

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

TRABAJO FIN DE GRADO

Evaluación del test de sangre oculta en heces inmunológico en el diagnóstico de lesiones significativas colorrectales en pacientes con síntomas gastrointestinales menores de 50 años.

Autora

Andrea Fuentes Bellas

Directores

Prof. Dr. Enrique Quintero Carrión
Dra. Carmen Goretti Hernández Mesa

Grado en Medicina

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
Mayo 2023

Agradecimientos

Al profesor Dr. Enrique Quintero Carrión y a la Dra. Carmen Goretti Hernández Mesa por darme la oportunidad de integrarme en un equipo investigador y mejorar mis competencias en metodología de la investigación.

A mis padres por ser un ejemplo de esfuerzo y constancia para alcanzar mis metas.

ÍNDICE

1 RESUMEN ESTRUCTURADO	5
2 ABSTRACT	6
3 INTRODUCCIÓN	7
4 OBJETIVOS	12
5 DISEÑO	12
6 POBLACIÓN DE ESTUDIO	13
7 MÉTODOS	14
8 RESULTADOS	19
9 DISCUSIÓN	26
10 CONCLUSIONES	31
11 ¿QUÉ HE APRENDIDO CON EL TFG?	32
12 BIBLIOGRAFÍA	32
13 ANEXOS	
13.1. Autorización CEI Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.	36
13.2. Consentimiento Informado.	37

ABREVIACIONES

AF: Antecedentes familiares

CCR: Cáncer colorrectal

CCRj: Cáncer colorrectal joven en menores de 50 años

CPN: Cociente de probabilidad negativo, negative likelihood ratio

CPP: Cociente de probabilidad positivo, positive likelihood ratio

E: Especificidad

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

FIT: Faecal immunochemical test

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

LSC: Lesión significativa colorrectal

NCA: Neoplasia colorrectal avanzada

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OR: Odds Ratio

REDCap: Research Electronic Data Capture Service, Asociación Española de Gastroenterología

ROC: Receiver Operating Characteristic

RS: Revisión sistemática de la literatura

S: Sensibilidad

SOH: Prueba de detección de sangre oculta en heces

SOHi: Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La utilidad del test inmunológico de sangre oculta en heces (SOHi) para preseleccionar pacientes con síntomas gastrointestinales para colonoscopia no es bien conocida en menores de 50 años.

Objetivo: 1) Evaluar precisión diagnóstica del test de SOHi para el diagnóstico de cáncer colorrectal joven (CCRj) y lesiones significativas colorrectales (LSC), 2) Identificar factores predictores y desarrollar un modelo predictivo para detectar LSC.

Métodos: Estudio observacional prospectivo para evaluar precisión diagnóstica de SOHi con puntos de corte 2 y 10 $\mu\text{gHb/g}$ heces para detectar CCRj y LSC mediante curvas ROC, y análisis de regresión logística para identificar predictores de LSC y desarrollar modelo predictivo en pacientes con síntomas gastrointestinales menores de 50 años.

Resultados: Se incluyeron 334 pacientes, 60,2% mujeres de $40\pm 8,2$ años, detectándose LSC en 57 (22%). A punto de corte 2 $\mu\text{gHb/g}$, el test de SOHi mostró una sensibilidad (S) y valor predictivo negativo (VPN) de 100% para detectar CCRj, y de 85,7% y 99,5%, respectivamente, para LSC, superior a lo obtenido con corte de 10 $\mu\text{gHb/g}$. Edad (OR:0,94;IC95%: 0,91-0,98, $p<0,002$), sexo femenino (OR:0,43;IC95%: 0,23-0,82, $p<0,010$) y test de SOHi (OR:1,003;IC95%: 1,001-1,004, $p<0,001$), fueron variables predictoras de LSC. El modelo predictivo ofreció una S y VPN de 100% para detectar CCRj y de 91,2% y 86,5%, respectivamente, para LSC.

Conclusiones: El test de SOHi a 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces, ofrece una excelente precisión diagnóstica para detectar CCRj, aunque subóptima para LSC. La aplicación de un modelo predictivo incluyendo test de SOHi, edad y sexo mejora notablemente la precisión diagnóstica para identificar LSC.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal joven, lesión significativa colorrectal, prueba inmunológica sangre oculta en heces, precisión diagnóstica, modelo predictivo riesgo.

2. ABSTRACT

Introduction: The usefulness of the fecal immunochemical test (FIT) to preselect patients with gastrointestinal symptoms for colonoscopy is not well-known in patients younger than 50.

Objective: 1) To evaluate the diagnostic accuracy of FIT for the diagnosis of young (age <50 years) colorectal cancer (yCRC) and significant colorectal lesions (SCL). 2) Identify predictive factors and develop a predictive model to detect SCL.

Methods: Prospective observational study to assess the diagnostic accuracy of FIT with cut-off points of 2 and 10 $\mu\text{gHb/g}$ feces to detect yCRC and SCL using ROC curves, and logistic regression analysis to identify predictors of SCL and develop a predictive model in patients with gastrointestinal symptoms younger than 50.

Results: 334 patients were included, 60.2% of whom were women with a mean age of 40 ± 8.2 years. SCL were detected in 57 patients (22%). At cut-off point of 2 $\mu\text{gHb/g}$, FIT showed a sensitivity (S) and negative predictive value (NPV) of 100% for detecting yCRC, and 85,7% and 99,5%, respectively, for SCL, which was higher than the results obtained with a cut-off of 10 $\mu\text{gHb/g}$. Age (OR:0.94;95%CI: 0.91-0.98, $p<0.002$), female sex (OR:0.43;95%CI: 0.23-0.82, $p<0.010$) and FIT (OR:1.003;95%CI: 1.001-1.004, $p<0.001$), were predictive variables for SCL. The predictive model offered a S and NPV of 100% for detecting yCRC, and 91.2% and 86.5%, respectively, for SCL.

Conclusions: FIT, using a cut-off point of 2 $\mu\text{gHb/g}$ feces, offers excellent diagnostic accuracy for detecting yCRC, but was suboptimal for SCL. The application of a predictive model that includes FIT, age and sex significantly improves the diagnostic accuracy for identifying SCL.

KEY WORDS: colorectal cancer under age 50, significant colorectal lesions, FIT, faecal immunochemical test, diagnostic accuracy, risk prediction model.

3. INTRODUCCIÓN

Magnitud del problema

El cáncer colorrectal (CCR) ocasiona una gran morbimortalidad en todo el mundo. En España, se estima que en el año 2023 será el cáncer más frecuentemente diagnosticado, con 43.370 nuevos casos, ocupando el segundo lugar en incidencia. También es la segunda neoplasia maligna que más mortalidad ocasiona, con 15.125 muertes en el año 2020 (1).

En los últimos años, se ha observado un mantenimiento o incluso disminución de la incidencia de CCR en las personas mayores de 50 años. Este efecto se ha atribuido, en parte, a los programas poblacionales institucionales de cribado del CCR (2,3), dirigidos a población asintomática de 50 a 75 años, que han demostrado en ensayos clínicos que reducen la mortalidad por CCR un 9-22% mediante cribado con la prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH) bienal y un 32% cuando se realiza con periodicidad anual (4), así como al cribado oportunista.

En las últimas décadas, estamos asistiendo a un aumento significativo de la incidencia del CCR en pacientes menores de 50 años (CCRj), con estimaciones para el año 2030 en EEUU de un crecimiento del 90% del cáncer de colon y del 124% para el de recto en las edades comprendidas entre los 20-34 años, y del 28%-46%, entre los 35-49 años, respectivamente (5). Esta tendencia ascendente se observa también en otros países de América, Europa y Oceanía. En Europa, las tasas de incidencia de CCRj se han incrementado un 1,6% anual en el periodo de 2004 a 2016 (6,7).

La causa del incremento en la incidencia del CCRj es desconocida. Se ha asociado a una combinación de diversos factores ambientales, como: la obesidad, sedentarismo, consumo de bebidas azucaradas y aumento de la ingesta calórica (8), junto con alteraciones genéticas o epigenéticas aún no bien conocidas. Una proporción importante de pacientes con CCRj tiene antecedentes familiares de CCR (25% vs. 17% en pacientes de edad avanzada) y un síndrome de cáncer hereditario confirmado o probable (7% vs. 1% en pacientes de edad avanzada), aunque no explican por si solos la tendencia

ascendente observada (9). Tampoco se conoce si el CCRj es una parte del *continuum* de la enfermedad o se trata de una enfermedad biológicamente diferente.

EL CCRj se localiza más frecuentemente en recto y colon izquierdo y tiene características histopatológicas más agresivas, aunque paradójicamente no parece presentar menor supervivencia que el CCR diagnosticado a partir de los 50 años (9). Además, el CCRj suele diagnosticarse en estadios avanzados tras la aparición de síntomas inespecíficos: dolor abdominal, anemia, rectorragia o alteraciones del ritmo intestinal, que suelen atribuirse a un trastorno funcional, lo que conduce a un retraso diagnóstico del CCRj. Esta situación epidemiológica ha llevado a diferentes sociedades científicas norteamericanas a recomendar disminuir a los 45 años el inicio del cribado de CCR en la población de riesgo medio (10,11).

La prueba inmunológica de sangre oculta en heces (SOHi) es un método no invasivo que podría facilitar el diagnóstico sin demora del CCR, priorizando el acceso a la colonoscopia de los casos positivos, así como el diagnóstico diferencial con otras lesiones significativas colorrectales (LSC) y prevalentes en este grupo etario, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la colitis microscópica o la enfermedad diverticular. Además, la SOHi permitiría también evitar la realización de colonoscopias innecesarias y los riesgos que conlleva (perforaciones y sangrados) en los pacientes con prueba negativa (12).

Concretamente, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha recomendado recientemente la utilización del test de SOHi, con punto de corte de 10 µg Hb/g heces, equivalente a 50 ng/ml, como primera prueba de evaluación ante síntomas digestivos de bajo riesgo en atención primaria, que no sean tributarios de derivación preferente a atención especializada (12).

Sin embargo, esta recomendación está basada en estudios realizados en el entorno de la atención especializada, en los que predominan pacientes con síntomas digestivos de alto riesgo, por lo que podrían variar los valores predictivos de SOHi cuando se aplica a pacientes de bajo riesgo de la atención primaria.

Además, en comparación con el uso del umbral recomendado por NICE, si se utiliza el corte de 20 µg Hb/g de heces, menos de un paciente con CCRj adicional dejaría de ser identificado por cada 1.000 pacientes evaluados, mientras que usando el umbral de 10 µg Hb/g heces, sería preciso realizar 1,3 veces más colonoscopias para identificar un paciente con CCRj (13,14).

¿Qué se sabe?

Existe suficiente evidencia sobre la precisión diagnóstica del test de SOHi para el diagnóstico de neoplasia colorrectal en personas asintomáticas de riesgo medio (≥ 50 años). La revisión sistemática (RS) de la *US Preventive Services Task Force* que combina 13 estudios con una muestra de 44.597 personas, muestra una sensibilidad (S) (74%; IC 95%: 64-83%) y especificidad (E) (94%; IC 95%: 93-96%) adecuadas para detectar CCR, pero inferior para los adenomas avanzados. Estos parámetros de validez no varían significativamente entre los menores y mayores de 50 años (4).

De la misma manera se ha evaluado la capacidad diagnóstica del test de SOHi en personas con síntomas y/o signos relacionados con CCR o sus lesiones precursoras, los pólipos adenomatosos y serrados. La revisión sistemática (RS) de Westwood et al. establece que la SOHi presenta una S del 92,1% (IC 95%: 86,9%-95,3%) y E del 85,5 % (IC 95%: 78,3%-91,0%) para CCR, con punto de corte de 10 µg Hb/g de heces, en personas con síntomas gastrointestinales derivados desde la atención primaria. No se observaron diferencias significativas entre estudios realizados con pacientes de atención primaria o especializada (15).

Más recientemente, el estudio NICE FIT (12) analiza la capacidad del test de SOHi para seleccionar pacientes con síntomas de alto y bajo riesgo de CCR, con los puntos de corte de 2 y 10 µg Hb/g heces. De los 9.822 pacientes analizados, el 73% presentan síntomas de alto riesgo (masa abdominal, anemia ferropénica ≥ 60 años, cambios en ritmo intestinal ≥ 60 años, dolor abdominal con pérdida de peso ≥ 40 años, sangrado rectal ≥ 50 años, sangrado rectal y síntomas < 50 años), el 20% de bajo riesgo (dolor abdominal ≥ 50 años, pérdida de peso ≥ 50 años, cambios en ritmo intestinal < 60 años, anemia ≥ 60 años, anemia ferropénica < 60 años) y el 6,5% otros síntomas digestivos que precisan derivación

urgente. La S del test de SOHi para CCR en pacientes sintomáticos de alto riesgo es 97,7% (IC 95%: 95,0-99,1%) con punto de corte de 2 µg Hb/g heces y 92,2% (IC 95%: 88,2-95,2%) a 10 µg Hb/g heces. En pacientes sintomáticos de bajo riesgo y con los mismos puntos de corte, la S para identificar CCR es 94,3% (IC 95%: 84,3-98,8%) y 86,8% (IC 95%: 74,7-94,5%), respectivamente (16). Los autores concluyen que el test de SOHi selecciona adecuadamente a los pacientes con síntomas digestivos de alto o bajo riesgo de CCR que precisan continuar la investigación diagnóstica.

Una RS posterior de 17 estudios que incluye 6.755 pacientes sintomáticos y 24.197 asintomáticos, muestra una S y E del test de SOHi con punto de corte de 10 µg Hb/g heces para identificar CCR en pacientes sintomáticos, del 90% (IC95%:88-92%) y 87% (IC 95%: 83-90%), respectivamente. En los pacientes asintomáticos, la S y E es de 69% (IC 95%:54-81%) y 94% (IC 95%: 94-95%), respectivamente. Utilizando el punto de corte de 20 µg Hb/g heces se obtiene una similar S y E en sintomáticos (S: 87%; IC 95%: 84-90% y E: 89%; IC 95%: 84-92%) lo que permite concluir que es una buena prueba para filtrar pacientes que precisan una colonoscopia preferente (17). Resultados parecidos obtiene el meta-análisis de Pin Vieito et al., que no encuentra diferencias significativas en función de la prevalencia de CCR inferior o superior a 2,5% (S: 84,9%; IC 95%: 73,4-92,0% vs 91,7%; IC 95%: 83,3-96,1%, p=0,250) (13).

Un análisis más reciente del estudio NICE FIT, que analiza el subgrupo de pacientes sintomáticos menores de 50 años (n=1.103), muestra que el test de SOHi presenta una S de 87,5% (IC 95%: 61,7-98,4%), 81,3% (IC 95%: 54,4-96,0%) y 68,8% (IC 95%: 41,3-89,0%) para detectar CCRj con puntos de corte de 2, 10 y 150 µg Hb/g heces, respectivamente, y el valor predictivo negativo (VPN) para CCRj se mantiene por encima del 99,5% en todos los puntos de corte (18).

Más específico de nuestro entorno es el estudio de Rodríguez-Alonso et al. (19) realizado en población española, que incluyó 1.054 pacientes mayores de 18 años con síntomas digestivos relacionados con el CCR o neoplasia colorrectal avanzada (NCA) derivados para colonoscopia. La SOHi presentó una S, E, VPP y VPN para CCR de 96,7%, 79,8%, 12,8% y 99,9% con punto de corte de 10 µg Hb/g heces y de 93,3%, 86,1%, 17,2% y 99,8%, con punto de corte de 20 µg Hb/g heces, respectivamente, para detectar CCR. La prevalencia de CCR y NCA en la muestra de menores de 50 años es de 3,8% y 13,8%,

respectivamente. Los autores concluyen que el test de SOHi es una buena prueba para seleccionar pacientes sintomáticos candidatos al diagnóstico rápido de CCR.

Fruto de estas evidencias, las guías de práctica clínica recomiendan que una estrategia más adecuada para gestionar la demanda de colonoscopia en pacientes con síntomas digestivos del tracto intestinal inferior, especialmente en escenarios de acceso limitado, es la realización del test de SOHi que puede analizarse junto a la edad y el sexo (20,21,22). Esto permitiría discernir qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar LSC y, por tanto, deben someterse a una colonoscopia prioritaria.

¿Qué no se sabe?

En los estudios de validación diagnóstica del test de SOHi en pacientes sintomáticos están infrarrepresentados los menores de 50 años y existe escasa evidencia sobre su precisión diagnóstica en la población española dentro de este grupo de edad.

En el estudio NICE FIT, tan solo un 10% de la muestra de sintomáticos es menor de 50 años, predominan los síntomas de alto riesgo para CCR y la mayoría proceden de atención especializada, lo que podría sobreestimar el VPP e infraestimar el VPN y, además, con el punto de corte de SOHi de 2 µg Hb/g heces la sensibilidad para identificar el CCRj es baja, inferior al 90% (12,18). En nuestro entorno, el estudio de Rodríguez-Alonso et al., incluye solo un 20% de sintomáticos de menos de 50 años, limitando la aplicabilidad de sus parámetros de validación para el diagnóstico de CCRj o NCA en las personas más jóvenes, y analiza tan solo los puntos de corte de 10 y 20 µg Hb/g heces (19).

En consecuencia, no disponemos de suficiente evidencia sobre los parámetros de precisión diagnóstica en menores de 50 años del test de SOHi con puntos de corte más bajos como 2 µg Hb/g heces, que permitan alcanzar una S y VPN más elevados para no dejar de detectar LSC, especialmente el CCRj.

Tampoco hemos identificado en la literatura estudios que desarrollen modelos multivariados que mejoren los parámetros de precisión diagnóstica de la SOHi para el diagnóstico de LSC, específicamente en pacientes menores de 50 años con sintomatología gastrointestinal.

Por ello, la **hipótesis** del presente estudio es que el test de SOHi, con puntos de corte $\leq 10 \mu\text{g Hb/g}$ heces, puede tener una precisión diagnóstica adecuada para identificar CCRj y otras LSC en pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales, evitando colonoscopias innecesarias en los resultados negativos o demoras inapropiadas de las colonoscopias diagnósticas en los casos positivos. Además, la identificación de factores predictores de LSC y el desarrollo de un modelo predictivo permitiría incrementar la precisión diagnóstica del test de SOHi.

4. OBJETIVO

Objetivo principal

Evaluar la precisión diagnóstica del test de SOHi con puntos de corte de 2 y $10 \mu\text{g Hb/g}$ heces para el diagnóstico de CCRj y otras LSC en pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales.

Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de CCRj y LSC en pacientes menores de 50 años a los que se les indica una colonoscopia.
- Identificar factores predictores de la presencia de LSC en pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales.
- Desarrollar un modelo predictivo de la presencia de LSC, determinar el punto de corte óptimo y evaluar su precisión diagnóstica.
- Comparar las colonoscopias potencialmente evitables con la utilización del test de SOHi a punto de corte de 2 y $10 \mu\text{g Hb/g}$ heces frente a la utilización del punto de corte seleccionado con el modelo desarrollado.

5. DISEÑO

Estudio observacional descriptivo, prospectivo y con corte transversal para evaluar la precisión diagnóstica del test de SOHi para el diagnóstico de CCRj y LSC, utilizando

como prueba de referencia la colonoscopia. El estudio está anidado en el proyecto multicéntrico CHUC_2019_46/EOCRC2019 (Anexo 13.1) de factores predictores clínicos y moleculares no invasivos de CCRj, del que es investigadora principal la Dra Carmen Goretti Hernández Mesa, dirigido por la Unidad de Endoscopia del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España. Participan también con la inclusión de pacientes y realización de pruebas el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife, Hospital General Universitario de Alicante, Complejo Hospitalario de Pontevedra y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

6. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 50 años en la fecha de la inclusión en el estudio.
- Indicación de colonoscopia diagnóstica desde atención primaria o especializada por presencia de síntomas/signos gastrointestinales: dolor abdominal, rectorragia/hematoquecia, cambio del ritmo deposicional, diarrea crónica, estreñimiento, anemia ferropénica o síndrome constitucional.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

- Antecedente personal y/o familiar de cáncer colorrectal hereditario.
- Antecedente personal de neoplasia maligna sincrónica diferente a cáncer de piel no melanoma.
- Embarazo o lactancia.

Reclutamiento

En cada uno de los centros participantes, se seleccionaron todos los individuos sintomáticos menores de 50 años citados para colonoscopia programada desde enero de

2021 hasta abril de 2023, que cumplían criterios de inclusión y no de exclusión y aceptaron participar.

Las personas candidatas a ser incluidas se localizaron vía telefónica antes de la cita para la colonoscopia, con el objetivo de informales del estudio y solicitar su participación. Los que estuvieron de acuerdo en participar se citaron en consulta con uno de los investigadores una semana antes de la colonoscopia para completar la información, firmar formato de consentimiento informado (Anexo 13.2) y entregar el test de SOHi.

7. MÉTODOS

Prueba diagnóstica

La prueba de SOHi empleada en este estudio es *OC_Sensor FIT*[®] (*Eiken Chemical Co. Ltd. Tokyo., Japan*) basada en una reacción entre la hemoglobina humana presente en las heces y anticuerpos policlonales, identificada por técnicas de aglutinación con látex. Este método permite detectar Hb humana fecal en un rango entre 2 y 300 µg Hb/g de heces (equivalente a 10-1.500 ng/ml de estabilizador [buffer], respectivamente), con lectura automatizada cuantitativa del resultado en ng/ml tras la siguiente conversión: µg Hb/g heces = 0.2 x (ng Hb/ml de tampón) (23).

A los participantes se les instruyó para la toma de una sola muestra de heces, recogida antes de iniciar la preparación para la colonoscopia, y sin restricciones dietéticas ni de toma de fármacos en los días previos. La muestra de heces se debía recoger con la varilla del kit en distintos puntos de la deposición y evitar la contaminación de las heces con orina. Posteriormente la varilla se guardaba en el tubo contenedor del kit, y se conservaba en la nevera a 4°C (máximo de 3 días) hasta la entrega en el laboratorio de cada hospital participante, el mismo día de la colonoscopia. En el caso de pacientes con sangrado rectal o menstruación, se solicitó que no realizaran la prueba hasta que transcurrieran tres días seguidos sin pérdidas objetivas de sangre. El test de SOHi fue procesado en cada centro participante.

En el caso de que los participantes no entregaran el test de SOHi proporcionado, se aceptó una prueba realizada durante el año previo a la fecha de inclusión en el estudio siempre que en este tiempo no se hubieran realizado una colonoscopia.

Para el análisis de la precisión diagnóstica del test de SOHi se fijaron los puntos de corte en 2 y 10 $\mu\text{g Hb/g heces}$, equivalente a 10 y 50 ng/ml , respectivamente. Por tanto, un test de $\text{SOHi} \geq 2 \mu\text{gHb/g heces}$ o $\geq 10 \mu\text{gHb/g heces}$ se consideró un test positivo.

Prueba de referencia

La prueba de referencia es la colonoscopia con exploración completa del colon y recto consiguiendo la intubación cecal, y con una limpieza de al menos 2 puntos en la escala de Boston en cada uno de los segmentos colónicos tras preparación con solución de limpieza evacuante.

La escala de Boston (24) subdivide el colon en 3 tramos: colon izquierdo, colon transversal y colon derecho. Cada tramo obtiene una puntuación de 0 a 3, dependiendo del grado de limpieza, tras el lavado y aspiración del colon. La puntuación total se obtiene sumando la de cada tramo. Se requiere una puntuación de al menos 2 puntos en cada segmento para considerar que existe una buena limpieza colónica. Si el paciente presenta una limpieza inadecuada, se recita para una nueva colonoscopia a discreción del médico solicitante.

La colonoscopia se efectuó bajo sedación del paciente con midazolam, fentanilo y/o propofol por endoscopistas con una tasa de detección de adenomas $>25\%$ en cada uno de los centros participantes.

En el caso de identificarse lesiones se procedió a su exéresis y/o biopsia, con el consiguiente estudio anatómico-patológico. En estos casos, fue el informe anatomopatológico el que determinó el diagnóstico utilizado como patrón de referencia.

Se consideraron como **lesiones significativas colorrectales**:

- EII.
- Colitis infecciosas u otras colitis (inespecíficas, isquémicas, actínicas...).

- Angiodisplasias, lesión de Dieulafoy.
- Enfermedad diverticular complicada: hemorragia diverticular, colitis, diverticulitis.
- Tumores neuroendocrinos.
- Adenomas avanzados: ≥ 10 mm y/o histología vellosa y/o displasia de alto grado/adenocarcinoma in situ.
- Lesiones serradas avanzadas: pólipo hiperplásico ≥ 10 mm, adenoma serrado sésil ≥ 10 mm y/o con displasia y el adenoma serrado tradicional.
- Cáncer colorrectal: neoplasia maligna localizada en ciego, colon o recto, confirmada histológicamente, en cualquier estadio.

Mediciones

La información sobre las variables del estudio se registró en la base de datos REDCap (*Research Electronic Data Capture Service*) de la Asociación Española de Gastroenterología, una plataforma web segura diseñada específicamente para la recogida y control de calidad de los datos del proyecto principal EOCRC2019.

Las **variables principales** del estudio son el resultado cuantitativo de la prueba SOHi en ng/ml y su conversión a $\mu\text{gHb/g}$ de heces (siguiendo la premisa de que 100 ng/mL corresponde a 20 $\mu\text{g Hb/g}$ de heces), y el hallazgo en la colonoscopia si fue calificada con o sin presencia de LSC (utilizando cuando procedía el resultado del estudio anatomopatológico). La información sobre estas variables se obtuvo de la historia clínica electrónica de los participantes.

Las **variables secundarias** registradas fueron: edad, sexo, raza, nivel de estudios, IMC, consumo de alcohol, tabaco, actividad física, índice de comorbilidad de Charlson (25), diabetes mellitus, HTA, dislipemia, consumo de calcio, vitamina D, multivitaminas, perímetro abdominal, historia personal de cáncer y localización, antecedentes de CCR en familiares de primer o segundo grado, fecha de realización e indicación de la colonoscopia actual, intubación cecal, resultado de escala de Boston de limpieza del colon,. La información sobre estas variables se obtuvo de la entrevista y de la historia clínica electrónica de los participantes.

Cálculo del tamaño muestral

Con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5%, una sensibilidad para detectar lesión significativa colorrectal del 50%, una prevalencia de lesión significativa colorrectal del 35,6% (12), asumiendo un porcentaje de pérdidas de personas reclutadas del 5% y la inclusión de al menos 3 variables en el modelo a desarrollar, se estimó un tamaño muestral de 399 pacientes.

Análisis estadístico

Se analizó la normalidad de la distribución de las variables con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Para la descripción de la muestra, las variables cuantitativas de distribución normal se expresan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje.

Se obtuvo la precisión diagnóstica del test SOHi (sensibilidad-S-, especificidad-E-, valor predictivo positivo-VPP- y valor predictivo negativo-VPN-) para detectar CCRj y LSC para los puntos de corte de 2 $\mu\text{gHb/g}$ y 10 $\mu\text{gHb/g}$ mediante curvas ROC. Estas estimaciones se expresan en porcentaje con su intervalo de confianza al 95%.

A continuación, se aplicó un modelo de regresión logística, en primer lugar con análisis univariado para identificar aquellas variables relacionadas con la presencia de LSC, de tal forma que todas aquellas con significación estadística ($p < 0,05$) fueron incluidas en el análisis multivariado con el que se desarrolló el modelo. Posteriormente, se seleccionó el punto de corte del modelo para obtener una sensibilidad de detección de LSC de al menos un 90% mediante curvas ROC. Se analizó también por estas curvas ROC la precisión diagnóstica del modelo para la detección de CCRj.

Para evaluar la utilidad clínica de la SOHi se utilizaron los cocientes de probabilidad o razón de verisimilitud positivo y negativo, de manera que el cociente de probabilidad positivo (CPP) indica cuántas veces es más probable obtener un resultado positivo de SOHi en las personas que verdaderamente tienen la enfermedad frente a las que no la tienen. Se acepta que éste confirma enfermedad si es ≥ 9 . Por el contrario, el cociente de probabilidad negativo (CPN) muestra cuántas veces es más probable obtener un resultado

negativo de SOHi en los que verdaderamente tienen la enfermedad comparado con los que no la tienen. Se utiliza para descartar enfermedad si es ≤ 0.2 . Se calculó el CPP como sensibilidad dividida por 1-especificidad y el CPN como 1-sensibilidad dividido de la especificidad, expresados en números absolutos con su intervalo de confianza al 95%.

Por otra parte, se analizó el número de pacientes que potencialmente evitarían la realización de una colonoscopia como aquellos en los que el valor del test de SOHi fuera inferior a 2 o 10 $\mu\text{g Hb/g}$ de heces o inferior al punto de corte seleccionado en el caso del modelo (esto es, aquellos cuyo resultado fuera negativo). También se calcularon las LSC perdidas como aquellas lesiones que se hubieran dejado de detectar en pacientes con test de SOHi negativo, según punto corte del modelo, y que aun así presentaron LSC (esto es, los falsos negativos para LSC). De igual modo se calcularon los CCRj perdidos.

El análisis de datos y la generación de medidas de resultado se realizó mediante exportación desde REDCap[®] de un fichero en formato Excel e importación del mismo en el programa estadístico Medcalc versión 14.8.1.

Aspectos éticos

Este estudio, (CHUC_2019_46/EOCRC2019), ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del CHUC en fecha 11 de abril de 2019 (Anexo 13.1), garantizando con ello la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de esta investigación que implica a seres humanos, así como la utilización de muestras biológicas de origen humano.

Para ello, las personas reclutadas deben otorgar su consentimiento libre e informado antes de ser admitidas en el estudio, firmando el documento específico que figura en el Anexo 13.2. El médico investigador explica, de manera comprensible para el participante, la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, registrando en la historia clínica la información suministrada. Los riesgos añadidos a los que se exponen los participantes son mínimos puesto que se han seleccionado personas que ya tenían una indicación clínica o de riesgo para una colonoscopia y, por tanto, se considera necesaria su realización, siendo informados de los riesgos inherentes a esta prueba, principalmente hemorragias y perforación intestinal, y han aceptado firmando un consentimiento

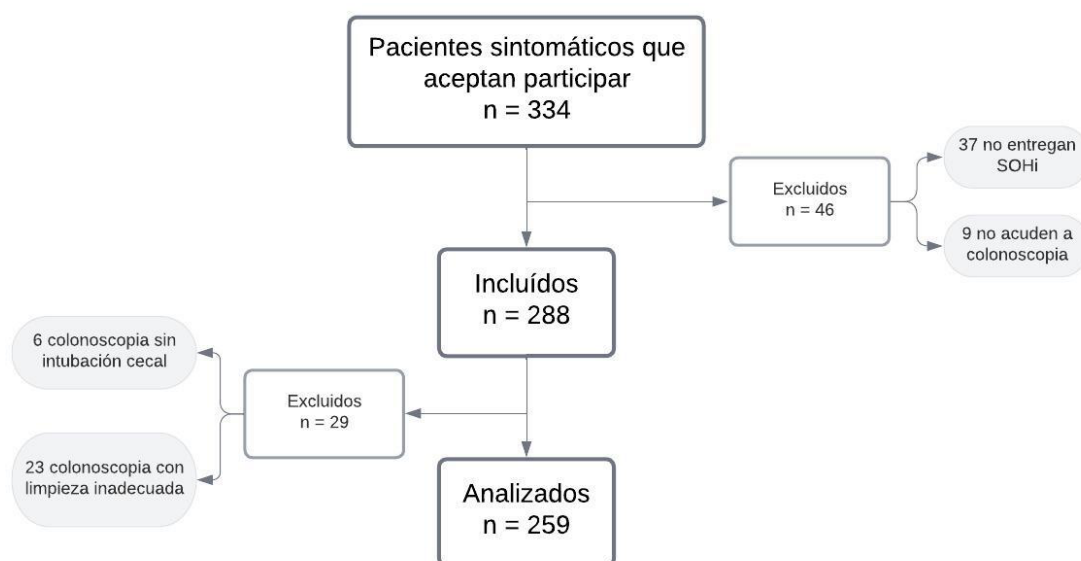
específico. Con respecto a la SOHi, no es una prueba invasiva, aunque no se puede descartar un resultado falso positivo o negativo, motivo por el cual se hace necesario este estudio para conocer su validez diagnóstica en nuestro entorno. En cualquier caso, no se privará a los participantes de los exámenes complementarios o tratamientos que, a juicio del médico que los atiende, sean necesarios.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos clínicos y demás datos personales de los pacientes que constituyan variables del estudio, se registran en una base de datos electrónica que cumple las normas establecidas en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en la que se guardan cifrados, y se mantienen disociados los datos de identificación personal y los datos clínicos. La correspondencia entre el número de registro de cada participante y su número de historia clínica se custodia en base de datos diferenciada por la tutora de este estudio (CGHM). Tanto el investigador principal como los colaboradores declaran no estar sujetos a conflictos de interés.

8. RESULTADOS

334 pacientes con síntomas gastrointestinales menores de 50 años aceptaron participar en el estudio entre enero de 2021 y abril de 2023. De ellos, se excluyeron posteriormente 75, con motivo principal de exclusión el no entregar el test de SOHi (Figura 1). Finalmente, se analizaron 259 pacientes, el 77,5% de los que aceptaron participar. El 89,9% de la muestra fue reclutada por el Hospital Universitario de Canarias.

Figura 1. Diagrama de flujo del reclutamiento de participantes



La descripción detallada de las características basales de la muestra figura en la Tabla 1. El 60,2 % fueron mujeres, con una edad media de $40 \pm 8,2$ años, el 42,1% presentaba historia de hábito tabáquico, el 20,5% refería consumo perjudicial de alcohol y el 52% no realizaba actividad física regularmente. El IMC promedio de los pacientes fue de $27,4 \pm 6,9$. El 12,3% de los participantes tenían antecedentes de CCR en familiares de primer grado y el 18,9% en familiares de segundo grado.

Tabla 1. Características basales de la muestra de pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales

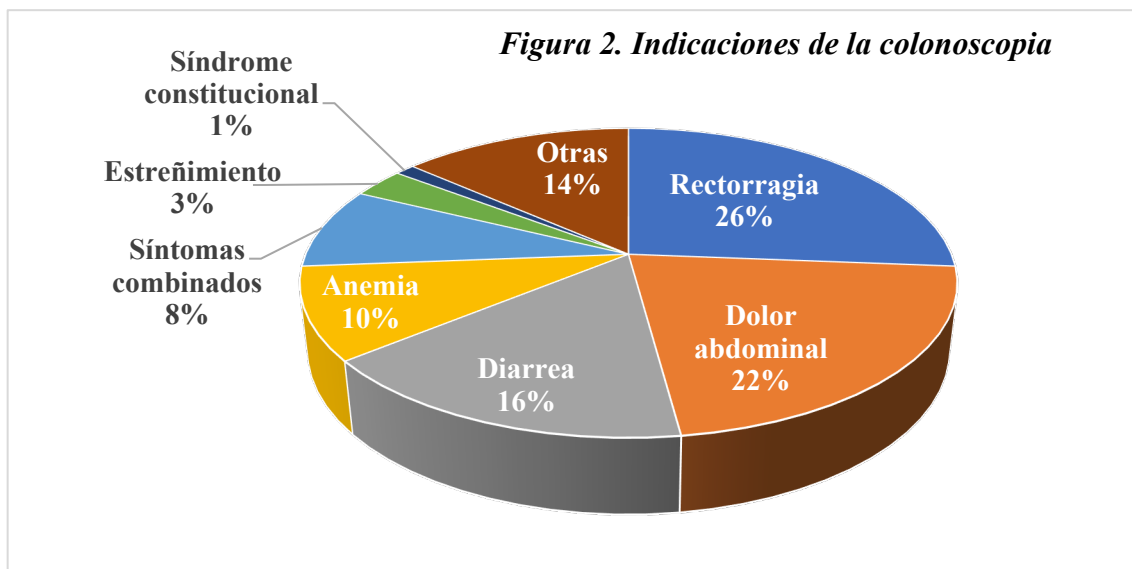
Variables	n=259
Mujeres, n (%)	156 (60,2)
Edad, años (media \pm DS)	$40 \pm 8,2$
Tabaco, n (%)	109 (42,1)
Alcohol, n (%)	53 (20,5)
IMC (media \pm DS)	$27,4 \pm 6,9$
Actividad física, n (%)	124 (47,9)
Hipertensión arterial, n (%)	30 (11,6)
Diabetes Mellitus, n (%)	8 (3,1)
Dislipemia, n (%)	51 (19,7)

Tabla 1. Características basales de la muestra de pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales

Variables	n=259
Antecedente personal neoplásico, n (%)	7 (2,7)
Antecedente familiar primer grado CCR, n (%)	32 (12,3)
Antecedente familiar segundo grado CCR, n (%)	49 (18,9)

IMC: Índice de masa corporal. DS: Desviación estándar

La indicación más frecuente de la colonoscopia fue la rectorragia (26,2%), seguida del dolor abdominal (21,6%) y la diarrea (16,2%) como se puede observar en la Figura 2. El 8,5% de los participantes presentan dos o más síntomas gastrointestinales, siendo la asociación más frecuente el dolor abdominal y la diarrea (5,4%) y la anemia con rectorragia (3,1%).



Estudio de la prevalencia de CCRj y otras LSC

La prevalencia de CCRj y adenomas junto con lesiones serradas avanzadas fue de 2,7% (IC95%:0,73-4,78%) y 4,2% (IC95%:1,79-6,70%), respectivamente, y de LSC en general de 22% (IC95%:16,96-27,05%).

Resultados de las pruebas diagnósticas

El test de SOHi fue positivo en el 23,2%, y 45,6% de los participantes, a punto de corte de 10 y 2 µg Hb/g heces, respectivamente.

El 90% de las colonoscopias fueron completas (se consiguió intubación cecal y presentaron una limpieza adecuada). Los hallazgos de la colonoscopia se muestran en la Tabla 2. En el 77,4% (IC95%: 72,32-82,47%) de los pacientes no se identificaron LSC. Por el contrario, se detectaron 59 LSC en 57 pacientes (22%), siendo el diagnóstico más frecuentemente observado la EII (n=24, 9,27%). Otras LSC fueron 7 CCRj, 10 adenomas avanzados, 1 lesión serrada avanzada, 11 colitis, 3 angiodisplasias y 3 enfermedades diverticulares complicadas. En 2 pacientes (0,8%) se diagnosticaron lesiones significativas asociadas, en un caso colitis combinada con adenoma avanzado y en el otro un CCRj con adenoma avanzado.

Tabla 2. Hallazgos de las colonoscopias en menores de 50 años con sintomatología gastrointestinal

Hallazgo colonoscopia	Nº lesiones	%
Lesiones significativas colorrectales		
CCRj	7	2,7
Adenoma avanzado	10	3,9
Lesión serrada avanzada	1	0,4
EII	24	9,3
Otras colitis	11	4,2
Angiodisplasia	3	1,2
Enfermedad diverticular complicada	3	1,2
Subtotal	59	22,6
Sin patología colorrectal o con lesión no significativa colorrectal		
Subtotal	202	77,4
Total	261	100
<i>CCRj: Cáncer colorrectal joven, en menores de 50 años. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal</i>		

Potenciales factores predictores de lesión significativa colorrectal

En el análisis univariado, se identificaron como factores predictores de LSC: la edad, el sexo mujer y el test de SOHi en valor cuantitativo (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión logística univariada de factores relacionados con el diagnóstico de lesión significativa colorrectal en menores de 50 años sintomáticos			
Variable	OR	IC95%	p
Edad	0,95	0,91-0,98	0,004
Sexo (mujer)	0,42	0,23-0,77	0,005
SOHi (continua)	1,003	1,001-1,004	<0,001
Tabaco	1,003	0,55-1,82	0,992
Alcohol	1,95	1,001-3,83	0,055
Actividad física	0,76	0,41-1,41	0,399
Dislipemia	1,15	0,82-1,61	0,400
HTA	0,88	0,34-2,28	0,798
IMC	0,95	0,90-1,003	0,056
AF primer grado CCR	0,66	0,24-1,81	0,408
AF segundo grado CCR	0,46	0,18-1,15	0,077

SOHi: Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces. HTA: Hipertensión arterial. AF: Antecedentes familiares. CCR: Cáncer colorrectal. OR:Odds Ratio. IC:Intervalo de confianza. p<0,05.

Evaluación de la precisión diagnóstica del test SOHi con puntos de corte de 2 y 10 µg Hb/g heces para la detección de LSC y de CCRj.

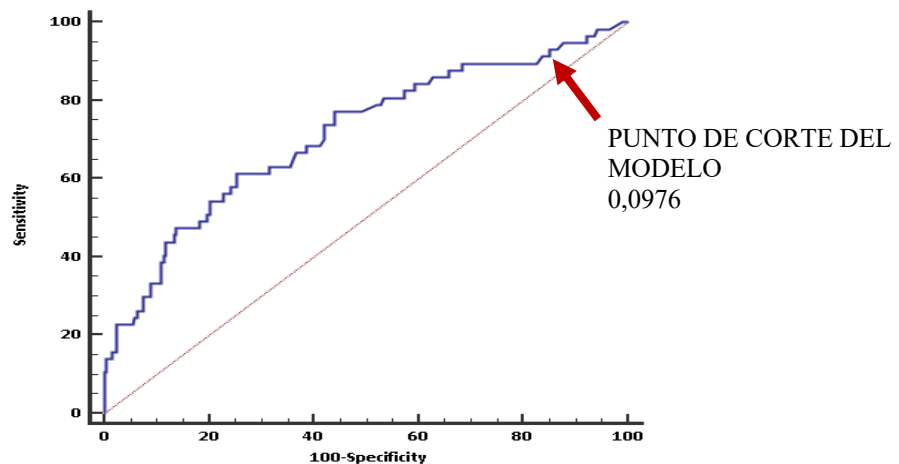
En pacientes con síntomas gastrointestinales menores de 50 años, el test de SOHi, con un punto de corte de 10 µgHb/g heces de SOHi, para la detección de LSC consigue una S de 49,1% (IC95%: 35,6-62,7%), una E de 84,2% (IC95%:7 8,4-88,9%) y un VPN de 85,4% (IC95%: 79,7-90,0%). Por su parte, la utilización del punto de corte de 2 µg Hb/g heces de SOHi presenta una mayor S (71,9%;IC95%: 58,5-83,0%) y VPN (88,7%;IC95%: 82,2-93,4%), pero menor E (61,88%;IC95%: 54,8-68,6%) para la detección de LSC (Tabla 4).

Para el diagnóstico de CCRj, el test de SOHi con punto de corte de 10 µg Hb/g heces, ofrece una S de 85,7% (IC95%: 42,1-99,6%), una E de 78,4% (IC95%: 72,8-83,3%) y un VPN de 99,5% (IC95%: 97,2-100%): En cambio, el punto de corte de 2 µg Hb/g heces de SOHi alcanza una S de 100% (IC95%:59,0-100%) y un VPN de 100% (IC95%:90,3-100%) para la detección de CCRj (Tabla 4).

Desarrollo del modelo multivariado predictor de LSC y selección del punto de corte óptimo.

En el análisis multivariado se comportaron como factores predictores independientes de LSC: la edad (valor continuo) (OR:0,94; IC95%: 0,91-0,98, p<0,002), el sexo mujer (OR: 0,43;IC95%: 0,22-0,82, p<0,010) y el test de SOHi (valor continuo) (OR:1,003;IC95%: 1,001-1,004, p<0.001). Con ellos se desarrolló el modelo predictivo siguiendo esta fórmula: $\eta(x) = 1.1199 + 0.0027 * SOHI - 0.0556 * edad - 0.836 * (si\ sexo = mujer)$. El punto de corte del modelo que obtuvo una S de al menos el 90% para la detección de LSC mediante curva ROC fue de 0,0976 (Figura 3).

Figura 3. Curva ROC del modelo multivariado predictor de lesión significativa colorrectal



Evaluación de la precisión diagnóstica del modelo desarrollado a punto de corte seleccionado de 0,0976

Para el punto de corte seleccionado del modelo predictor de 0,0976, se obtuvo una S y VPN para la detección de LSC de 91,2% (IC95%: 80,7-97,1%) y 86,5% (IC95%:71,2-95,5%), respectivamente. Asimismo, la S y VPN del modelo para la detección de CCRj fue del 100% en ambos casos (Tabla 4).

Lesiones significativas colorrectales						
Prueba diagnóstica	S % (IC 95%)	E % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	CPP (IC95%)	CPN (IC95%)
SOHi 2 µg Hb/g heces	71,93 (58,5-83,0)	61,88 (54,8-68,6)	34,7 (26,2-44,1)	88,70 (82,2-93,4)	1,89 (1,5-2,4)	0,45 (0,3-0,7)
SOHi 10 µg Hb/g heces	49,12 (35,6-62,7)	84,16 (78,4-88,9)	46,70 (33,7-60,0)	85,40 (79,7-90,0)	3,10 (2,1-4,7)	0,60 (0,5-0,8)
Modelo multivariado 0,0976	91,23 (80,7-97,1)	15,84 (11,1-21,6)	23e,40 (18,0-29,6)	86,50 (71,2-95,5)	1,08 (1,0-1,2)	0,55 (0,2-1,4)
Cáncer colorrectal joven						
Prueba diagnóstica	S % (IC95%)	E % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	CPP (IC95%)	CPN (IC95%)
SOHi 2 µg Hb/g heces	100 (59,0-100)	56,40 (50,0-62,6)	6 (2,5-12,0)	100 (97,4-100)	2,29 (2,0-2,6)	0
SOHi 10 µg Hb/g heces	85,71 (42,1-99,6)	78,40 (72,8-83,3)	10 (3,8-20,5)	99,50 (97,2-100)	3,97 (2,7-5,8)	0,18 (0,03-1,1)
Modelo Multivariado 0,0976	100 (59,0-100)	14,40 (10,3-19,4)	3,20 (1,3-6,4)	100 (90,3-100)	1,17 (1,1-1,2)	0

S:sensibilidad. E:especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN:valor predictino negativo. CPP: cociente de probabilidad positivo. CPN: cociente de probabilidad negativo. SOHi: Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces. CCRj: Cáncer colorrectal joven (menores 50 años).

Colonoscopias evitables y lesiones significativas colorrectales perdidas

La comparación entre colonoscopias evitables, y CCRj y LSC dejadas de diagnosticar utilizando el punto de corte del modelo multivariante y los cortes del test de SOHi de 2 $\mu\text{gHb/g}$ y 10 $\mu\text{gHb/g}$ heces se muestran en la Tabla 5. Con el modelo multivariado (punto de corte 0,0976) se evitaron realizar 37 colonoscopias y no se dejó de diagnosticar ningún CCRj pero sí 5 LSC (esto es, se detectaron 5 falsos negativos para LSC). En cambio, con el punto de corte del test de SOHi de 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces se evitaron realizar 141 colonoscopias, sin dejarse de diagnosticar ningún CCRj, pero sí 16 LSC. Al elevar el punto de corte del test de SOHi a 10 $\mu\text{g Hb/g}$ heces aumentan las colonoscopias evitadas a 199, pero se pierde la detección de un CCRj y 28 LSC.

Punto de corte	Número colonoscopias evitables	Número CCRj perdidos	Número lesiones significativas colorrectales perdidas
SOHi 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces	141	0	16
SOHi 10 $\mu\text{gHb/g}$ heces	199	1	28
Modelo multivariado, 0,0976	37	0	5

SOHi: Prueba inmunológica de detección de sangre oculta en heces. CCRj: Cáncer colorrectal joven (menores 50 años).

9. DISCUSIÓN

En nuestra población de pacientes menores de 50 años con sintomatología gastrointestinal, con una prevalencia de CCRj de 2,7% y de otras LSC del 22%, el test de SOHi con un punto de corte de 2 $\mu\text{g Hb/g}$ heces ofreció una excelente S y VPN (100%) para la detección de CCRj, lo que permite excluir con alta certeza este diagnóstico si la prueba es negativa.

Sin embargo, la S del test de SOHi con punto de corte de 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces fue subóptima para detectar cualquier LSC, de manera que deja de diagnosticar casi un 28% de estas lesiones. Si se utilizan puntos de corte mayores como el de 10 $\mu\text{g Hb/g}$ heces, propuesto

por las guías NICE, la S para la detección de CCRj es inferior al 86% y del 49,12% para LSC.

Sin embargo, la capacidad de detección de LSC mejora notablemente con el desarrollo del modelo multivariado que incluye la edad, el sexo y el valor cuantitativo de SOHi que con el punto de corte seleccionado, consigue una S para la detección de LSC superior al 91% con similar VPN (86,5%). Además, el modelo predictivo también alcanza una S y valor VPN del 100% para la detección de CCRj.

Cabe destacar que en el subgrupo de pacientes sintomáticos menores de 50 años del estudio NICE FIT (18), la S del test de SOHi para detectar CCRj con los puntos de corte de 2 y 10 $\mu\text{Hb/g}$ heces es de 87,5% (IC95%:61,7-98,4%) y 81,3% (IC95%:54,4-96,0%), respectivamente, inferiores a la del presente estudio. Sin embargo, el estudio publicado por Rodríguez Alonso et al. (19) realizado en población española sintomática, donde el 20% de los pacientes eran menores de 50 años, el test de SOHi presentó una S, con punto de corte de 10 $\mu\text{gHb/g}$ heces, para detectar CCR superior al nuestro, de 96,7% (IC95%: 83,3-99,4%). Por su parte, en el estudio NICE FIT la S del test SOHi con punto de corte de 2 $\mu\text{g Hb/g}$ heces para detectar cualquier LSC fue similar a la observada en el presente estudio (79,5%;IC95%: 72-86%) (18).

De hecho, en nuestro estudio no se produjeron falsos negativos con SOHi para la detección de CCRj, ni con el punto de corte de 2 $\mu\text{g Hb/g}$ heces ni con la utilización del modelo predictivo, al punto de corte seleccionado de 0,0976, aunque a expensas de incrementarse los falsos positivos que determinan la realización de más colonoscopias. Por el contrario, los falsos negativos fueron más frecuentes en otras enfermedades colorrectales relevantes, como la EII y los adenomas/lesiones serradas avanzadas, sugiriendo que el test de SOHi es una prueba que tiene mejor capacidad de detección de CCR que de otras LSC.

En cualquier caso, la prueba de SOHi en menores de 50 años con sintomatología gastrointestinal no presenta suficiente precisión diagnóstica para confirmar por si sola (CPP inferior a 9) ni para descartar LSC (CPN superior a 0,2), por lo que se precisa la utilización de modelos predictivos que adicionen factores predictores para mejorar la

capacidad de detección de patología colorrectal significativa, permitir la adecuada selección de pacientes con síntomas gastrointestinales para la colonoscopia diagnóstica y, a su vez, evitar la priorización de colonoscopias en pacientes con resultado negativo, consiguiendo con ello una mejor gestión de las agendas de endoscopia, aspecto de especial relevancia si tenemos en cuenta que el 77% de las colonoscopias realizadas fueron normales o sin hallazgos significativos, similar a lo referido por Westwood et al. (15) en el metaanálisis realizado para NICE.

De esta manera, con los datos de nuestro estudio el test de SOHi con punto de corte de 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces evitaría la realización de 141 colonoscopias (54%) sin perder el diagnóstico de ningún CCRj, aunque a expensas de dejar de identificar 16 LSC (27%). La aplicación de nuestro modelo predictivo, incorporando la edad y el sexo a la determinación cuantitativa de SOHi, evita menos colonoscopias (14%) pero también reduce el número de LSC perdidas (8%) diagnosticando todos los CCRj. El modelo multivariado de Cubiella et al. (22) desarrollado para predecir riesgo de CCR en pacientes sintomáticos de cualquier edad, obtiene un rendimiento similar de manera que consigue detectar un 42% más de CCR realizando un 19,6% menos de colonoscopias, con respecto a la utilización exclusiva de criterios clínicos como filtro para la colonoscopia.

En nuestro modelo multivariado se comportan como factores predictores independientes de LSC la edad, el sexo mujer y el valor cuantitativo de SOHi, con algunas diferencias con respecto a otros modelos en pacientes sintomáticos que han sido diseñados específicamente para la detección de CCR y neoplasia avanzada. El modelo de Rodríguez Alonso et al. (19) predice riesgo de NCA a partir del sexo hombre, edad y $\text{SOHi} \geq 10 \mu\text{g Hb/g}$ heces. El modelo predictivo de CCR de Cubiella et al., COLONPREDICT, incluye la edad, el sexo masculino y la $\text{SOHi} \geq 20 \mu\text{g Hb/g}$ heces además de otras ocho variables clínicas y de laboratorio (22). En nuestro modelo la edad se comporta como factor protector probablemente porque la LSC más frecuente en la muestra es la EII en pacientes más jóvenes. De hecho, solamente nuestro modelo predictivo está desarrollado exclusivamente en pacientes sintomáticos menores de 50 años y para predecir LSC. No hemos identificado en la literatura estudios previos que desarrollen modelos de predicción de riesgo para esta misma patología y población. Por ello, sería de utilidad clínica que nuestros resultados se confirmaran en nuevos estudios.

La precisión diagnóstica del test de SOHi en menores de 50 años parece inferior a la que muestran los estudios realizados con pacientes mayores de 50 años. En personas de ≥ 50 asintomáticas, el meta-análisis de Imperiale et al. (26), que analiza 31 estudios con más de 120.000 participantes, obtiene una S de 91% y un CPN de 0,10 para CCR y la S es 40% y el CPN 0,67 para identificar adenoma avanzado, cuando se utiliza el punto de corte de 10 μg Hb/g heces. La utilización del mismo punto de corte en nuestros pacientes menores de 50 años ofrece una S y CPN para CCRj inferiores (85,7% y 0,18, respectivamente), a pesar de tener sintomatología gastrointestinal. Cuando los menores de 50 años son asintomáticos, la revisión sistemática de Heer et al. (27) confirma que la S es menor, variando entre 19-36% (OR:0,23;IC95%:0,17-0,30) por los diferentes puntos de corte empleados.

De la misma manera, la precisión diagnóstica del test SOHi es también mayor en pacientes con síntomas gastrointestinales a partir de los 50 años con respecto a los más jóvenes, como muestra el meta-análisis de Westwood et al. para NICE (15), reflejando una sensibilidad de 92,1% (IC95%: 86,9-95,3%) y una E de 85,8% (IC95%: 78,3-91,0%) para CCR, a punto de corte de 10 μg Hb/g heces. El meta-análisis más reciente de Saw et al. (28) que incluye 15 estudios y más de 28.000 pacientes sintomáticos con predominio de los mayores de 50 años, obtiene una S para CCR de 96,8% (IC95%: 91,0-98,9%), con el punto de corte de 2 μg Hb/g heces, y un VPN mayor de 98%, siendo ambos parámetros superiores en nuestro estudio (100%). La S con punto de corte de 10 μg Hb/g heces para la detección de cualquier enfermedad intestinal relevante disminuye (69,7%;IC95%: 62,6-76,0%), aunque en nuestros pacientes sintomáticos menores de 50 años es todavía más baja (49%;IC95%: 35,6-62,7%), haciendo necesario bajar el corte de SOHi a 2 μg Hb/g heces o emplear el modelo predictor de LSC para mejorar la S hasta el 72% (IC95%: 58,5-83,0%) y 91% (IC 5%: 80,7-97,1%), respectivamente.

Las principales fortalezas del presente estudio son: 1) es el primero que analiza, con un estudio diseñado para tal fin, la precisión diagnóstica del test de SOHi para la detección de CCR y LSC en pacientes menores de 50 años; 2) se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que participan varios hospitales nacionales, por lo que los resultados probablemente pueden ser extrapolados a toda la población de pacientes sintomáticos menores de 50 años; 3) el desarrollo del modelo predictivo incluyendo variables

demográficas y el valor cuantitativo del test de SOHi, permite mejorar sustancialmente la precisión diagnóstica para la detección de LSC.

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones: 1) se analizaron los factores predictores de LSC y, específicamente, de CCRj más representativos descritos en estudios previos. Sin embargo, no hemos evaluado otros biomarcadores diferentes de la SOHi como la calprotectina, transferrina o lactoferrina fecales, así como la hemoglobina o el antígeno carcinoembrionario en sangre, algunos de los cuales son predictores de CCR en determinados modelos (22); 2) aunque en el estudio han predominado los participantes con colonoscopia normal pudiendo parecer relativamente escasos los casos con LSC, creemos que existe una adecuada representación de las diferentes patologías colorrectales con significación clínica como CCRj, adenomas, lesiones serradas, EII y otras colitis. Además, por tratarse de pacientes derivados para colonoscopia mayoritariamente desde atención primaria y durante un periodo largo de dos años, es probable también una adecuada representación de los diferentes estadios de las enfermedades colorrectales, ambas condiciones necesarias para poder evaluar la capacidad de discriminación diagnóstica del test de SOHi; 3) el VPP del test de SOHi con puntos de corte de 2 y 10 $\mu\text{g Hb/g heces}$, para identificar CCRj, es bajo (6 y 10%, respectivamente), en línea a lo reportado en estudios previos (18,19,28). Asimismo, el VPP del modelo es también bajo (3,2%), por lo que somos conscientes de que se precisa refinar este modelo para mejorar dicho parámetro. Sin embargo, es de reseñar el franco aumento de la S y del VPN del modelo frente a la utilización única del test SOHi para la detección de patologías colorrectales relevantes en pacientes menores de 50 años que precisan un diagnóstico y tratamiento precoz; 4) Por último, no hemos alcanzado todavía el tamaño muestral calculado a fecha de la presentación de estos resultados, lo que puede afectar a la precisión diagnóstica del test SOHi para CCRj y LSC, y a la potencia para identificar factores predictores significativos de LSC y desarrollo del modelo. No obstante, el estudio principal prosigue todavía con su reclutamiento.

En conclusión, dado que son escasos los estudios que evalúan la precisión diagnóstica del test de SOHi en pacientes sintomáticos menores de 50 años, especialmente con puntos de corte $\leq 10 \mu\text{gHb/g heces}$ y que no existen estudios previos que desarrollen un modelo

predictivo en este grupo poblacional para identificar CCRj y LSC, este estudio aporta evidencia muy novedosa en este ámbito.

La utilización de este modelo predictor basado en el test de SOHi, de fácil aplicación en la clínica, puede ser una herramienta con buena precisión diagnóstica para la selección de pacientes sintomáticos que requieren una colonoscopia de confirmación, evitando a su vez prioritizaciones innecesarias en los pacientes de bajo riesgo.

Por último, se precisa investigar nuevos biomarcadores no invasivos que permitan mejorar los modelos de predicción de riesgo de CCRj y LSC para seleccionar los pacientes que más se pueden beneficiar de la colonoscopia, reduciendo los falsos negativos y falsos positivos. Este es uno de los objetivos del proyecto principal EOCRC2019 en el que se anida nuestro estudio.

10. CONCLUSIONES

- La SOHi con el punto de corte de 2 $\mu\text{gHb/g}$ heces presenta una excelente sensibilidad para la detección de CCRj pero subóptima para la identificación de LSC.
- La SOHi con el punto de corte de 10 $\mu\text{gHb/g}$ heces presenta una sensibilidad inferior al 85% para la detección de CCRj y también es subóptima para la identificación de LSC.
- El modelo desarrollado con el test de SOHi, la edad y el sexo permite incrementar la sensibilidad de detección de LSC.
- El número de colonoscopias potencialmente evitables con el uso del modelo es menor que con el uso exclusivo de SOHi. Sin embargo, el número de LSC perdidas es inferior con la utilización del modelo.
- Se sugiere que el modelo desarrollado en pacientes menores de 50 años con síntomas gastrointestinales puede servir como herramienta de triaje para la derivación a colonoscopia.
- La prevalencia de LSC en menores de 50 años a los que se les indica una colonoscopia diagnóstica por sintomatología es del 22% en nuestra población.

11. ¿QUÉ HE APRENDIDO CON EL TRABAJO DE FIN DE GRADO?

Con el desarrollo del TFG he adquirido competencias en generación y formulación de hipótesis, búsqueda y lectura crítica de la literatura biomédica y metodología de la investigación, gracias al asesoramiento de los tutores de este estudio y al trabajo personal desarrollado. En concreto, he aprendido a integrarme en un equipo investigador, plantear la hipótesis de estudio, fundamentar la pregunta de investigación (su importancia, los aspectos ya investigados y lo que aún se desconocen), diseñar el proyecto de investigación respetando los principios éticos, desarrollar el trabajo de campo, registrar y procesar las variables del estudio, analizar la validez y el rendimiento de una prueba diagnóstica, interpretar y discutir los resultados, evaluar las limitaciones metodológicas y de aplicabilidad y las posibilidades y metodologías para la comunicación de los resultados y conclusiones de la investigación, así como su defensa oral ante un tribunal.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) SEOM. Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: <http://www.seom.org>. [Consultado 20 septiembre 2022].

(2) Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el SNS. Sanidad, 2021. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EstrategiaencancerdeISistemaNacionaldeSalud.Actualizacion2021.pdf>. [Consultado 15 junio 2022].

(3) Europe's Parliament and the Council. Beating Cancer Plan. Communication from the Commission to the European. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eucancer-planen0.pdf>. [Consultado 15 junio 2022].

(4) Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Biasi PR. Screening for colorectal cancer: An evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 May. Report No.: 20-05271-EF-1.

(5) Baley CE, Hu C-Y, You N, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the aged-related incidences of colon and rectal cancer in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2015;150 (1):17-22.

- (6) Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019;68:1820-1826.
- (7) Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):511-518.
- (8) Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol* 2019;5(1):37-44.
- (9) Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1547-1558.
- (10) US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325(19):1965-1977.
- (11) Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2022;95(1):1-15.
- (12) D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton SC, Abulafi M; NICE FIT Steering Committee. Faecal immunochemical testing in symptomatic patients to prioritize investigation: diagnostic accuracy from NICE FIT Study. *Br J Surg* 2021;108:804-810.
- (13) Pin Vieito N, Zarraquiños S, Cubiella J. High-risk symptoms and quantitative faecal immunochemical test accuracy: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25(19): 2383-2401.
- (14) Pin Vieito N, García Nimo L, Bujanda L, Román Alonso B, Gutiérrez-Stampa MA, Aguilar-Gama V et al. Optimal diagnostic accuracy of quantitative faecal immunochemical test positivity thresholds for colorectal cancer detection in primary health care: A community-based cohort study. *United European Gastroenterol J* 2021;9:256-267.
- (15) Westwood M, Corro Ramos I, Lang S, Luyendijk M, Zaim R, Stirk L, et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017 May;21(33):1-234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095603/>. [Consultado 27 septiembre 2022].

- (16) Tsapournas G, Hellstrom P, Cao Y, Olsson LI. Diagnostic accuracy of a quantitative faecal immunochemical test vs. symptoms suspected for colorectal cancer in patients referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:184-192.
- (17) Stonestreet J, Chandrapalan S, Woolley D, Uthman O, Arasaradnam RP. Systematic review and meta-analysis: diagnostic accuracy of faecal immuno- chemical testing for haemoglobin (FIT) in detecting colorectal cancer for both symptomatic and screening population. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82:291-299.
- (18) D'Souza N, Monahan K, Benton SC, Wilde L, Abulafi M; the NICE FIT Steering Group. Finding the needle in the haystack: the diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in younger symptomatic patients. *Colorectal Disease* 2021;23:2539-2549.
- (19) Rodríguez-Alonso L, Rodríguez Moranta F, Ruiz-Cerulla A, Lobatón T, Arajol C, Binefa G et al. An urgent referral strategy for symptomatic patients with suspected colorectal cancer based on a quantitative immunochemical faecal occult blood test. *Digestive and Liver Disease* 2015;47:797-804.
- (20) NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. *Diagnostics guidance [DG30]*. Published: 26 July 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30>. [Consultado 29 septiembre 2022].
- (21) López de Argumedo M., Reviriego E., Portillo I. Prueba inmunológica de sangre oculta en heces en pacientes con sintomatología compatible con cáncer colorrectal: recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y su utilización en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- (22) Cubiella J, Vega P, Salve M, Díaz-Ondina M, Alves MT, Quintero E et al.; COLONPREDICT study investigators. Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *BMC Med.* 2016;14(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0668-5>.
- (23) Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):585-596.

- (24) Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*, 2009;69:620-625.
- (25) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
- (26) Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monaghan PO. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:319-329.
- (27) Heer E, Ruan Y, Pader J, Mah B, Ricci C, Nguyen T et al. Performance of the fecal immunochemical test for colorectal cancer and advanced neoplasia in individuals under age 50. *Prev Med Rep* 2023;32:102124. doi:10.1016/j.pmedr.2023.102124.
- (28) Saw KS, Liu C, Xu W, Varghese C, Parry S, Bissett I. Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *Br J Surg* 2022;109(2):182-190.

13. ANEXOS

13.1. Aprobación por el CEIm del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias



Dr. Fernando A. Hidalgo Figuerola
Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
(Provincia de Santa Cruz de Tenerife)

CERTIFICA

Que Dña. Andrea Fuentes Bellas, Estudiante de Medicina de la Universidad de la Laguna (ULL), con DNI 48022339H, participa como Investigadora Colaboradora en el siguiente estudio:

Título: Identificación de factores predictores clínicos y moleculares no invasivos para el diagnóstico de cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años.
Código de protocolo: **CHUC_2019_46 (EOCRC2019)**
Investigadora principal: **Dra. CARMEN GORETTI HERNANDEZ MESA**
Aprobado por el CEIm del Hospital Universitario de Canarias el 11 de abril de 2019.

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide el presente.

Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

13.2. Consentimiento informado

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título: Identificación de factores predictores clínicos y moleculares no invasivos para el diagnóstico de cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años.

Yo,
(nombre y apellidos del paciente)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:
(nombre del investigador en mayúsculas)

.....

Comprendo que:

- Mi participación es voluntaria.
- Que no supone ningún beneficio directo.
- Que la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en mis cuidados médicos.

Doy mi autorización para participar en este estudio

Nombre y firma del paciente

Fecha

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

Nombre y firma del médico
(que facilitó la información)

Fecha

versión 2. 2.10.2020

