudios antes de que pueda elaborarse una recomendación general.

CONCLUSION.

Se concluye que el test de sangre oculta en heces realizado en forma anual o bienal reduce la mortalidad por CCR; y asimismo, que dicha reducción de la mortalidad por CCR se halla bien documentada en la literatura científica consultada y sintéticamente descripta más arriba.

A través de ella se pone en evidencia que el test de sangre oculta en heces que utiliza el método cromogénico Hemoccult, realizado en forma anual o bienal, logra reducir la mortalidad por CCR un 16% (RR: 0.84 IC 95% 0.77 a 0.93).

En otras palabras dicho test evita 1 de cada 6 muertes por CCR.

Sin embargo, y a fin de interpretar este último dato, se debe recordar que la mortalidad global por CCR hoy se sitúa en el 50%.

Con ello se quiere significar que aunque se implemente correctamente el screening de CCR utilizando Hemoccult u otra modalidad semejante, y suponiendo que se alcancen en la población resultados al menos comparables a los descriptos en los ensayos citados; hay un porcentaje muy elevado de la población, que aun realizando estrictamente el screening de CCR del modo citado igualmente va a morir por CCR.

Es decir que 5 de cada 6 personas cribadas que van a desarrollar CCR sufre el evento descripto aunque hayan sido cribadas para CCR a través de Hemoccult anual o bienal.

Todo ello suponiendo que el test de sangre oculta en heces, empleado alcance fuera de los ensayos, idénticos parámetros de eficacia diagnóstica.

Vale aclarar que a pesar de ello, la mayoría de las sociedades científicas en la actualidad, recomienda el test de sangre oculta en heces (Hemoccult u otra modalidad semejante) en forma anual o bienal a la hora del screening del CCR en individuos asintomáticos y sin factores de riesgo para CCR a cualquier edad, evidenciándose mayor beneficio a partir de los 50 años de edad.

Por último; y a modo de predicción, se estima que un futuro próximo los métodos inmunológicos reemplazarán a Hemoccult en el screening del CCR.

BIBLIOGRAFIA

1. Minetti MA, Salomón MC, Leiro FA y col. Guía de Recomendaciones para la Prevención del Cáncer Colorrectal. Consenso Argentino 2004. Buenos Aires. Academia Nacional de Medicina de Bs. As.; 2004.
2. Parkin DM et al. Global Cancer Statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2(9):533-43.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Global Cancer Statistics. Globocan 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.

4. Farreras Valentí P, Rozman C y cols. Medicina interna. Decimoquinta edición. Madrid. Ed. Mosby-Doyma Libros 2003; 1: 232-240.
5. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Sist Rev 2007; 24 (1): 12-16.
6. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult: an update. Am J Gastroenterol 2008; 103 (6): 1541-9.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood test. N Engl J Med 1993; 328: 1365-1371.
8. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, re-screening and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by faecal occult blood testing. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 468-473.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348: 1472-1477.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. Lancer2002; 348: 1467-1471.
11. Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. BMJ 1998; 317: 559-565.
12. Winawer SJ, Zauber AG, O`brien MJ et al. Randomised comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosis adenomatous polyps. The National Polyps Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 328: 901-906.
13. Faive J, Areveux P, Milan C et al. Paticipation in mass screening for colorectal cancer: results of screening from Burgundi study. Eur J Cancer Prev 1991; 1: 49-55.
14. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. Can J Gastroenterol 2001; 15: 647-660.
15. Evidencias en Cardiología "De los Ensayos Clínicos a las Conductas Terapeúticas" [CD-ROM]. Doval H y Tajer C. Quinta edición. Buenos Aires; Ed Gedic 2007
16. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. Ann Intern Med 2002; 137: 129-131.
17. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN et al. 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 2002; 137: 132-141.
18. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TT and Fu R. Screening for Colorectal Cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, November 4, 2008; 149(9): 638 - 658.
19. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112: 594-642.
20. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544-560.
21. Macafee DA, Scholefield JH et al. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. Gut 2003; 52: 323-326.
22. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. Gut 2002; 51: 17-20.
23. Mandel JS, Church TR, Ederer F et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for faecal occult blood. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 434-437.
24. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effects of faecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 1603-1607.
25. Kapel N et al. Métodos de detección de sangre en heces: interés y problemas. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. 2004; 38 (2): 211-216.
26. Van Rossum LG et al. Random comparison of guaiac and immnochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Official Journal of the AGA Institute 2008; 135 (1): 82-90.
27. Guittet L, Launoy G. Diagnostic accuracy of immunochemical faecal occult blood tests according to number of samples and positivity threshold. J Med Screen 2008; 15 (1): 48-49.
28. Fraser CG et al. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. Gut 2008; 57(9): 1256-60.
29. Burch JA, Soares-Weiser K, John DJ et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. J Med Screen 2007; 14 (3): 132-7.
30. Nakama H, Fattah A, Zhang B, Uehara Y, Wang C. A comparative study of immunochemical faecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. Hepatogastroenterology 2000; 47 (32): 386-9.
31. Launoy G. Improvement in screening for colorectal cancer associated with the use of immunochemical faecal occult blood test. Pathol Biol (Paris). 2008.
32. Jouet P, Kapel N, Andant C, Gorbarchef C, Gobert JG, Soule C. Tests immunologiques de detection de sang dans les selles: un progress par rapport aux tests au gaiac? Gastroenterol Clin Biol, 2000; 24: A 129.
33. Favennec L, Kapel N, Meillet D, Chochillon C, Gobert JG. Detection of occult blood in stools: comparison of three gaiac tests and latex agglutination test. Ann Biol Clin 1992; 50: 311-313.