

Evaluando la costo-efectividad de pruebas de tamizaje en cáncer colorrectal. Un caso de estudio para Argentina¹

Natalia Espinola³, Daniel Maceira² (coord.) y Alfredo Palacios⁴

Abril 2015

¹ Este trabajo ha sido realizado por solicitud del Programa Nacional de Cáncer Colorrectal del Instituto Nacional del Cáncer (INC), Ministerio de Salud, Argentina, con el aporte financiero del Banco Interamericano de Desarrollo. Se agradece el apoyo de Ubaldo Gualdrini, Luciana Iummato y Karina Collia del INC, la colaboración institucional y la participación de los miembros de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), la Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP), la Sociedad Argentina de Patología (SAP) y Endoscopistas de Buenos Aires (ENDIBA), como también de todos aquellos informantes clave que brindaron sus aportes. Las opiniones vertidas son de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente corresponden a aquellas de las instituciones patrocinantes. Correspondencia a danielmaceira@cedes.org

² Investigador CONICET/CEDES (Centro de Estudios de Estado y Sociedad), Profesor Titular Universidad de Buenos Aires (UBA).

³ Investigadora Asistente CEDES y Docente Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

⁴ Investigador Asistente CEDES, y Docente UBA.

Índice

1.- Introducción	3
2.- Situación del Cáncer Colorrectal en Argentina	3
3.- Enseñanzas de la literatura	12
3.1.- Estudios clásicos de costo-efectividad en el tamizaje de CCR	12
3.2.- Evidencia sobre costo-efectividad comparada de tecnologías disponibles	13
3.3.- El test inmunoquímico	15
3.4.- Estrategias de adopción del test inmunoquímico en población general	17
4.- Metodología	18
4.1.- Modelo conceptual del circuito de atención del CCR	19
4.2. Implementación computacional del modelo	23
4.3. Datos del Modelo	26
5. Resultados	29
6. Análisis de sensibilidad	31
7. Conclusiones.....	33
8. Referencias bibliográficas	34
Anexo	38
Anexo 1. Características del Programa de CCR.....	38
Anexo 2. Descripción de los estudios de evaluación económica (Modelo de Markov) seleccionados sobre tamizaje del cáncer colorrectal	40

1.- Introducción

En Argentina, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia entre todos los cánceres para ambos sexos, mostrando una tendencia ascendente. Según estimaciones de Abriata (2014), la tasa bruta de mortalidad de CCR cada 100,000 habitantes en Argentina fue 18.3 para hombres y 15 para mujeres en el año 2012. Constituye así un problema de salud relevante, aunque aún no es percibido con gran preocupación por la población.

Afortunadamente, este tipo de cáncer es uno de los que cuenta con mayor capacidad de prevención: su lesión precursora (adenoma) es de lento crecimiento, y puede ser detectada tempranamente mediante las diversas pruebas de tamizaje disponibles. De acuerdo a la evidencia internacional, el *screening* de CCR es costo-efectivo y su uso en programas poblacionales organizados genera una relevante disminución en la incidencia y mortalidad (Gualdrini e Iummato, 2011; Sharp et al, 2012; Telford et al, 2010; Lansdorp-Vogelaar et al, 2010).

Sin embargo, aún no existe un consenso acerca de cuál es la estrategia que representa la mejor relación de costo-efectividad. Las pruebas de sangre oculta en materia fecal y la colonoscopia representan un amplio espectro de potenciales estrategias de *screening*. El primer método se caracteriza por su sencillez y bajo costo, el segundo por su eficacia y amplitud.

A su vez, la adopción de nuevas tecnologías y el financiamiento de las mismas por parte de los distintos sub-sistemas sanitarios, ha generado la necesidad de contar con herramientas que brinden información para realizar una asignación racional de recursos. Ello implica contemplar tanto la incidencia de la enfermedad, el efecto de las diferentes alternativas sobre la salud de individuos y poblaciones y, el costo derivado de la implementación de nuevas técnicas.

La presente evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que permiten examinar estas consecuencias, al investigar la costo-efectividad de las pruebas de tamizaje de CCR en Argentina.

2.- Situación del Cáncer Colorrectal en Argentina

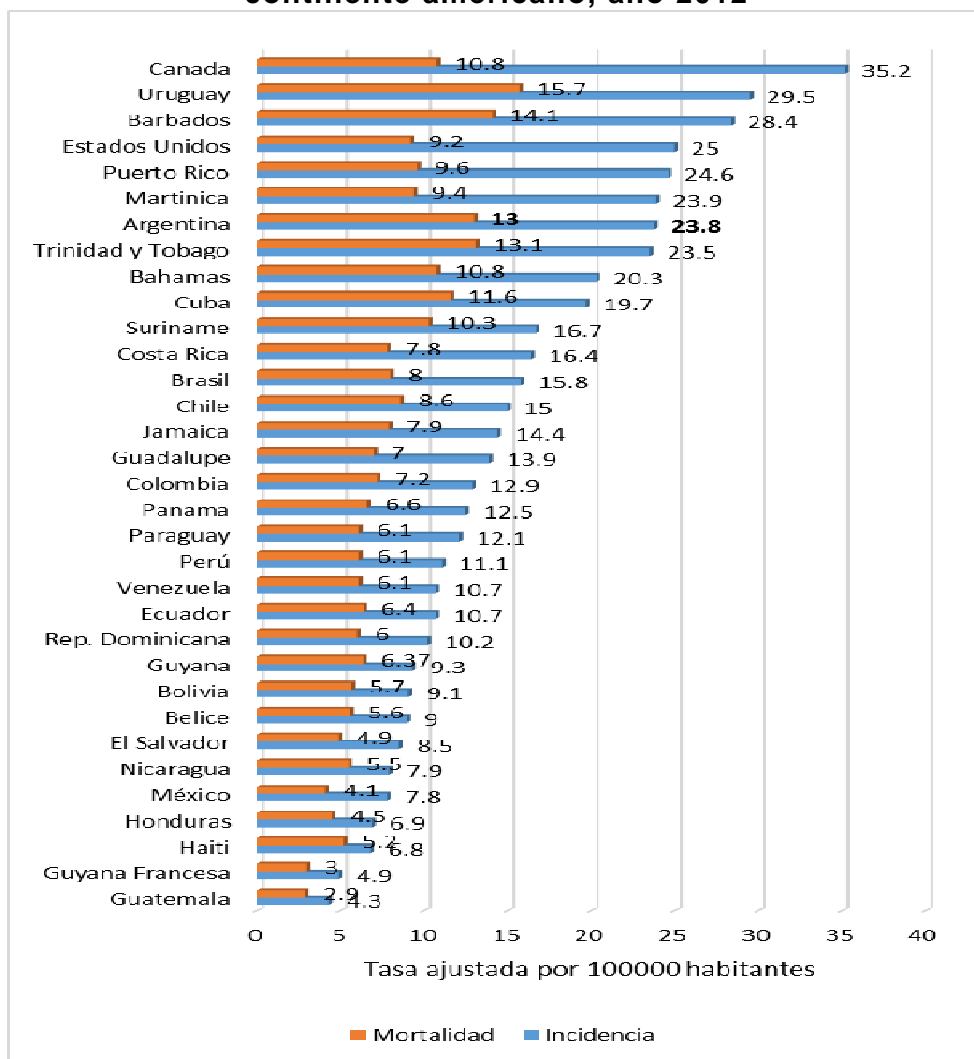
El cáncer colorrectal es una enfermedad de gran magnitud epidemiológica por su significativa morbimortalidad relativa, y por la trascendencia que la misma ocasiona sobre aspectos socioeconómicos y demográficos. Sus tasas de incidencia muestran una tendencia ascendente en los últimos años, convirtiéndose en la cuarta causa de incidencia para ambos sexos, detrás del cáncer de mama, de próstata y de pulmón, y la quinta causa de muerte a nivel mundial, luego del cáncer de pulmón, mama, hígado y estómago (IARC-Globocan, 2012).

En Argentina, en el año 2012 se detectaron 13,558 casos nuevos de CCR, de los cuales 7,237 fueron hombres y 6,321 mujeres, lo que representa una tasa de incidencia ajustada por edad de 29.8 y 19.1 cada 100,000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente. Ello lo convierte en el tercer cáncer con mayor incidencia tanto en hombres (luego del cáncer de próstata y de pulmón) como en mujeres (detrás del cáncer de mama y cérvico uterino) (IARC-Globocan, 2012).

Comparando con los países del continente americano, la situación no resulta trivial, al encontrarse entre los primeros diez países con mayor incidencia para ambos sexos, -y luego de Canadá y Estados Unidos en naciones con poblaciones mayores a 4 millones de habitantes-, ocupando el cuarto lugar en relación a la tasa ajustada de mortalidad (13 por 100,000 habitantes), luego de Uruguay, Barbados y, Trinidad y Tobago (Figura 1).

Al interior del país, con importantes limitaciones en la información existente, el panorama es más heterogéneo, evidenciándose tasas de incidencia y de mortalidad por CCR que varían considerablemente por sexo y por jurisdicción.

Figura 1
Tasas ajustada de incidencia y mortalidad por 100,000 habitantes para el continente americano, año 2012



Fuente: IARC-Globocan 2012

Si bien en el país no hay un registro nacional de tumores, existen datos de incidencia suministrados por los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) provinciales en algunas jurisdicciones que permiten una aproximación acerca de la distribución geográfica de la incidencia del CCR.

Los datos recogidos se presentan en la Tabla 1. Las tasas más elevadas se registran en La Pampa, Entre Ríos y Bahía Blanca. Por su parte, Córdoba Capital, Río Negro y Tierra del Fuego registran tasas ajustadas de incidencia de CCR cercanas a las cifras estimadas por la IARC a nivel país. Por género, se evidencia una mayor incidencia de este tipo de cáncer en los hombres que en las mujeres, siendo del 29.8 y 19.1 a nivel país, respectivamente, situación que se observa también entre jurisdicciones.

Tabla 1
Tasa ajustada de incidencia por género
según Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP)

RCBP	Periodo	Sitio	Tasa ajustada de incidencia	
			Hombres	Mujeres
Córdoba Capital	2004-2007	Colorrectal	28.0	16.3
Mendoza	2003-2007	Colon	17.4	13.5
Mendoza	2003-2007	Recto	7.0	4.1
Santa Fe	2003-2006	Colon	15.2	10.1
Santa Fe	2003-2006	Recto	4.2	2.5
Bahía Blanca	2003-2007	Colorrectal	33.9	18.9
Entre Ríos	2001-2007	Colorrectal	30.0	20.9
La Pampa	2003-2007	Colorrectal	43.5	31.1
Río Negro	2001-2005	Colorrectal	23.5	-
Tierra del Fuego	2003-2007	Colorrectal	26.0	14.6
Argentina GLOBOCAN	2012	Colorrectal	29.8	19.1

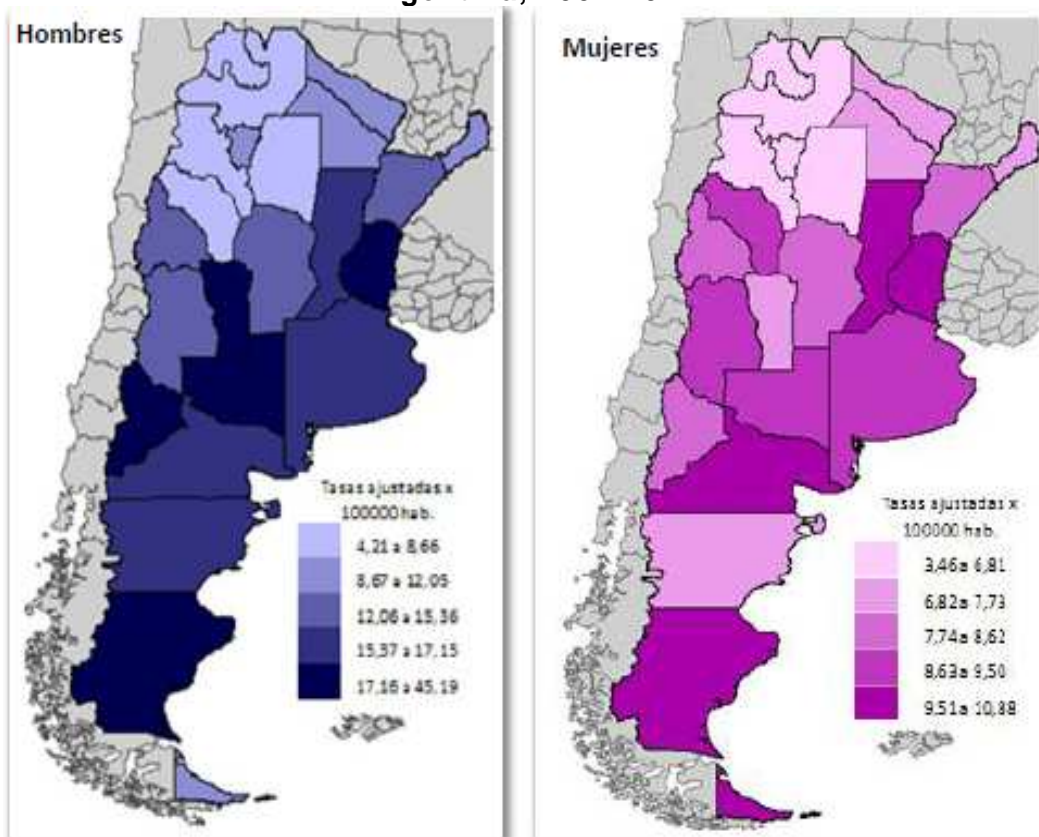
Fuente: Gualdrini y Iummatto, 2011

En el año 2012, el CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer en el país, con 6,958 defunciones que constituyen el 11.7% del total de muertes por tumores malignos, luego del cáncer de pulmón con 9,230 defunciones (15.5%) y antes del cáncer de mama con 5,590 defunciones (9.4%) (DEIS, 2014). Al igual que lo observado en incidencia, la tasa bruta de mortalidad por 100,000 habitantes es mayor en hombres que en mujeres, siendo del 18.3 y 15, respectivamente, y varía significativamente entre jurisdicciones.

La Figura 2 presenta las tasas ajustadas por edad según población mundial de mortalidad específica por CCR en hombres y mujeres por cada 100,000 habitantes, según jurisdicciones agrupadas por quintiles del indicador para el periodo 2007-2011 (Instituto Nacional del Cáncer, 2014).

Se observa que las provincias de la región NOA, registraron las tasas ajustadas de mortalidad más bajas del país, tanto en hombres como en mujeres – ubicándose, en su mayoría, en el primer quintil de mortalidad del periodo. Específicamente, Jujuy y Catamarca ambos con 4.5 para mujeres y, 4.9 y 5.6 para hombres, respectivamente. En el otro extremo, en la región Sur, Tierra del Fuego y Santa Cruz, son las provincias con mayor mortalidad para ambos sexos (TAE: 18.2 y 16.2, respectivamente).

Figura 2
Tasas Ajustadas por Edad cada 100,000 habitantes
según población mundial de mortalidad específica por CCR,
(Jurisdicciones agrupadas por quintiles del indicador).
Argentina, 2007-2011



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer, 2014

La tasa de incidencia y mortalidad del CCR ha aumentado en las últimas décadas. Más allá de ello, las tendencias actuales indican que la carga de la enfermedad puede ser aún mayor si se acentúan los hábitos existentes en estilos de vida, particularmente, el aumento de la obesidad, el alto consumo de carnes rojas, en paralelo el menor consumo de frutas y verduras, y la falta de actividad física (Huxley et al., 2009).

Globocan 2008 estima que para el año 2030 en la Argentina habrá 16,600 nuevos casos de CCR, lo que representa un incremento del 46%, con 8,941 casos nuevos en hombres (54% del total) y 7,722 en mujeres. Ello conlleva a un incremento del 60% en muertes por esta causa en tan sólo 20 años -5,718 de hombres y 4,931 de mujeres- (Ferlay et al., 2010), constituyendo un incentivo para el diseño, costeo e implementación de una política sectorial específica al respecto.

La historia natural del CCR lo transforma en un tumor prevenible, en la medida que su lesión precursora -el pólipo adenomatoso-, es de lento crecimiento. Sólo un 5% de estas lesiones progresarán a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de 10 años (Sack et al, 2000; Bujanda et al, 2010), haciendo posible interferir y modificar su evolución natural. Las posibilidades de intervención se sitúan antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, interrumpiendo su progresión (prevención primaria), o detectando el CCR en su

estadio preclínico (prevención secundaria), generando un significativo impacto en la reducción de la morbimortalidad del CCR.

Alrededor del 75% de los pacientes con CCR son esporádicos, se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y, por lo tanto, factores dietéticos y ambientales han sido implicados en la etiología. Sólo uno de cada cuatro cánceres colorrectales se desarrolla en personas con riesgo incrementado debido a antecedentes personales de adenomas, cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o cáncer (Gualdrini e Iummato, 2011). Esta variabilidad de presentación del CCR hace necesaria la correcta estratificación de la población en niveles de riesgo, para poder proponer la estrategia preventiva más adecuada. En este sentido, el instrumento más importante de intervención consiste en la realización de una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de factores de riesgo individuales y en familiares de primer, segundo y tercer grado (Fernández Marcos et al, 2011).

Los factores de mayor riesgo de CCR se relacionan con la edad, la herencia, la dieta y los estilos de vida, estas últimas modificables a través de estrategias de prevención primaria. La transición del pólipo adenomatoso a CCR está íntimamente relacionada con la edad en ambos sexos. Al igual que muchos otros tipos de cáncer, el CCR se produce en más del 90% de los casos en personas mayores de 50 años, razón por la cual el envejecimiento que se observa en la población representa un factor primordial a tener en cuenta para analizar las estrategias de control de la enfermedad en los próximos años (Curado et al, 2007). El riesgo anual de transición se sitúa en 2.6% en individuos de 55 a 59 años y en 5.6% en los mayores de 80 años. El riesgo acumulado de progresión en 10 años es del 25% a la edad de 55 años y asciende al 43% a los 80 años (Fernández Marcos et al, 2011).

Diversos estudios epidemiológicos determinan que, entre los factores de riesgo modificables, el efecto de determinadas características de la dieta es actualmente la hipótesis de causalidad más consistente. En concreto, el consumo de carne roja (Riesgo Relativo (RR)=1.28; Intervalo de Confianza (IC) del 95%:1.15-1.42), carne procesada (RR=1.20; IC95%: 1.11-1.31) y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego pueden incrementar el riesgo de CCR (Larsson et al, 2006). En cambio, la leche y otros productos lácteos (RR=0.86; IC95%:0.78-0.94), el pescado y las frutas y vegetales (0.60; IC95%: 0.44-0.81) (Michels et al, 2006), podrían tener un efecto protector.

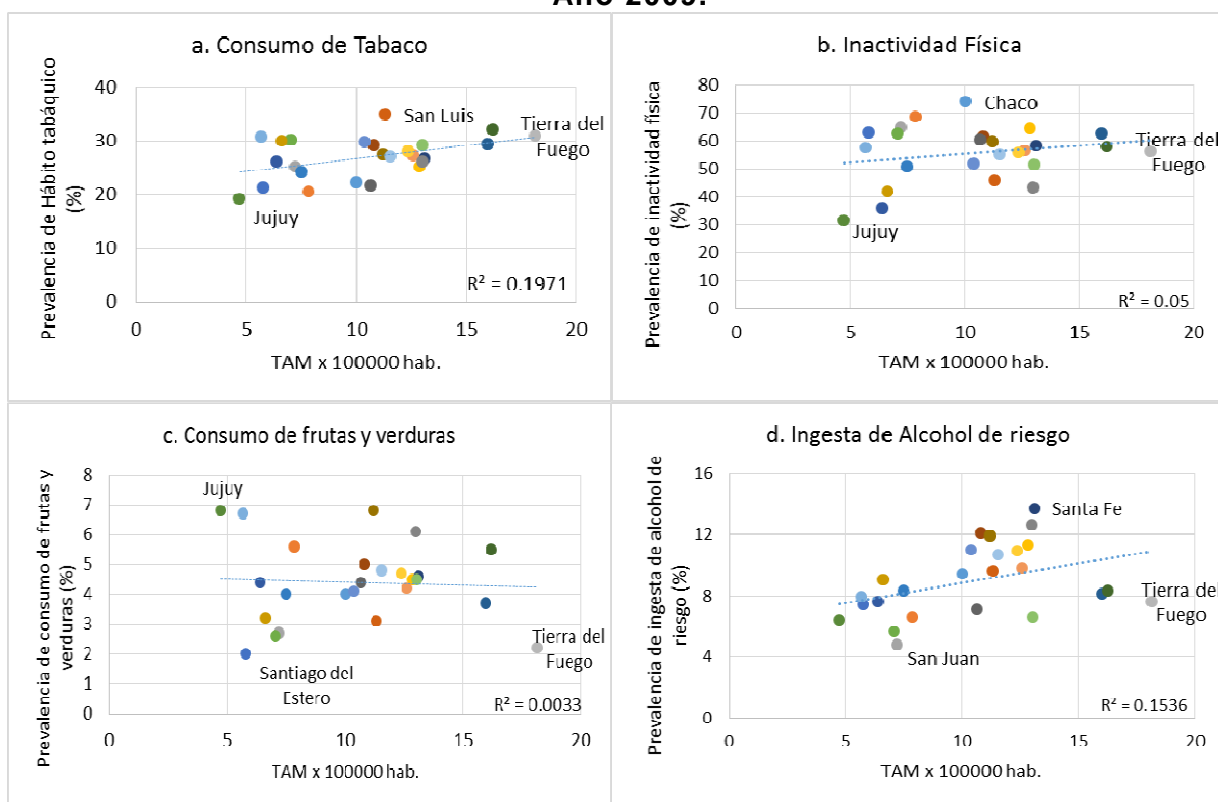
Otros factores de riesgo modificables identificados son la obesidad, el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol y la inactividad física. Los estudios epidemiológicos muestran que la reducción del peso y la realización de ejercicio físico regular tienen un efecto beneficioso en la prevención de esta neoplasia (RR=0.78; IC95%:0.68-0.91 en hombres y RR=0.71; IC95%: 0.57-0.88 en mujeres) (Samad et al, 2005). El consumo de alcohol muestra una clara relación dosis dependiente en el incremento de riesgo de CCR, aunque a partir de un consumo de 45 gr. diarios, el riesgo se multiplica por 1.4 en relación con los no bebedores (RR=1.41; IC95%:1.16-1.72) (Cho et al, 2004). Los resultados de un meta-análisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales dan cuenta de una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR=2.14; IC95%: 1.86-2.46), los ex fumadores (RR=1.47; IC95%: 1.29-1.67) y los fumadores ocasionales (RR=1.82; IC95%: 1.55- 2.01) (Botteri et al, 2008).

En Argentina, se observa un alto porcentaje de la población con algunos de los factores de riesgo identificados. Más de la mitad de la población posee sobrepeso (53%) y presenta

inactividad física (55%) (ENFR, 2009). Además, sólo el 5% de la población de Argentina consume al menos 5 porciones de frutas y verduras por día. En cuanto al consumo de tabaco e ingesta de alcohol, los porcentajes son del 27% y 10.7%, respectivamente. La prevalencia de los factores de riesgo varía entre provincias, existiendo una relación positiva entre la tasa de mortalidad por CCR y el consumo de tabaco, ingesta de alcohol e inactividad física, y una relación negativa entre la tasa de mortalidad por CCR y el consumo de frutas y verduras. Las Figuras 3a a 3d muestran la relación entre la tasas de mortalidad ajustada por edad por CCR cada 100,000 habitantes y la prevalencia de factores de riesgo seleccionados según jurisdicción para el año 2009.

Jujuy presenta los mejores resultados en relación a prevalencia de factores de riesgo que se reflejan en sus menores tasas de mortalidad. Por su parte, Tierra del Fuego muestra altas prevalencias en factores de riesgo superiores al promedio nacional, registrando casi 3 veces más riesgo de morir por CCR que Jujuy.

Figura 3
Tasa de mortalidad ajustada por edad por CCR cada 100,000 hab. y
prevalencia de factores de riesgo a nivel jurisdiccional.
Año 2009.



Fuente: Abriata 2011 y ENFR 2009

La pesquisa o prevención secundaria del CCR debe realizarse tanto en las personas con riesgo aumentado como en la población general (riesgo promedio). Cuando el diagnóstico se efectúa

en etapas tempranas (Estadios I y II)¹, situación que ocurre sólo en el 37% de los casos, la sobrevida global puede superar el 90% (American Joint Committee on Cancer, 2009).

El objetivo de la pesquisa de CCR es reducir la carga de esta enfermedad mediante el diagnóstico en su etapa temprana y reducir la mortalidad. Por otro lado, la detección y resección de los adenomas permite disminuir la incidencia de CCR. En los Estados Unidos, tanto la incidencia como la mortalidad por CCR han disminuido en las últimas décadas. Un modelo de microsimulación, MISCAN-Colon (Microsimulation Screening Analysis-Colon), utilizado para evaluar el impacto relativo de la pesquisa, la modificación de los factores de riesgo y el tratamiento en la disminución de la mortalidad por CCR, sugiere que la pesquisa puede ser responsable del 53% de la reducción observada en la mortalidad (Edwards et al, 2010).

El CCR presenta ciertas características que justifican su pesquisa en la población general, como:

- Progresión lenta de la secuencia adenoma-carcinoma, estimada en más de diez años (Winawer et al, 1997).
- Existen test disponibles para la pesquisa del CCR con buena sensibilidad para detectar los pólipos precancerosos o el cáncer en etapa temprana.
- La lesión precursora (pólipo adenomatoso) puede ser detectada y tratada efectivamente mediante la colonoscopia en más del 90% de los casos, disminuyendo la incidencia de CCR al evitar su progresión.
- El tratamiento del CCR en etapa temprana (presintomática) permite su curación en más del 90% de los casos, cifra significativamente mayor a la curación obtenida con el tratamiento de la enfermedad sintomática (50%-60%).
- Todas las estrategias de pesquisa del CCR han demostrado ser costo-efectivas.

Las estrategias de pesquisa del CCR existentes son las siguientes:

- Pruebas de sangre oculta en heces basadas en guayaco (SOMFg),
- Pruebas de sangre oculta en heces basadas en test inmunoquímicos (SOMFi),
- Colonoscopia,
- Sigmoidoscopia flexible (SIGF),
- Colon por enema con doble contraste (CEDC),
- Colonografía por tomografía computarizada o "colonoscopia virtual" (CTC),

¹ Para la estadificación del CCR se utiliza la siguiente anotación (Sociedad Argentina de Patología e Instituto Nacional del Cáncer):

Estadio 0: Se denomina cáncer in situ. Las células cancerosas se encuentran solo en la mucosa, o revestimiento interno, del colon o el recto.

Estadio I: tumor que ha crecido y atravesado la mucosa invadiendo la capa muscular del colon o el recto. No se ha diseminado a los tejidos cercanos o ganglios linfáticos (T1 o T2, N0, M0).

Estadio II: tumor que invade por la subserosa o el tejido pericólico o perirrectal no peritonealizado (T3), o directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral (T4), sin diseminación a ganglios linfáticos cercanos ni a ninguna otra parte (N0, M0).

Estadio III: tumor que ha crecido hacia las capas más externas del colón o del recto (T3) o hacia la muscularis propia (T2) o a través de la mucosa hasta la submucosa (T1), presenta propagación a ganglios linfáticos cercanos (N1 o N2), no hay propagación a partes distantes (M0).

Estadio IV: se produce cuando el CCR se ha diseminado a una sola parte distante del cuerpo, como el hígado o los pulmones o a más de una parte del cuerpo (M1).

- Pruebas de ADN en heces,
- Cápsula endoscópica.

Todas estas estrategias de abordaje fueron analizadas desde la perspectiva de costo-efectividad en la literatura internacional, cuyo abordaje es presentado en la tercera sección, como antecedente de este estudio.

En todo caso, la elección de cualquier prueba primaria de tamizaje, debe asegurarse la posibilidad de disponer de una colonoscopia diagnóstica y/o terapéutica. Cualquiera de los métodos empleados con resultados positivos (por ej., SOMF positiva) llevan a un estudio endoscópico colónico complementario, por lo cual la falta de recursos endoscópicos hace inviable la ejecución de un programa de pesquisa organizado.

La disponibilidad de colonoscopia es un factor esencial para cualquier programa de pesquisa del CCR y este recurso varía según el país y por regiones dentro de un mismo país, por lo cual deben considerarse las condiciones locales para decidir el método a ser utilizado (Gualdrini y Iummato, 2011).

En esta dirección, en el año 2010 el Instituto Nacional del Cáncer llevó a cabo una encuesta a los hospitales públicos del país, con el objetivo de analizar la situación de los establecimientos de salud para la atención a esta problemática. El relevamiento alcanzó una cobertura de casi el 90% de los establecimientos de propiedad estatal. El relevamiento incluyó 100 hospitales de los 112 seleccionados con las características pertinentes para la aplicación de la encuesta, para la totalidad de las 24 jurisdicciones de la Argentina.

La encuesta detectó, que todas las provincias cuentan con equipamiento para realizar colonoscopias. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a la accesibilidad, el grado de utilización y la concentración o dispersión geográfica en su localización.

En la Tabla 2 se presenta una estimación realizada por Gualdrini e Iummato (2011) sobre el requerimiento de colonoscopias por año para un programa con SOMFi anual y, la capacidad para afrontarlo en base a los equipos instalados según la información recopilada por la encuesta, por jurisdicción. La estimación se realiza en base al modelo de microsimulación MISCAN-Colon que permite calcular el número de procedimientos colonoscópicos requeridos en un programa de pesquisa de CCR (Wilschut et al, 2011 y Zauber et al, 2008). El supuesto de estimación es que deben realizarse 49 colonoscopias anuales por cada 1,000 individuos de 45 a 80 años, utilizando una estrategia de SOMFi anual con un punto de corte de detección de hemoglobina de 50 nanogramos por mililitro (ng/ml).

Tomando en cuenta este modelo, puede observarse que para un programa con SOMFi anual, en 6 jurisdicciones los colonoscopios deberían realizar 5 o más colonoscopias por día, y dentro de este grupo en Chaco, Córdoba y Entre Ríos deben realizar más de 10 colonoscopias diarias para llegar a cubrir los requerimientos de las respectivas poblaciones. Esta situación indicaría, al decir de Gualdrini e Iummato (2011), que el equipamiento sería insuficiente en algunas provincias, aunque este argumento podría minimizarse en la medida que el relevamiento en Buenos Aires, Córdoba y Entre Ríos fue incompleto.

Sobre la ocupación del equipo, la encuesta registra que sólo 6 provincias tienen en funcionamiento sus equipos un promedio de 30 hs semanales o más, 8 lo hacen entre 20 y 25 hs semanales y 7 provincias tienen en promedio los equipos funcionando entre 10 y 15 hs

semanales. De esto se desprende que habría una subutilización de los recursos con una menor realización de colonoscopias de lo que posibilitaría el equipamiento disponible, en el caso en que todo el equipamiento registrado se encontrara en condiciones aceptables de funcionamiento.

En 14 provincias los hospitales que realizan los estudios de referencia se encuentran en la capital de la provincia, y en los casos de Catamarca, Córdoba, Chaco, Entre Ríos, Jujuy, La Rioja, Neuquén, Río Negro, San Luis y Tierra del Fuego, el equipamiento está concentrado en un solo hospital.

Tabla 2
Cantidad de colonoscopios y requerimiento estimado de colonoscopias para población sin cobertura, a partir de un programa de detección temprana con test inmunoquímico anual, por jurisdicción

Jurisdicción	Población sin cobertura (50 - 74 años)	Colonoscopias estimadas por año	Cantidad de colonoscopios observados	Colonoscopias estimadas por año por colonoscopia	Colonoscopias estimadas por día por colonoscopia
CABA	76674	3757	18	208.7	1
BUENOS AIRES	726171	35582.4	23	1547.1	7.7
CATAMARCA	13308	652.1	1	652.1	3.3
CHACO	59660	2923.3	1	2923.3	14.6
CHUBUT	17782	871.3	4	217.8	1.1
CÓRDOBA	138204	6772	1	6772	33.9
CORRIENTES	52210	2558.3	3	852.8	4.3
ENTRE RÍOS	50291	2464.3	1	2464.3	12.3
FORMOSA	29638	1452.3	2	726.1	3.6
JUJUY	30286	1484	3	494.7	2.5
LA PAMPA	12927	633.4	2	316.7	1.6
LA RIOJA	10721	525.3	1	525.3	2.6
MENDOZA	81225	3980	4	995	5
MISIONES	47459	2325.5	2	1162.7	5.8
NEUQUÉN	24033	1177.6	2	588.8	2.9
RÍO NEGRO	28167	1380.2	2	690.1	3.5
SALTA	55295	2709.5	3	903.2	4.5
SAN JUAN	33306	1632	5	326.4	1.6
SAN LUIS	19454	953.2	1	953.2	4.8
SANTA CRUZ	4895	239.9	2	119.9	0.6
SANTA FE	115296	5649.5	7	807.1	4
SANTIAGO DEL ESTERO	44637	2187.2	4	546.8	2.7
TIERRA DEL FUEGO	3216	157.6	1	157.6	0.8
TUCUMÁN	54438	2667.5	3	889.2	4.4
TOTAL	1729293	84735.4	96	882.7	4.4

Fuente: Gualdrini e Iumato (2011)

Teniendo en cuenta el perfil epidemiológico del CCR en el país y el dispar estado del parque de colonoscopios, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) ha iniciado la implementación del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del CCR, considerando el posible impacto de las estrategias de tamizaje. Esta propuesta está basada en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para la planificación y ejecución de programas de control del cáncer y en las guías de garantía de calidad en diagnóstico y tratamiento del CCR de la Unión Europea. Tiene el objetivo de implementar un programa que logre la accesibilidad de toda la población, garantizando la calidad de las intervenciones y los procesos, con un monitoreo y evaluación permanente, con el fin último de disminuir la incidencia de esta enfermedad y su tasa de mortalidad en Argentina.

El Programa propone organizar su acción en dos etapas: una fase inicial destinada al control y seguimiento de grupos de mayor riesgo de CCR, y una segunda etapa de tamizaje en población general.

El principal desafío de la primera etapa consiste en la identificación y la búsqueda activa de los grupos de mayor riesgo (personas con antecedentes familiares o personales de CCR) de manera factible y eficiente.

Para la segunda etapa del programa se establece como estrategia de prevención y diagnóstico oportuno del CCR, la aplicación de SOMFi anual en una población objetivo constituida por las personas de ambos sexos entre 50 y 75 años².

3.- Enseñanzas de la literatura

La revisión de literatura presenta en primera instancia los antecedentes clásicos de costo-efectividad del tamizaje de CCR comparado con la estrategia de no tamizaje. Posteriormente, y de un modo más amplio, se reseñan los estudios que contrastan la costo-efectividad entre diferentes tecnologías de detección disponibles, tanto convencionales como más novedosas, dirigidos a identificar la estrategia más favorable de intervención. A partir de ella, se analizan las diferentes variaciones con las que podría implementarse, con la intención de aumentar su costo-efectividad en la población general. Complementariamente, se incluye una línea de investigación vinculada con la implementación de programas de detección de CCR, la cual indaga sobre estrategias y mecanismos que garantizarían una mayor tasa de adopción de las pruebas de tamizaje en la población general.

3.1.- Estudios clásicos de costo-efectividad en el tamizaje de CCR

Dentro de este grupo se destacan las revisiones sistemáticas de la evidencia disponible para Estados Unidos (Pignone et al, 2002) y Europa (Lansdorp-Vogelaar et al, 2010). Ambos señalan la presencia de un consenso sobre la costo-efectividad de los métodos de detección temprana disponibles, cuando se los compara con la opción de no tamizaje. Este consenso, sin embargo, no persiste al momento de contrastar resultados entre métodos.

Gran parte de los estudios de costo-efectividad sobre pruebas de tamizaje de CCR han sido realizados para la población de Estados Unidos. Pignone et al (2002), efectúa un revisión sistemática de evidencia disponible para el periodo 1993-2001, mostrando que el ratio de costo-efectividad para todas las estrategias definidas en la guía norteamericana de práctica clínica, comparadas con la opción de no realizar el *screening*, resultaron en valores comprendidos entre los 10,000 y 25,000 dólares (USD) por año de vida ganado.

En particular, las estimaciones para el test de guayaco alcanzan entre USD 5,691 y USD 17,805 por año de vida ganado, en tanto que para la sigmoidoscopia los valores fluctúan entre USD 12,477 y USD 39,359. La combinación guayaco y sigmoidoscopia presenta entre USD 13,792 y USD 22,518, y para la colonoscopia de *screening* entre USD 9,038 y USD 22,012.

Cuando estas estrategias fueron comparadas una contra otra no se observó de manera consistente que una sea más efectiva, o que tenga un mejor ratio costo-efectividad incremental:

² Para una descripción de las fases planteadas por el Programa, consultar al Anexo I.

aproximadamente la mitad de los estudios revisados encontraron que la combinación de sigmoidoscopia más test de guayaco fue la más efectiva, mientras que la otra mitad obtuvo que la colonoscopia fue la estrategia óptima. Cuando se fija un umbral de disposición a pagar de USD 20,000 por años de vida ganado, cada una de las estrategias de *screening* consideradas se configuraron como estrategia óptima en al menos un estudio.

Por su parte, Lansdorp-Vogelaar et al (2010), revisan la evidencia disponible a la fecha en materia de la costo-efectividad de diferentes pruebas de tamizaje. Los trabajos seleccionados se refieren principalmente a estudios realizados en países europeos, como Alemania, Dinamarca, Francia, Irlanda, Italia, Noruega, Países Nórdicos y el Reino Unido.

Los estudios indican de manera generalizada que cuando se comparan alternativas de programas de tamizaje frente a la posibilidad de no hacerlo, todas las estrategias implican años de vida adicionales a un costo que es aceptable para tales países. En general, se observa que la costo-efectividad de las pruebas en Europa es más favorable que en los estudios realizado en Estados Unidos, con ratios de costo-efectividad –comparado con la alternativa de no *screening*- menores a USD 10,000 por año de vida ganado. Los menores costos en Europa, sin embargo, podrían explicar esta diferencia, lo que refleja la necesidad de aplicar estudios nacionales. No obstante, los autores concluyen que implementar un programa de tamizaje a nivel nacional constituye una acción sanitaria costo-efectiva.

Telford et al (2010) estima la costo-efectividad incremental de tres estrategias de *screening* para el caso canadiense: SOMFg anual, SOMFi anual y la colonoscopia cada diez años, comparándolas con la ausencia tamizaje. El estudio incluye información sobre calidad de vida, falta de adhesión a la pruebas, usualmente no incluidos en los estudios previos de costo-efectividad.

Mediante un modelo de Markov, se obtiene que las estrategias antes mencionadas reducen la incidencia de cáncer en 44%, 65% y 81% respectivamente, en relación a la situación de no *screening*. Estas estrategias generan ratios de costo-efectividad de USD 9,159, USD 6,110 y USD 6,133 (medido en dólares canadienses de 2007) por año de vida ganado ajustado por calidad, respectivamente, lo que se encuentra en línea con lo reportado por la literatura. De esto se concluye que llevar a cabo un programa de *screening* para la población general resulta costo-efectivo en Canadá, y los autores recomiendan realizarlo con SOMFi anual o con colonoscopia cada diez años, teniendo en especial consideración la tasa de aceptación de estas intervenciones por parte de la población y los recursos sanitarios disponibles.

3.2.- Evidencia sobre costo-efectividad comparada de tecnologías disponibles

Dado el marco previo, un grupo adicional de trabajos se concentran en estimar la costo-efectividad comparada entre los diferentes métodos de tamizaje disponibles. Si bien no se alcanza un consenso sobre qué método es el ideal, existe evidencia que apoya la utilización del SOMFi para el cribado de la población general.

Por caso, Sharp et al (2012) analiza la costo-efectividad de diferentes estrategias de tamizaje en población de riesgo promedio en Irlanda, contrastando el SOMFg bianual, con el SOMFi bianual y la sigmoidoscopia flexible realizada una sola vez. Recurriendo a un modelo de Markov, el artículo muestra la menor tasa de costo-efectividad en la sigmoidoscopia flexible, seguido por el SOMFi, mientras que el SOMFg resulta en una estrategia dominada. Comparado con la sigmoidoscopia, el SOMFi fue asociado con mayores ganancias en términos de años de

vida ganados ajustado por calidad y reducciones en incidencia de cáncer y mortalidad, sugiriendo su utilización en un programa de cribado para la población de riesgo promedio.

En España, Fernández Marcos et al (2011) desarrolla un estudio para determinar la relación de costo-efectividad de cribado de CCR en población general bajo siete diferentes estrategias: SOMFg y SOMFi anual y bianual, sigmoidoscopia flexible cada cinco años, colonoscopia cada diez años y una sola colonoscopia a los cincuenta años. Los autores utilizan un modelo de Markov que considera diez estados de salud: normal, adenoma de bajo riesgo, adenoma de alto riesgo, CCR temprano, CCR avanzado, muerte, vigilancia después del adenoma de bajo riesgo, vigilancia después del adenoma de alto riesgo, seguimiento de CCR temprano, y seguimiento de CCR avanzado. Los resultados obtenidos sugieren que la estrategia de mejor relación costo-efectividad consistió en realizar el SOMFi anual. En particular, el costo incremental de la realización anual del SOMFi comparado con la estrategia de no cribado resultó en 2,154 euros por año de vida ajustado por calidad ganado, aunque el resto de las estrategias de tamizaje son cercanas a este valor.

Otros trabajos han analizado la costo-efectividad de tecnologías recientes de diagnóstico, aunque la evidencia asegura que su implementación es menos costo-efectiva que las tecnologías tradicionales. Un ejemplo de ello es el estudio de Lansdorp-Vogelaar et al (2011), quienes realizan una actualización de su meta-estudio, en el que proponen considerar nuevos métodos de *screening* para CCR, entre los que se encuentran pruebas de ADN, la colonografía tomográfica computarizada, y la cápsula endoscópica. Para ello, los autores examinan 55 estudios, y hallan a la luz de esta nueva evidencia que los diferentes métodos de tamizaje para CCR han sido costo-efectivos versus la no realización del tamizaje, aunque no parece haber un acuerdo acerca de cuál prevalece sobre otro. Adicionalmente, identifican un consenso acerca de que los métodos de detección más recientes no son aún costo-efectivos en comparación con las opciones ya establecidas.

En particular, un estudio prospectivo aleatorizado en población de riesgo promedio en Holanda fue realizado por van Rossum et al (2011), donde se compara la costo-efectividad del SOMFg con SOMFi. Los autores obtienen que el SOMFi domina al basado en guayaco, como también a la ausencia de cribado. En particular, una persona debería ganar 0.003 años de vida y ahorrarle al sistema 27 euros bajo la realización del SOMFi versus SOMFg, y 0.003 años de vida y 72 euros comparado con la opción de no *screening*. El SOMFi también dominó a las restantes estrategias en términos del análisis de sensibilidad, por lo que se recomienda el mismo para *screening* de CCR.

En Canadá, Rabeneck et al (2012) realizan un meta-estudio para comparar el desempeño del SOMFi frente al SOMFg, con la intención de asesorar al gobierno en la posibilidad de reemplazar la estrategia actual de tamizaje basada en este último. Para ello, los autores revisan un conjunto de estudios, entre los que se encuentran revisiones sistemáticas, estudios aleatorizados, y estudios de laboratorios, entre otros. Se concluye que el desempeño del SOMFi es superior al SOMFg en términos de tasas de participación para *screening*, detección de adenomas avanzados y cáncer, recomendando su adopción.

En el Anexo II se presenta un resumen de los trabajos que estudian con los resultados obtenidos.

3.3.- El test inmunoquímico

Dada la literatura que apoya la utilización del SOMFi como método de cribado para la población general, se avanza en el estudio de la costo-efectividad de diferentes implementaciones del mismo. Esto es, dada la versatilidad que involucra el test (número de muestras, niveles de corte, entre otros), resulta pertinente identificar la especificación óptima del mismo según los contextos locales en términos de incidencia y disponibilidad de recursos.

En este sentido, Lejeune et al (2014) analiza la costo-efectividad de los SOMFi para el caso de Francia. En este país, el programa nacional de *screening* se ha basado, desde 2009, en el SOMFg bianual y, en caso positivo, una colonoscopia. Los autores reseñan las limitaciones del SOMFg, y en consecuencia proponen analizar diferentes estrategias basadas en los tres SOMFi disponibles, OC-Sensor, FOB-Gold y Magstream. Para ello se utiliza un modelo de Markov para estimar, sobre un periodo de 20 años en población de riesgo promedio, la eficiencia del SOMFg versus las tres alternativas inmunoquímicas mencionadas anteriormente, utilizando diferentes niveles de corte y número de muestras, lo que en sus diferentes combinaciones da un total de quince estrategias de tamizaje. Como resultado, se obtiene que los SOMFi constituyen estrategias eficientes en comparación con el SOMFg. Cuando las quince estrategias fueron comparadas una contra otra, sólo cinco de ellas continuaron siendo eficientes: Magstream bajo una y dos muestras, FOB-Gold a una y dos muestras con un nivel de corte de 176ng/mL, y OC-Sensor bajo dos muestras con un nivel de corte de 150ng/mL. El análisis de sensibilidad sugiere que, a igualdad de precios de los tests, OC-Sensor a una muestra es la estrategia de tamizaje más eficiente.

Un estudio similar, realizado en el mismo país, fue desarrollado por Sobhani et al (2011), quienes buscan mejorar la sensibilidad del SOMFi mediante la elección de un formato óptimo (de 1 a 3 muestras, y diferentes niveles de corte de hemoglobina), mientras mantienen un nivel aceptable de especificidad y evitan una alteración sustancial del programa, en términos de calidad de vida y costos. Los autores utilizan un modelo de Markov para estimar la costo-efectividad del programa de *screening* de dos años basado en dos tests inmunoquímicos disponibles (OC-Sensor y Magsteram), utilizando diferente número de muestras y niveles de corte para una población de 100,000 individuos asintomáticos, y la comparan con la que surge del programa de tamizaje basado en el test de guayaco. Los resultados obtenidos sugieren que un test inmunoquímico basado en tres muestras a un nivel de corte de 50 ng/mL resulta ser la estrategia óptima en términos de costo-efectividad. A pesar de reconocer la necesidad de más investigación para posicionar al test inmunoquímico como estrategia ineludible de tamizaje, afirman que la misma posee la característica de ser adaptable, a través de la graduación del nivel de corte, a diferentes contextos clínicos y económicos.

A partir de la sensibilidad y especificidad de la prueba inmunoquímica de sangre oculta en materia fecal, Goede et al (2012) realizan un estudio de costo-efectividad entre la toma de una y dos muestras para el análisis en Alemania. Para ello se consideran individuos de diferentes edades, y se utilizan definiciones alternativas de positividad para el test basado en dos muestras (al menos una muestra positiva, etc.). A través de la utilización del modelo Miscan, se estiman costos y beneficios de las dos opciones de tamizaje, y se encuentra que para el rango de edad comprendido entre 55-75 años, la prueba bianual de una muestra representa 76-97 años de vida ganados cada mil individuos, a un costo de 259,000-264,000 euros, mientras que la estrategia de *screening* basada en dos muestras con al menos una muestra positiva provee 7.3-12.4 años de vida ganados adicionales, con un costo extra de 50,000-59,000 euros. Sin embargo, cuando se consideran todos los intervalos para el *screening* y los rangos de edad, la

estrategia de intensificar el tamizaje con una sola muestra produce igual o más años de vida ganados a un menor costo, comparado con el test basado en dos muestras. De acuerdo con ello, y con la intención de mejorar la efectividad de un programa de tamizaje, se sugiere que debe incrementarse el número de rondas de *screening* con una muestra en lugar de aumentar el número de muestras por ronda de tamizaje.

Van Roon et al (2011) examina cuál es el número óptimo de muestras para el test inmunoquímico de sangre oculta. Para ello, realizan un estudio aleatorizado en la población de entre 50 y 74 años en Holanda, y buscan identificar la tasa de adopción y el diagnóstico obtenido cuando se realizan los tests basándose en una y dos muestras. En el grupo al que se le solicitó tomar una muestra, se obtuvo una tasa de asistencia de 61.5%, mientras que en el grupo que utilizó dos muestras la tasa de adhesión fue del 61.3%. En el primer grupo se obtuvo resultado positivo del 8.1%, mientras que en el segundo la tasa fue de 12.8%, para el caso de una muestra positiva, y 5%, para dos muestras positivas. Cuando se analiza el promedio de los resultados obtenidos por el grupo de dos muestras se obtiene que la tasa de detección es del 10.1%. Los autores sugieren que en países con limitaciones en la capacidad para realizar colonoscopías es recomendable realizar el test inmunoquímico basado en dos muestras, y referir al paciente a colonoscopías cuando ambas muestras sean positivas.

Coincidentemente, Wilschut et al (2011) establecen que el SOMFi puede ser adaptado a un sistema con limitaciones en la capacidad de realizar colonoscopías, ya sea mediante el ajuste del rango de edad de la población objetivo, por extender el intervalo para el tamizaje, o por usar un nivel de corte de hemoglobina específico, entre otras. Sin embargo, no es claro cuál de estas alternativas es la más efectiva desde el punto de vista clínico y económico. Con la intención de responder estos interrogantes, los autores utilizan el modelo de simulación Miscan para estimar el número de colonoscopías, costos, y efectos de salud de diferentes estrategias de tamizaje, diferentes valores de corte de hemoglobina, y distintos rangos de edad. Se obtiene que cuando el sistema posee amplia capacidad para realizar colonoscopías, la estrategia óptima está representada por administrar un test inmunoquímico de manera anual, con un corte de hemoglobina a nivel de 50 (ng/ml), a individuos de entre 45-80 años de edad, y ofrecer una colonoscopia de supervisión a todos los individuos con adenomas. Cuando la capacidad del sistema para realizar colonoscopías es limitada, la estrategia óptima está representada por incrementar el corte de hemoglobina a 200 ng/ml, y ajustar el rango de edad de la población objetivo a 50-75 años, y reducir el número de rondas de detección.

Por otra parte, Pignone et al (2011) examinan la costo-efectividad de la implementación de un programa de realización de tests de sangre oculta en la población de entre 50 y 74 años en Australia. Para ello, se realiza una revisión de literatura y un análisis de bases de datos locales. Utilizando información de costos del sistema australiano, los autores estiman que una implementación completa de *screening* bianual para la población objetivo (5 millones de personas) implicará un costo de 150 millones de dólares australianos, y reducirá la muerte por cáncer colorrectal en un 15-25% (300-500 muertes), generando un ahorro de 3,600-6,000 años de vida de manera anual, por lo que la implementación de tal programa es considerada costo-efectiva para el sistema.

En Argentina, Laudanno et al (2012) presentan los hallazgos obtenidos bajo una estrategia de tamizaje de CCR en población de riesgo promedio en la Ciudad y Provincia de Buenos Aires mediante el SOMFi. En el estudio participaron los hospitales Udaondo, Penna, Bocalandro y LALCEC, y la estrategia de tamizaje incluyó una campaña de difusión comunitaria, capacitación a los médicos participantes, entrega de kits para la realización del SOMFi y la programación de

una videocolonoscopia con sedación (con eventual polipectomía y/o biopsias) en caso de SOMFi positivo. Fueron consideradas dos determinaciones del test por paciente, con un nivel de corte de 50ng/ml. En el estudio participaron 760 individuos, de los cuales 684 entregaron sus muestras para análisis (90%). De éstas, se obtuvo que 70 individuos presentaron test inmunoquímico positivo (10.2%), a quienes se le realizó una videocolonoscopia, resultando en 15 casos de adenomas avanzados y 5 de CCR. A partir de esta experiencia, los autores concluyen que un programa masivo de tamizaje de adenomas avanzados/CCR mediante el test inmunoquímico, con videocolonoscopia posterior en pacientes positivos, es factible y oportuno de implementar.

3.4.- Estrategias de adopción del test inmunoquímico en población general

Los estudios de costo-efectividad analizados previamente se basan en supuestos considerables sobre tasas de adopción de diferentes pruebas de tamizaje por parte de la población. Si bien estos niveles de participación pueden ser modificados en base a un análisis de sensibilidad, resulta pertinente contar con estudios específicos que permitan tener una mayor noción sobre la posible implementación de tales programas.

Coronado et al (2011) analizan el impacto de diferentes estrategias de abordaje para la realización del SOMFi en la población hispana en Estados Unidos (población con poca probabilidad de recibir servicios de diagnóstico para CCR). El criterio de selección consistió en individuos cuya edad estuviese comprendida entre los 50 y 79 años, y que estuviesen registrados en el servicio médico en los últimos 5 años. Se seleccionaron 501 individuos, que fueron asignados aleatoriamente a 3 posibles condiciones: 1) Cuidado común (grupo control), 2) Test inmunoquímico y tarjeta de instrucciones enviadas por correo, y 3) Test inmunoquímico y tarjeta de instrucciones enviadas por correo, y recordatorios telefónicos y visitas al hogar. Para analizar la adhesión al estudio se utilizaron registros médicos. Nueve meses después de la intervención se obtuvo que la tasa de *screening* para los pacientes del grupo 2 fue del 26% (comparado con el grupo control), y del 31% para los individuos del grupo 3 (comparado con el grupo control). Las tasas de *screening* entre los grupos que recibieron el test inmunoquímico, con y sin outreach, no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Hewitson et al (2011) también analiza el efecto de diferentes acciones destinadas a incrementar la adopción del test inmunoquímico en la población general del sur de Inglaterra. Entre las estrategias de captación se consideran el envío de una carta del médico clínico a sus pacientes, un folleto explicativo sobre cómo realizar una prueba de sangre oculta en materia fecal, y ambas consideradas en conjunto. Se realizó una prueba en la cual participaron 1,288 pacientes, quienes fueron aleatoriamente asignados a los distintos grupos. Los autores obtienen por resultado que cada uno de estos métodos incrementa la participación en la prueba en aproximadamente un 6%, y cuando ambas estrategias son consideradas de manera conjunta, aumenta la tasa de participación en un 10%. Dado el bajo costo de estos métodos de captación, se considera que las mismas son costo efectivas a la hora de incrementar la tasa de adopción del test.

Por otra parte, Yabroff et al (2010) analizan si las recomendaciones de los médicos, en lo referido a la detección de CCR, se ajustan a las guías de práctica clínica en Estados Unidos, lo que es de gran importancia para identificar el mecanismo de detección óptimo para el paciente. Para ello, los autores utilizan una muestra de 1,266 médicos (representativa a nivel nacional), encuestados por el Instituto Nacional de Cáncer en 2007. Esta encuesta incluyó preguntas sobre las características de los médicos, su práctica profesional, percepciones sobre el

screening, y recomendaciones para la edad de inicio e intervalos para las pruebas de sangre oculta, colonoscopías, etc. en pacientes de riesgo promedio. Las recomendaciones para el *screening* fueron clasificadas en si cumplían de manera completa, parcial o no cumplían con las guías de práctica clínica. Los autores encuentran que pocas recomendaciones fueron consistentes con la guía, incluso a nivel de cada modalidad de *screening*. A través de un modelo logit, obtienen que ser médico joven, poseer especialización, atender a pocos pacientes por semana, contar con un mayor número de modalidades de *screening* recomendadas, usar registros médicos electrónicos, y consultar evidencia clínica publicada fue asociada con recomendaciones consistentes con la guía de práctica clínica. Por ello, se recomienda intervenir en aquellos factores de la práctica de los médicos que sean potencialmente modificables para mejorar la práctica del tamizaje.

Finalmente, Van Roosbroeck et al (2012) a partir de la inexistencia de un programa de *screening* para CCR en Flanders, Bélgica, para implementar una prueba piloto basada en el test inmunoquímico, buscan identificar una estrategia de invitación óptima que lleve a incrementar la tasa de participación por parte de la población general. Se definen dos estrategias (aleatorias) de participación, una basada en la entrega del kit por correo, y otra basada en una invitación por correo para visitar un médico clínico, quien entrega el test. En caso de no respuesta dentro de las seis primeras semanas, un recordatorio era enviado por correo. Los kits utilizados por los participantes fueron emitidos a laboratorio por correo, y los no utilizados fueron devueltos a través del mismo mecanismo (tanto el envío y devolución del test, así como el test en sí mismo, no tenía costo para el participante, pero la visita al médico sí, aunque era bajo). En total, 19,542 personas fueron invitadas a participar de la prueba, de las cuales 8,229 recibieron el test (tasa de participación total de 42.1%). La estrategia de provisión del test vía correo tuvo una tasa de adopción de 52.3%, mientras que bajo la entrega de kit por parte del médico fue de 27.7%. De la muestra que recibió el test vía correo, un 5.4% obtuvo un resultado positivo, mientras que dicha tasa fue de 5.1% para el grupo que recibió el test a través del médico. En estos casos positivos, se recomendó la realización de una colonoscopia. La tasa de adhesión para la misma fue de 72.4% en el primer grupo, mientras que para el grupo de visita al médico fue de 74.3%. Los autores concluyen que los resultados de esta prueba piloto llevan a apoyar la estrategia de distribución del test inmunoquímico a través de correo para el caso de esta ciudad de Bélgica.

4.- Metodología

La adopción de nuevas tecnologías, y su financiamiento público por parte del sistema sanitario, ha generado la necesidad de contar con herramientas para asignar recursos de manera eficiente, considerando los costos que implican la adopción de tales tecnologías y sus efectos sobre la salud de la población. En este sentido, el campo de la evaluación económica proporciona herramientas que permiten avanzar en tal dirección.

Los árboles de decisión y los modelos de Markov identifican y estructuran las diferentes alternativas que se suceden a partir de la comparación de procesos y tecnologías sanitarias. De esta manera, es posible calcular la efectividad de cada una, el uso de recursos y la probabilidad de ocurrencia de cada evento.

Esta metodología se utiliza principalmente en el análisis de enfermedades cuyos riesgos persisten en el tiempo, en las que la secuencia de eventos es importante, y cuando tales eventos pueden ocurrir más de una vez (Sonnenberg y Beck, 1993). Su implementación se realiza mediante la categorización de la enfermedad analizada en diferentes estados a los

cuáles se le asignan probabilidades de transición sobre un periodo de tiempo discreto. Agregando estimaciones de uso de los recursos y resultados de salud a los diferentes estados del modelo, y acumulando tales argumentos sobre un ciclo definido, es posible estimar los costos y la efectividad en el largo plazo asociados a una intervención en particular (Briggs y Sculpher, 1998).

No obstante, esta metodología de análisis observa ciertas limitaciones. La principal es la falta de capacidad para analizar situaciones relativamente complejas, donde la representación gráfica puede crecer de manera indefinida, y dificultar la comparación de costos y beneficios, requiriendo de mecanismos de simplificación.

4.1.- Modelo conceptual del circuito de atención del CCR

A continuación, la Figura 4 presenta un modelo teórico de cómo debería funcionar el circuito de captación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con CCR. El mismo se inicia con el acceso de los pacientes a la consulta médica, ya sea por demanda espontánea (por rutina o síntomas) o demanda programada a través de la captación activa realizada por los agentes sanitarios de salud (ASS) o en los centros de atención primaria (CAPS).

Durante la consulta el/la médico evalúa e identifica la población objetivo (pacientes entre 50 y 75 años de edad, asintomáticas y sin antecedentes familiares y/o personales), y población de riesgo (pacientes entre 50 y 75 años de edad con antecedentes familiares y/o personales y sintomáticos) separándola de la población general.

Para la población objetivo el/la médico solicitará una prueba de *screening*, que puede consistir en un SOMFg o SOMFi, ambos autoadministrados (aunque el primero requiere de mayor labor en el laboratorio para su lectura), o una colonoscopia diagnóstica, procedimiento más complejo realizado bajo programación por un especialista.

Siguiendo a la población general (población objetivo del estudio), una vez realizada la prueba y obtenido el informe de resultado, el mismo será remitido al profesional del CAPS. Aquellos pacientes que realizaron el test de guayaco o inmunoquímico y el resultado fue negativo deberán regresar a control al año, y si el resultado es positivo deberán realizarse una colonoscopia. Si el mismo es negativo para pólipo o cáncer, el paciente deberá realizar la colonoscopia a los 10 años. Es importante considerar que una vez que el test de sangre oculta resulta positivo y la persona se realiza la colonoscopia “permanece” en esta parte del proceso, es decir, no vuelve al SOMF. El test sólo se realiza para el primer diagnóstico (*screening*).

En el caso que la colonoscopia diera positivo para pólipos o cáncer, el tratamiento y seguimiento va a depender del tipo de pólipo o estadio de cáncer asociado.

El manejo inicial de los pólipos colorrectales es la polipectomía (colonoscopia terapéutica), que se realiza junto con la colonoscopia diagnóstica si el especialista está capacitado. El pólipo resecado se lleva al servicio de patología, donde el patólogo analiza las piezas de resección endoscópica colorrectal y obtiene el resultado histológico (diagnóstico final). En base a los resultados histológicos, se clasifica el riesgo del paciente, el tratamiento y el procedimiento de vigilancia colonoscópica a seguir (Cimmino et al., 2014):

- Bajo Riesgo (RB): 1-2 adenomas <10mm, adenomas tubulares, displasia de bajo grado.

- Riesgo Intermedio (RI): 3-10 adenomas, un adenoma >10mm, y adenomas vellosos ó con displasia de alto grado (DAG).
- Riego Alto (RA): adenomas mayores o iguales a 10mm, un adenoma >20mm, y 1 o varios pólipos aserrados mayores a 10mm con displasia.

Luego de reseado el pólipo adenomatoso, si el resultado histológico muestra que no es canceroso (maligno), el paciente debe volver a hacerse una colonoscopia de control: para el caso de RB de 5 a 10 años, en el caso de RI a los 3 años y en el caso de RA cada 1 año.

Dependiendo del hallazgo en esta colonoscopia de control, se determina la vigilancia colonoscópica.

El Programa Nacional de Prevención y Detección de CCR busca instaurar el SOMFi como prueba de *screening* en población objetivo.

En el caso de los pacientes de RI:

- Un examen negativo: 5 años
- Dos exámenes negativos consecutivos: 10 años
- Adenomas de RB o RI: 3 años
- Adenoma de alto riesgo: 1 año

En el caso de los pacientes de RA:

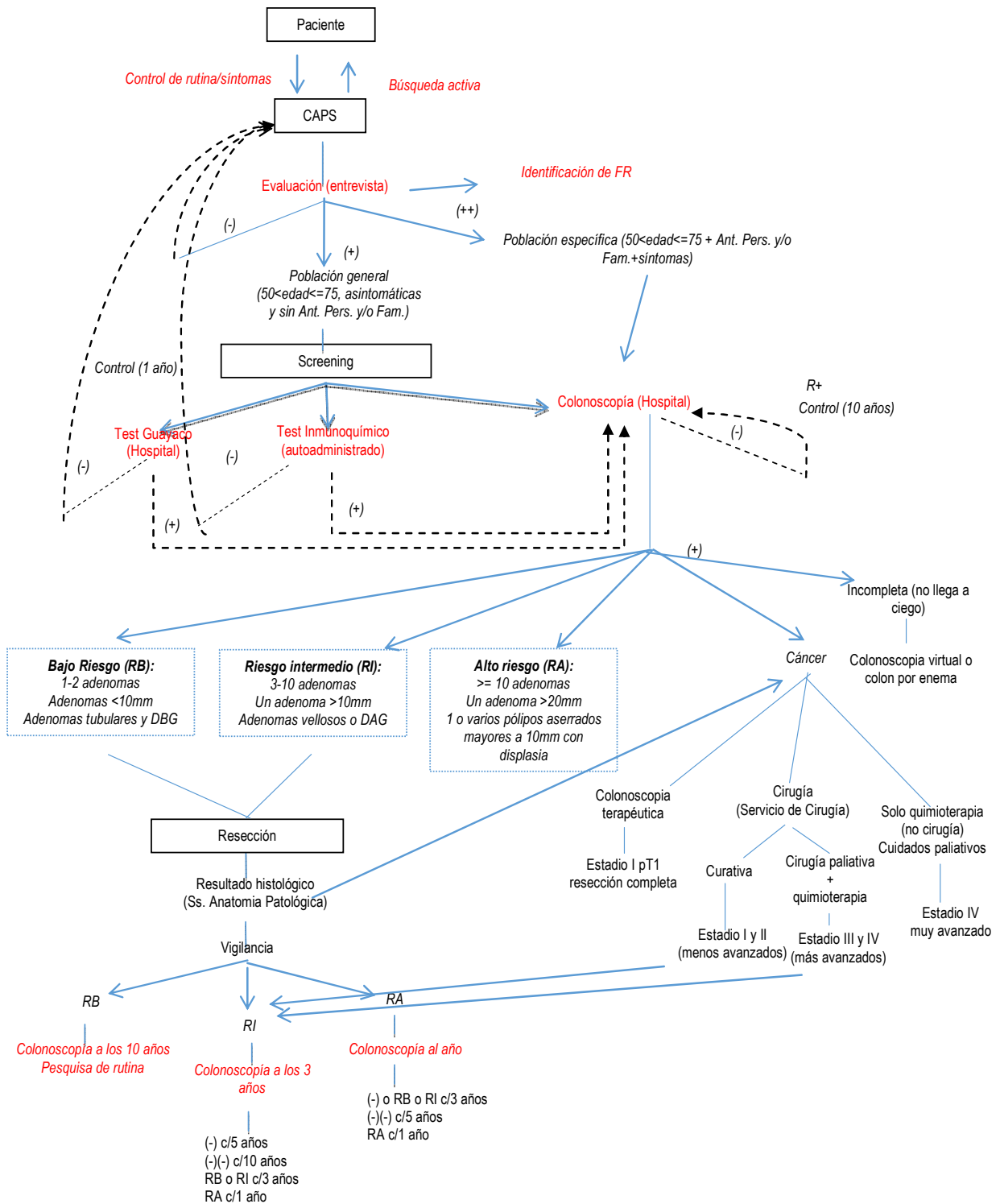
- Un examen negativo o adenoma de RB o RI: 3 años
- Dos exámenes negativos consecutivos: 5 años
- Adenomas de RA: 3 años

La literatura muestra que la mayoría de los pólipos son tubulares y de menos de 1 cm (Cimmino et al., 2014). La progresión de pólipo benigno de menos de 1 cm a pólipo maligno es de entre 10 y 15 años. La progresión de pólipos benignos de más de 2 cm a malignos es de 5.5 años, lo que concuerda con los periodos asignados para la vigilancia.

La extirpación endoscópica por colonoscopia es el tratamiento definitivo de los pólipos adenomatosos benignos o con carcinoma in situ (siempre que la resección sea completa, con margen de seguridad mayor a 1 mm, y ausencia de invasión vascular y linfática). Si no se cumplen estos requisitos el paciente puede requerir cirugía.

Considerando que la colonoscopia no es 100% efectiva, luego de la extracción de adenomas de colon, entre un tercio y la mitad de los pacientes van a presentar adenomas en colonoscopias posteriores realizadas a los tres años. Más aún, entre un 0.3% y 0.9% de ellos presentarán cáncer dentro de los 5 años (Cimmino et al., 2014).

Figura 4
Modelo teórico del circuito de captación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con CCR.



Fuente: Elaboración propia

Si el pólipo colónico es irreseccable endoscópicamente, hay que recurrir a la resección colónica. Para ello es importante localizar con precisión el sitio en que asienta la lesión, antes de la cirugía. Se puede hacer el tatuaje prequirúrgico endoscópico de las lesiones para hallarla con más facilidad. La colonoscopia intraoperatoria en ocasiones es indispensable cuando no se logra encontrar la lesión. La pieza se revisa en el acto para comprobar que se ha extirpado la lesión sospechosa.

Teniendo en cuenta que la cirugía se reserva únicamente para los pólipos que son irreseccables por vía endoscópica, los mismos presentan una muy elevada posibilidad de albergar cáncer invasor. En consecuencia, la cirugía, ya sea laparoscópica o a cielo abierto, se registrará por los principios de la cirugía oncológica que aplican para el cáncer de colon.

En cáncer pT1, pólipo cáncer, confinado a la submucosa (sin invasión vascular ni linfática), se puede tratar directamente con la colonoscopia terapéutica como un pólipo adenomatoso. Recurren a la cirugía en los casos en que la resección ha sido incompleta, cáncer poco diferenciado y/o presenta invasión linfo-vascular.

En general, los pacientes con cáncer en estadio 1 y 2 se derivan a cirugía curativa y luego transcurren por la vigilancia igual que los pacientes con riesgo alto. Se debe realizar una colonoscopia al año, si es negativo a los 3 años y luego a los 5 años.

Los pacientes con cáncer en estadio 3 y 4 son tratados mediante cirugía paliativa (aunque también pueden ir a cirugía curativa, con mayores probabilidades de recurrencia) y luego se les da seguimiento mediante vigilancia, al igual que los pacientes con riesgo alto + quimioterapia.

Los cánceres metastásicos pueden requerir otras cirugías (dependiendo del órgano afectado) que se pueden realizar simultáneamente. Los pacientes que deben incurrir en cirugías requieren internación.

El abordaje quirúrgico presenta una mortalidad global del 0.8% (se incrementa con la edad un 3% en aquellos individuos entre los 56 y 69 años y más de un 9% en los mayores de 85 años), mientras la polipectomía endoscópica presenta una tasa de complicaciones menor al 1% en los pólipos de bajo riesgo y entre un 10-42% en los de alto riesgo (Leiro et al., 2014).

Cuando el cáncer es muy avanzado, los pacientes pueden necesitar en primer lugar un tratamiento con quimioterapia para volverlo más pequeño y luego pasar a cirugía, o solo a quimioterapia, o solo a cuidados paliativos, dependiendo el grado de severidad.

De acuerdo a la literatura, el 63% de los tumores se diagnostican en estadio 3 y 4, y el 37% en el estadio 1 y 2. La supervivencia a los 5 años de los pacientes en estadio 1 es de 95%, en estadio 2 es de 80%, en estadio 3 es de 50% y en estadio 4 es de 5% (American Joint Committee on Cancer, 2009).

Luego de realizada la cirugía, todos los paciente con cáncer en el primer año deben realizar consulta cada 3 meses, al segundo año cada 6 meses y luego cada un año. Se les pide una tomografía anual de tórax, abdomen y pelvis; marcadores tumorales CA199 y CEA, y seguir la vigilancia colonoscópica de alto riesgo, mencionada anteriormente. Para los pacientes con quimioterapia, además se le piden estudios frecuentes de hemograma, en relación a la periodicidad de la quimio.

4.2. Implementación computacional del modelo

El estudio evalúa la costo-efectividad relativa del *screening* del CCR, comparándose tres diferentes estrategias:

- Sin programa de *screening*.
- Un programa de *screening* anual utilizando el test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal (SOMFi).
- Un programa de *screening* con colonoscopia cada 10 años.

El estudio estará centrado en la población general de riesgo promedio (personas asintomáticas y sin antecedentes familiares ni personales relacionadas con el CCR).

Se define un modelo de Markov que considera 10 diferentes estados de salud, siguiendo el estudio de Fernández Marcos et al (2011): normal, adenoma de bajo riesgo, adenoma de alto riesgo, CCR temprano, CCR avanzado, vigilancia después del adenoma de bajo riesgo, vigilancia después del adenoma de alto riesgo, seguimiento del CCR temprano, seguimiento del CCR avanzado y muerte.

Al final de cada ciclo de Markov, cuya extensión será un año, las personas se sitúan en uno de los 10 diferentes estados de salud. Con excepción de aquellas a las que se les diagnosticó un CCR en el inicio del *screening*, las personas se encuentran sanas en el primer ciclo del modelo.

Como las personas en cada estado de salud pueden desarrollar CCR, la probabilidad de tal suceso proviene del porcentaje de incidencia específica por edad. La posibilidad de desarrollar CCR se reduce en los pacientes después de la colonoscopia más polipectomía, dependiendo de la tasa de eficacia preventiva asignada al procedimiento. La duración del tiempo de protección frente al CCR que ofrece la colonoscopia más polipectomía es igual al intervalo de *screening*.

Para la elaboración del modelo de Markov se utiliza información suministrada por el Instituto Nacional del Cáncer, datos provenientes de literatura especializada, y datos recogidos durante el trabajo de campo realizado por el equipo investigador. El mismo abarcó diferentes frentes.

En primer lugar, se entrevistó a referentes médicos en materia de CCR de diversos hospitales, tanto del sector público como privado³, y se les solicitó información cuantitativa sobre diagnóstico y tratamiento del CCR. Se obtuvieron datos del Hospital San Martín de La Plata, Hospital Pirovano, Hospital Británico, Hospital Italiano de Mendoza y CEDYT.

En segundo lugar, y para lograr una mayor disponibilidad y representatividad de datos sobre la situación de la enfermedad en el país, se realizaron encuestas on line a los profesionales afiliados a las asociaciones especialistas en el tema: Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), Endoscopistas de Buenos Aires (ENDIBA), Sociedad Argentina de Coloproctología (SACP), Sociedad Argentina de Patología (SAP). La encuesta se dividió en 5 bloques: 1) Datos identificatorios del profesional e institución, 2) Equipamiento y recursos humanos, 3) Indicadores de monitoreo y evaluación Parte 1 (incluye preguntas sobre atención en consulta y

³ Hospital Pirovano, Hospital Alemán, Hospital Británico, Hospital Udaondo, Hospital San Martín de La Plata, Centro de Coloproctología, GEDYT, Hospital Italiano de Mendoza.

procedimientos para *screening*), 4) Indicadores de monitoreo y evaluación Parte 2 (incluye preguntas específicos sobre endoscopias), 5) Indicadores de monitoreo y evaluación Parte 3 (incluye preguntas específicas sobre cirugías colorrectales). La información obtenida fue utilizada para dotar de mayor robustez y confianza a los datos empleados en el modelo de Markov. En total se obtuvieron 159 respuestas.

En tercer lugar, se elaboró una encuesta dirigida a referentes de la estructura de gestión en el sistema de salud del país y la Superintendencia de Servicios de Salud con la intención de obtener información vinculada a los costos asociados al diagnóstico y tratamiento del CCR en Argentina.

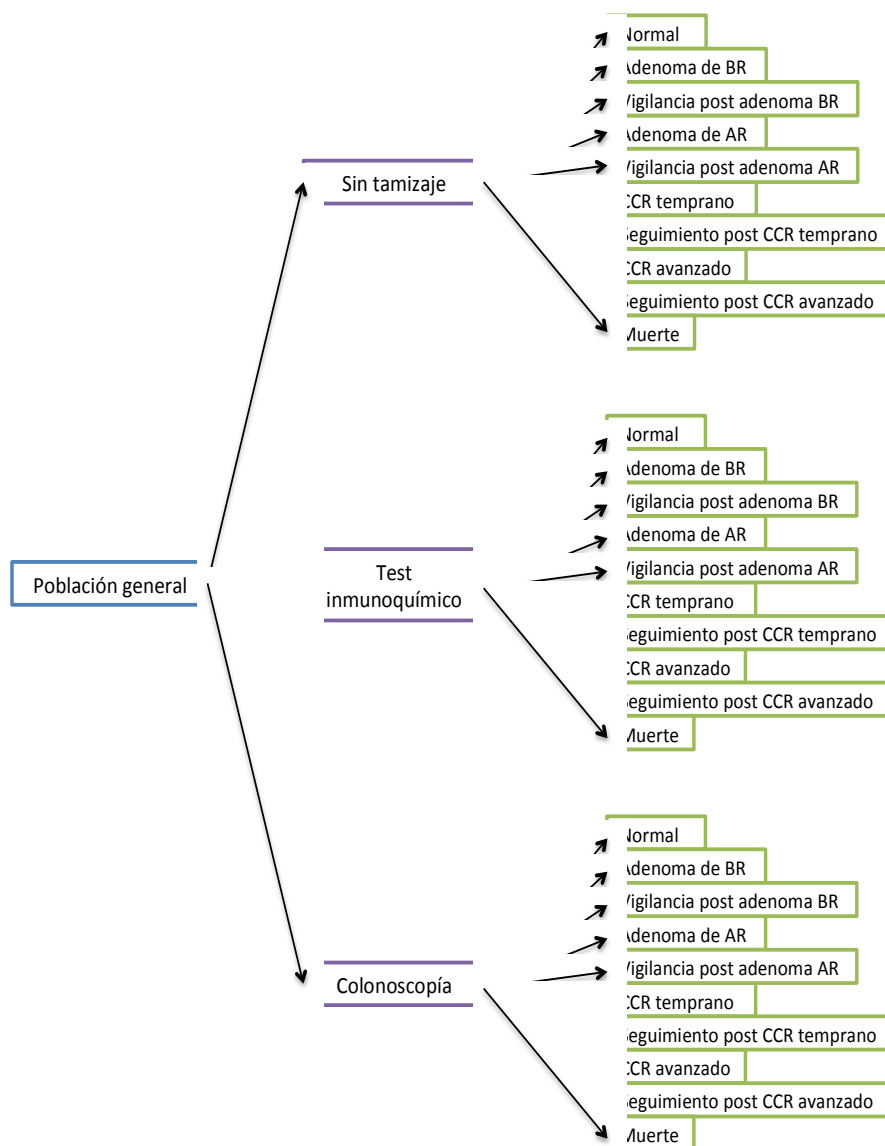
En todos los casos, estos instrumentos de recolección de información fueron revisados y aprobados por el equipo técnico del Programa de CCR.

El modelo se apoya en un conjunto de supuestos respecto a la historia clínica natural de un caso típico de CCR, sin distinguir entre cáncer de colon y de recto. Los supuestos claves se resumen a continuación:

1. Inicialmente las personas sanas que desarrollan CCR durante el curso de sus vidas lo hacen, en la mayoría de los casos, a partir del desarrollo de un pólipo adenomatoso. Sin embargo, el modelo también explica la posibilidad de que los individuos puedan desarrollar el CCR directamente.
2. Las personas que desarrollan un CCR a partir de pólipos adenomatosos, primero desarrollan adenomas de bajo riesgo, que si no se diagnostican y tratan, posteriormente se transforman en adenomas de alto riesgo (tamaño ≥ 10 mm, componente vellosos o displasia grave) y finalmente progresan a estados tempranos y avanzados de CCR.
3. Se asume que las personas con pólipos adenomatosos tienen la misma mortalidad que la población general.
4. La mortalidad del CCR se determina en el modelo por edad y tasas de supervivencia relativa para cada estado. Las tasas de supervivencia relativa observadas dependen de la efectividad de los métodos de *screening* de CCR existentes. En el modelo, las tasas de supervivencia relativa para el CCR temprano se aplican comenzando a partir del final del periodo presintomático, mientras que en la mortalidad la duración del periodo presintomático es asumido para ser comparable con el de la población general. Para la etapa avanzada del CCR, las tasas de supervivencia relativa de los estados específicos se aplican comenzando en la transición entre CCR temprano y avanzado.

La Figura 5 presenta el árbol de decisión simplificado con cada una de las estrategias de tamizaje seleccionadas para su implementación computacional.

Figura 5
Árbol de decisión para las diferentes estrategias en el tamizaje de CCR



Fuente: Elaboración Propia

La primer estrategia consiste en la realización del SOMFi anual, seguida de colonoscopia, si la prueba es positiva, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico si se detecta este hallazgo durante la endoscopia. La segunda estrategia consiste en realizar una colonoscopia cada diez años, con resección del pólipo y estudio anatomopatológico si la endoscopia muestra este hallazgo.

El horizonte temporal para el análisis es de 50 años. Los costos y beneficios se han descontado un 3% por año para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente.

A partir de los resultados alcanzados se lleva a cabo un análisis de sensibilidad que capture diferenciales en tasas de participación en ambas estrategias y variaciones en costos.

4.3. Datos del Modelo

Los datos utilizados para la implementación del modelo fueron obtenidos de DEIS, del Instituto Nacional del Cáncer (Programa CCR y área de epidemiología), de literatura especializada a nivel internacional (España, Colombia, Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Gran Bretaña) y del trabajo de campo realizado por el equipo investigador.

A continuación, la Tabla 3 presenta los valores iniciales y de transición de las variables clave obtenidos de la literatura para la elaboración del modelo de Markov.

Tabla 3
Valores iniciales y de transición de las variables clave del modelo

	Valor estimado	Fuente
a. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de tamizaje del CCR		
Sensibilidad de la COL para CCR	95%	[27] [63]
Sensibilidad de la COL para adenoma de bajo riesgo	85%	[27] [63]
Sensibilidad de la COL para adenoma de alto riesgo	95%	[27] [63]
Sensibilidad de SOMFi para CCR	70%	[3] [4] [10] [11] [31] [39] [40] [41] [43]
Sensibilidad de SOMFi para adenoma	30%	[11] [24] [41]
Especificidad de la COL	100%	[27] [63]
Especificidad de la SOMFi	94%	[3] [4] [10] [11] [24] [31] [38] [39] [40] [42]
b. Participación de la población en la estrategia de detección de CCR		
COL	26.50%	[50]
SOMFi	60%	[60]
c. Probabilidades iniciales de pólipo o CCR		
Probabilidad CCR temprano	0.0008	[57]
Probabilidad de adenoma de alto riesgo	0.02	[57]
Probabilidad CCR avanzado	0.0012	[57]
Probabilidad de adenoma de bajo riesgo	0.2548	[57]

Tabla 3 (continuación)
Valores iniciales y de transición de las variables clave del modelo

	Valor estimado	Fuente
d. Probabilidades de transición en la historia del CCR y sus lesiones precursoras		
Normal a adenoma de bajo riesgo (por edad)	50: 0.00836 55: 0.0099 60: 0.01156 65: 0.01333 70: 0.01521	[66]
Normal a CCR temprano (por edad)	50: 0.006 55: 0.086	[66]
Adenoma de alto riesgo a CCR temprano (por edad)	50: 0.026 60: 0.0325 65: 0.0415 70: 0.045 75: 0.0515 80: 0.0535	[66]
Adenoma de bajo riesgo a adenoma de alto riesgo	0.0346	[66]
Adenoma de bajo riesgo a diagnóstico/tratamiento	0.1	[66]
Adenoma de alto riesgo a diagnóstico/tratamiento	0.1	[66]
CCR temprano a diagnóstico/tratamiento	0.2382	[66]
CCR avanzado a diagnóstico/tratamiento	0.4852	[66]
CCR temprano a CCR avanzado	0.3697	[66]
e. Diferentes niveles de utilidad		
Sano	1	[8] [26] [42]
Adenoma	0.86	[8] [23] [42]
Cáncer temprano	0.74	[8] [23] [42]
Cáncer avanzado	0.5	[8] [23] [42]

COL: Colonoscopia. SOMFi: Prueba de Sangre Oculta en Materia Fecal basada en test inmunoquímico. CCR: Cáncer Colorrectal.

La Tabla 4 detalla los datos sobre incidencia y tasa de mortalidad de CCR a nivel nacional para intervalos de edad de acuerdo a Globocan 2012.

Tabla 4
Incidencia y Mortalidad

Grupo etario	Casos de incidencia	Tasa de Incidencia	Número de muertes	Tasa de Mortalidad
50-54	820	38.9	358	17
55-59	1,162	59.5	564	28.9
60-64	1,598	93.4	723	42.3
65-69	1,931	138.0	994	71
70-74	2,121	191.9	1,326	120
TAE		23.8		13

TAE: Tasa ajustada por edad por 100,000 habitantes

Fuente: IARC-Globocan, 2012

Para el estudio se empleó la perspectiva del tercer pagador, incluyendo únicamente costos directos asociados a las intervenciones en evaluación, el tratamiento de los pólipos y el cáncer en sus diferentes estadios. La información se obtuvo mediante encuestas realizadas a instituciones de gestión de fondos de la seguridad social y prepagas, e información proveniente de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). A fin de establecer el costo de evaluación por tipo de intervención, se optó por plantear para cada ítem un promedio ponderado de los costos provenientes de la intervención llevada a cabo en el subsistema público y en la seguridad social y el sector privado. En el primer caso se tomó como precio base el valor nomenclador surgido de los documentos y consultas a la SSS. En el segundo caso, se consideraron los precios promedio de las instituciones consultadas. Para cada ítem, el precio refleja el ponderado de ambos vectores, donde la participación del sector público, siguiendo los datos del Censo 2010, es de 36% para el total país, y el sector seguridad social/privado del 64% restante. Los datos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5
Costos relacionados a CCR

Item	Costos (\$ 2014)
Consulta especialista	137.8
Test inmunoquímico	151.3
Colonoscopia	3,425.0
Polipectomía	6,237.0
Biopsia	495.5
Tratamiento Cáncer E1	25,000.0
Tratamiento Cáncer E2	30,000.0
Tratamiento Cáncer E3	35,000.0
Tratamiento Cáncer E4	45,000.0
Vigilancia anual	4,465.0

Fuente: Datos recopilados de instituciones de gestión de recursos de seguridad social y prepagas y la Superintendencia de Servicios de Salud.

5. Resultados

La Tabla 6 presenta los resultados que surgen del análisis de la costo-efectividad de las diferentes estrategias seleccionadas para el estudio, explicitando los costos asociados, su eficiencia (medida en términos de años de vida ganados ajustados por calidad- AVAC), y el ratio de costo-efectividad incremental en relación a la estrategia de no intervención.

Ambas estrategias de tamizaje analizadas muestran mejoras en términos AVAC, aunque también resultan más costosas, en relación a la situación sin intervención (sin programa organizado de *screening*). El SOMFi anual costaría adicionalmente \$1,206.7 y tendría una ganancia diferencial de 1.2 AVAC, mientras que la colonoscopia cada 10 años costaría adicionalmente \$9,412.6 con una ganancia de 6.2 AVAC, comparado a sin intervención.

En base a estos resultados, cuando se computan los ratios de costo-efectividad incremental (RCEI) en relación a la no intervención, se observa que el SOMFi anual resulta ser la estrategia más costo-efectiva, con un RCEI de \$980.5 por AVAC, mientras que la intervención basada en la colonoscopia cada diez años presenta un RCEI de \$1,516.5 por AVAC. Este resultado se encuentra en línea con lo reportado en varios estudios (Fernández Marcos et al., 2011, Sharp et al., 2012, Rabeneck et al., 2012 y van Rossum et al., 2011).

Tabla 6
Costos, Efectividad (representada por AVAC) y RCEI
para cada una de las estrategias de tamizaje de CCR seleccionadas

Estrategia	Costos (\$)	Costo Incremental	Efectividad (AVAC)	Efectividad incremental	C/E	RCEI
Sin intervención	5,665.6	-	16.5	-	344.4	-
SOMFi anual	6,872.2	1,206.7	17.7	1.2	388.6	980.5
Colonoscopia cada diez años	15,078.1	9,412.6	22.7	6.2	665.4	1,516.5

Notas: Costos expresados en pesos argentinos 2014. SOMFi anual: Prueba de Sangre Oculta en Materia Fecal basada en test inmunoquímico. AVAC: Años de vida ajustados por calidad. C/E: Ratio de costo-efectividad. RCEI: Ratio de costo-efectividad incremental (en relación a sin intervención).

Fuente: Elaboración propia

Si bien comparando ambas estrategias con la no intervención, se puede concluir que el SOMFi es más costo-efectivo que la colonoscopia cada 10 años, se observa que el resultado entre ellas no refleja que una estrategia domine a la otra bajo cualquier indicador considerado: la SOMFi es relativamente menos costosa pero también relativamente menos efectiva que la colonoscopia.

Para la toma de decisión en estos casos, la literatura internacional recurre a un factor circunstancial: la restricción presupuestaria. Los estudios encontrados para países desarrollados (Telford, 2011, Sonnenberg, 2000, Lansdorp-Vogelaar et al, 2011 y 2010, Fernández Marco et al, 2011) utilizan umbrales económicos predefinidos de disponibilidad a pagar en base a meta estudios sobre la costo-efectividad de diversas intervenciones sanitarias. En ellos, los valores oscilan entre 30,000 y 60,000 dólares por año de vida ganado. Por su parte, el estudio de Sharp et al. (2012) realizado en Irlanda utiliza como umbral el monto máximo utilizado por el *Health Service Executive* (HSE) para reembolsar la mayoría de las intervenciones sanitarias (45,000 euros por AVAC).

Sin embargo, la literatura resalta que en países en desarrollo -debido a la escasez de estudios sobre costo-efectividad-, no es posible establecer umbrales económicos predefinidos para identificar la estrategia comparada más costo-efectiva. Por ello, la OMS (2001) estableció lineamientos para dicha comparación, postulando que, en países en vías de desarrollo, una estrategia sanitaria será considerada altamente costo-efectiva si el costo por AVAC (C/E) es menor al PIB per cápita de dicho país, sólo costo-efectiva si se encuentra comprendida entre 1 a 3 veces el PIB per cápita, y será considerada no costo-efectiva si tal ratio es mayor a 3 veces el PIB per cápita. El único estudio encontrado para Latinoamérica que analiza la costo-efectividad de CCR, utiliza este criterio para el contexto colombiano.

Siguiendo estos lineamientos, y en tanto el PBI per cápita de Argentina en 2014 es de \$102,856.5, se obtiene que tanto la opción basada en el test inmunoquímico realizado de manera anual como la realización de la colonoscopia cada diez años resultan ser estrategias altamente costo-efectivas.

Otro método alternativo para identificar la estrategia comparada más costo-efectiva es contrastar la medición de costo-efectividad de otras intervenciones sanitarias preventivas evaluadas para la Argentina. El estudio de Rubinstein et al (2009) realiza un análisis de un paquete de ocho estrategias de prevención para disminuir enfermedades cardiovasculares en Buenos Aires,⁴ obteniendo resultados de costo-efectividad que oscilan entre 428.5 y 201,444 en pesos argentinos 2014 por AVAC. La costo-efectividad de ambas estrategias obtenidas en el presente estudio se encuentran dentro de dicho intervalo.

Los resultados aquí presentados descansan fuertemente en el supuesto de que existe la disponibilidad efectiva de tecnología sanitaria para hacer frente a la potencial demanda que generaría un programa nacional de *screening* organizado a nivel poblacional. Es decir, el estudio asume que se cuenta con la cantidad y calidad de recursos físicos (colonoscopios, laboratorios, quirófanos, etc.) como recursos humanos (coloproctólogos, endoscopistas, etc.) necesarios para llevar a cabo un programa poblacional de prevención de CCR. En relación a este punto, la encuesta realizada por el INC en el año 2010 sobre la situación de los establecimientos de salud públicos para la atención a esta problemática, muestra una significativa diferencia en el acceso, utilización y concentración geográfica de colonoscopios, que genera tiempos de espera (en algunas provincias es de 3 o incluso 6 meses), baja participación (o continuidad) en el tamizaje, y traspaso de intervenciones al sector privado, entre otros.

A su vez, y relacionado a lo anterior, el estudio asume que el programa poblacional de prevención para el país cuenta con los recursos presupuestarios necesarios para su correcta implementación (compra masiva de kits de test inmunoquímico, capacitación de agentes sanitarios para su divulgación, capacitación de médicos profesionales, puesta en marcha de laboratorios para la correcta lectura del test, creación de un sistema de referencia y contrareferencia eficiente, equipos endoscópicos de calidad). Ello es necesario para el logro en tiempo y forma del circuito de captación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con CCR presentado en la Figura 4. Bajo estas condiciones la costo-efectividad de la estrategia SMOFi anual se implementaría bajo las condiciones planteadas.

⁴ Las estrategias de prevención analizadas por el estudio son tratamiento de la hipertensión, hipercolesterolemia, y para dejar de fumar; tres estrategias clínicas combinadas para reducir el riesgo de ECV 10 años, estrategia masiva de cooperación para reducir la sal en el pan, y estrategia masiva de educación para reducir la hipertensión, hipercolesterolemia y la obesidad.

A modo de ejemplo, si la disponibilidad de inmunoquímicos y/o aparatos para colonoscopia en casos positivos no es suficiente o es de mala calidad, esto puede inducir a largos tiempos de espera para la realización de colonoscopías (en caso de que el test de positivo), la repetición de estudios endoscópicos si los equipos son de baja calidad, etc; generando un efecto negativo en la tasa de adopción al programa.

Por tanto, teniendo en cuenta la sensibilidad que pueden tener los resultados a estos supuestos, en la sección siguiente se analizan los efectos de una variación en la tasa de adopción al programa y en la sensibilidad de la colonoscopia (como reflejo de la baja calidad de los equipos), en la costo-efectividad de las estrategias analizadas.

6. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante en aquellas variables/parámetros claves del modelo y que, de acuerdo a la realidad específica del país, pueden afectar la costo-efectividad de las estrategias seleccionadas. Ellas son:

- a) la ponderación de costos,
- b) la tasa de adopción de la colonoscopia, tanto como prueba de tamizaje como de seguimiento,
- c) la sensibilidad de los resultados surgidos de la colonoscopia.

En el primer caso, la propuesta de sensibilidad incorpora variaciones de costos de las prestaciones participantes en la cadena de eventos en la identificación y tratamiento de CCR. Una interpretación alternativa, dada la presencia de un sistema mixto –público-seguridad social-privado- de cobertura y aseguramiento, podría residir en un mayor nivel de cobertura formal, sesgando los precios hacia el vector de intervención de prestadores privados, sólo para plantear uno de los varios escenarios posibles.

En el segundo caso se busca introducir un argumento asociado con el comportamiento de los potenciales prescriptores y usuarios de colonoscopias. Del mismo modo que ocurre en otras políticas de prevención y tratamiento en el sector sanitario, la incorporación de nuevas intervenciones genera una mayor percepción de necesidad, la identificación de la necesidad con un derecho, y un proceso de sobre-prescripción y mayor demanda. Sin embargo, la intervención colonoscópica es un procedimiento invasivo que puede reducir el efecto descripto, alterando las probabilidades de ocurrencia presentadas en la literatura.

Por otra parte, y como fuera mencionado en pasajes anteriores de este trabajo, la escala de producción de colonoscopias se encuentra sujeta al parque existente. El mismo es particularmente desigual de acuerdo a la información oficial disponible, como también lo es la capacidad de adquisición de nuevos equipos entre provincias y prestadores. El incremento de la prescripción y demanda de estas intervenciones, por tanto, se encuentra mediado por la capacidad del sistema sanitario de absorber tales demandas. Más aún, distintos mecanismos de incentivos monetarios pueden afectar tanto la tasa de adopción como la velocidad de incorporación de nuevos equipos, alterando los resultados planteados.

En la misma dirección, la calidad diagnóstica de los equipos es variable, asociada con la antigüedad, tasa de uso, mantenimiento de los aparatos, como de la escala de lecturas del

equipo profesional a cargo de la prestación. En ocasiones, estas condiciones distan de las clínicamente óptimas, sugiriendo la existencia de brechas en la calidad de los resultados surgidos de colonoscopias bajo distintos escenarios.

A partir de estos argumentos, se considera que una menor calidad de la colonoscopia (o falta de colonoscopios) se traduzca en menos tasa de adopción a esta estrategia de tamizaje y menor sensibilidad de la prueba para la lectura de casos positivos.

Los resultados se presentan en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7
Análisis de Sensibilidad

Estrategia	Costos (\$)	Efectividad (AVAC)	C/E	RCEI
<i>Costos aproximadamente 20% mayor en promedio</i>				
Sin intervención	6,913.47	16.45	420.21	-
SOMFi anual	8,455.98	17.68	478.19	1,253.36
Colonoscopia cada diez años	18,372.95	22.66	810.83	1,846.24
<i>Costos aproximadamente 40% menor en promedio</i>				
Sin intervención	3,456.73	16.45	210.10	-
SOMFi anual	4,068.90	17.68	230.10	497.41
Colonoscopia cada diez años	9,246.05	22.66	408.04	932.72
<i>Tasa de adopción al seguimiento de la colonoscopia del 80%</i>				
Sin intervención	5,665.57	16.45	344.36	-
SOMFi anual	7,046.33	17.55	401.61	1,263.47
Colonoscopia cada diez años	15,078.13	22.66	665.42	1,516.46
<i>Tasa de adopción de colonoscopia como estrategia de tamizaje del 13.25% y</i>				
Sin intervención	5,665.57	16.45	344.36	-
SOMFi anual	6,872.24	17.68	388.63	980.47
Colonoscopia cada diez años	15,585.40	22.43	694.75	1,658.68

Notas: Costos expresados en pesos argentinos 2014. SOMFi anual: Prueba de Sangre Oculta en Materia Fecal basada en test inmunoquímico. AVAC: Años de vida ajustados por calidad. C/E: Ratio de costo-efectividad. RCEI: Ratio de costo-efectividad incremental (en relación a sin intervención).

Fuente: Elaboración propia

Al aumentar o disminuir los costos promedios del diagnóstico y tratamiento de CCR, aumenta o disminuye, como era de esperar, el RCEI, siendo la estrategia de SOMFi anual más sensible a tales variaciones. Un incremento (disminución) del 20% (40%) de los costos genera un aumento (disminución) del RCEI del 27.8% (49.3%) para SOMFi anual y de 21.7% (38.5%) para la colonoscopia cada 10 años. No obstante, la SOMFi anual sigue siendo la estrategia más costo efectiva.

En el caso base se supone una tasa de adopción del 100% al seguimiento con colonoscopia luego de un resultado positivo con SOMFi. Si se asume en cambio una tasa un 20% menor, se observa un aumento del ratio de costo-efectividad incremental de la prueba SOMFi anual, por la pérdida de AVAC en relación al caso base del 0.138 (17.55 AVAC versus 17.68 AVAC). Este resultado, en parte, afirma lo mencionado en la sección anterior. Si la calidad (y cantidad) de los colonoscopios no es suficiente para responder a la demanda bajo un programa poblacional basado en SOMFi anual, la costo-efectividad de la intervención puede verse afectada.

Por último, se evalúa los efectos en el RCEI de una disminución del 50% de la tasa de adopción y la sensibilidad de la colonoscopia como prueba de tamizaje. Se observa que los costos en dicha prueba aumentan y los AVAC disminuyen, convirtiendo a la prueba aún menos efectiva comparada a la no intervención. Estos últimos resultados muestran que mientras más se asemejan las variables/parámetros claves al caso argentino, mayor es la brecha de costo efectividad entre estrategias, favoreciendo aún más a la estrategia de SOMFi anual.

Los resultados del análisis de costo-efectividad parecen ser robustos en una amplia gama de escenarios, en cuanto a la organización del programa de tamizaje, sus costos y su efectividad resultante. El tamizaje con colonoscopia cada diez años se muestra menos favorable que la prueba SOMFi anual en todos los escenarios analizados. Si bien, este resultado puede ser sensible a disminuciones en la tasa de adopción de colonoscopias de seguimiento, o a aumentos en la tasa de adopción a la colonoscopia como prueba, se ha demostrado que la colonoscopia es una opción más cara que el SOMFi, y ello debería considerarse al momento de abordar la planificación financiera del programa de prevención. Con presupuestos ajustados, la prueba de detección de SOMFi anual puede representar la alternativa más deseable.

7. Conclusiones

El presente estudio muestra los resultados de la evaluación de costo-efectividad de un programa de cribado de CCR basado en dos pruebas de tamizaje: sangre oculta en materia fecal basada en test inmunoquímico anual, y colonoscopia cada 10 años. El objetivo de los programas de *screening* es detectar la lesión precursora (adenoma avanzado) o el CCR en un estadio temprano que permita la aplicación de tratamientos eficaces que aumenten la probabilidad de supervivencia, para el cual se implementa un proceso de Markov.

El modelo estimado sugiere que la SOMFi aplicada con periodicidad anual es la estrategia más coste-efectiva para el *screening* del CCR en comparación con la situación actual (sin intervención). El coste-efectividad incremental para el *screening* anual del CCR con test SMOFi es de \$980.5 por AVAC frente a no intervención.

El resultado obtenido se encuentra en línea con lo reportado en estudios previos de coste-efectividad en el *screening* del CCR, revisados en el estudio, donde muestran que la SOMFi es una alternativa costo-efectiva y apoyan su utilización en programas de población general (Sharp et al, 2012; Fernández Marcos et al, 2011, Rabeneck et al, 2012 y van Rossum et al, 2011).

El ratio de costo-efectividad en el presente estudio es bajo para la prueba de detección de SOMFi y, por lo tanto, se considera aceptable. Como respuesta a la pregunta de qué razón de costo-efectividad o qué disponibilidad a pagar por un AVAC se considera aceptable, se utiliza el criterio propuesto por OMS (2001) que recomienda el PBI per capita como umbral de comparación. A partir de ese parámetro, y considerando el PBI per capita de Argentina, los

resultados globales resultan altamente costo efectivos. Igual conclusión se arriba comparando los resultados con los ratios de costo-efectividad de otras intervenciones preventivas para enfermedades cardiovasculares medidas para el país.

En los análisis de costo-efectividad donde los desembolsos se encuentran relacionados con la medición de las condiciones específicas de la efectividad, existen limitaciones asociadas con la potencial implementación de estas iniciativas bajo condiciones de presupuestos fijos y/o variaciones en la calidad del equipamiento disponible. Estos aspectos llevaron a la implementación de tres escenarios alternativos, con cambios en precios de intervenciones, sensibilidad de los estudios diagnósticos y adhesión al tratamiento, lo que agrega robustez a los resultados hallados.

8. Referencias bibliográficas

- [1] Abriata, M. G. (2011). Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS año 2011. Argentina.
- [2] Abriata, M. G. (2014). Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS año 2012. Argentina.
- [3] Allison JE, Levin T, Sakoda L, Tucker J, Tekawa I, Pauly MP, et al. The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects. *Gastroenterology* 2002;122:A592-A93.
- [4] Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.
- [5] American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual, Seven Edition, 2009.
- [6] Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388-95.
- [7] Briggs, M. A., & Sculpher, M. (1998). An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13(4), 397-409.
- [8] Brooks R, EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
- [9] Bujanda, L.; Cosme, A; Gil, I.; Arenas-Mirave, J. I. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16(25):3103-3111.
- [10] Chen K, Jiao DA, Zheng S, Zhou L, Yu H, Yuan YC, et al. Diagnostic value of fecal occult blood testing for screening colorectal cancer. *China Natl J New Gastroenterol* 1997;3:166-68.
- [11] Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ, et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002;101:685-90.
- [12] Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.
- [13] Cimmino, D; Pereyra, L. Garantías de calidad en colonoscopia. Guia programática de procedimientos. Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal. Viniegra, M. (coord. técnico). Insitudo Nacional del Cáncer.
- [14] Coronado, G. D., Golovaty, I., Longton, G., Levy, L., & Jimenez, R. (2011). Effectiveness of a clinic-based colorectal cancer screening promotion program for underserved Hispanics. *Cancer*, 117(8), 1745-1754.
- [15] Curado, M. P.; Edwards, B.; Shin, H. R.; Storm, H.; Ferlay, J.; Heanue, M.; Boyle, P. IARC Scientific Publications N° 160. Vol. Vol. IX. Lyon: IARC; 2007. Cancer incidence in five continents.
- [16] DEIS (2011). Agrupamiento de causas de mortalidad por división política territorial de residencia, edad y sexo, Argentina, año 2011. Boletín Número 144, Mayo 2014.

- [17] DEIS (2014). Agrupamiento de causas de mortalidad por división política territorial de residencia, edad y sexo, Argentina, año 2012. Boletín Número 144, Mayo 2014.
- [18] Edwards, B. K.; Ward, E.; Kohler, B. A. et al. (2010). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*; 116:544.
- [19] Encuesta Nacional del Factores de Riesgo (ENFR), 2009. Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
- [20] Ferlay, J.; Shin, H. R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C. D.; Parkin, D. GLOBOCAN, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 10, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010
- [21] Fernández Marcos, A., Pastor, A., Pérez Segura, P., Castells, A., López-Bastida, J., Camacho, S., González, T., & Morillas, J. (2011). Cribado del cáncer de colon en España, Es costo-eficaz? Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. Madrid.
- [22] Goede, S. L., Van Roon, A. H., Reijerink, J. C., Van Vuuren, A. J., Lansdorp-Vogelaar, I., Habbema, J. D. F., & Van Ballegooijen, M. (2012). Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut*, gutjnl-2011.
- [23] Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- [24] Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:635-42.
- [25] Gualdrini, U. A. e Iummato, L. E. (2011). "Cáncer colorrectal en la Argentina: Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe final de diciembre de 2011: Diagnóstico de situación de la Argentina. Propuesta del Programa de prevención y detección temprana, y acciones para su implementación". Instituto Nacional del Cáncer.
- [26] Hewitson, P., Ward, A. M., Heneghan, C., Halloran, S. P., & Mant, D. (2011). Primary care endorsement letter and a patient leaflet to improve participation in colorectal cancer screening: results of a factorial randomised trial. *British journal of cancer*, 105(4), 475-480.
- [27] Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1991;37:125-7.
- [28] Huxley, R. R.; Ansary-Moghaddam, A.; Clifton, P. et al. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125(1):171-80.
- [29] IARC-Globocan, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- [30] Instituto Nacional del Cáncer (2014): "Sala de Situación del Cáncer. República Argentina 2014".
- [31] Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996;3:66-71.
- [32] Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B., & Brenner, H. (2010). Cost-effectiveness of colorectal cancer screening—an overview. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(4), 439-449.
- [33] Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B., & Brenner, H. (2011). Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiologic reviews*, 33(1), 88-100.
- [34] Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006;119:2657-64.
- [35] Laudanno, O., Gualdrini, U., Travieso, L., Gollo, P., Colliá, K., Ahumaran, G., Tornini, A., Barbera, R., Lasagna, R. (2012). "Screening del Cáncer Colorrectal mediante Test InmunoFecal". Mimeo no publicado.
- [36] Leiro, F.; Gutierrez, A.; Pastore, R.; Fatina, P.; Colliá Ávila, K.; Masciangioli, G.; Vaccaro, C. (2014). Garantías de calidad en cirugía del cáncer colorrectal y grupos de riesgo elevado. Guía Programática de Procedimientos. Viniestra, M. (coord. técnico) y Reija, G. (coord. Administrativo). Instituto Nacional del Cáncer.

- [37] Lejeune, C., Le Gleut, K., Cottet, V., Galimard, C., Durand, G., Dancourt, V., & Faivre, J. (2014). The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Digestive and Liver Disease*, 46(1), 76-81.
- [38] Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 2006; 66:3942-53.
- [39] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Kokubo T, Mitsushima T, et al. Pitfall of immunological fecal occult blood test: a comparison with total colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59:AB286.
- [40] Nakama H, Fattah A, Zhang B, Uehara Y, Wang C. A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. *Hepatogastroenterology* 2000;47:386-9.
- [41] Nakama H, Zhang B, Fattah AA, Kamijo N, Zhang X. Characteristics of colorectal cancer that produce positive immunochemical occult blood test results on stool obtained by digital rectal examination. *Can J Gastroenterol* 2001;15:227-30.
- [42] Ness R M, Holmes A M, Klein R, Dittus R. Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1800-11.
- [43] Okamoto M, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M, Maeda Y, Yamaji H, et al. Risk for colorectal cancer in patients with positive fecal occult blood test: analysis on 5648 asymptomatic patients performed total colonoscopy. *Gastroenterology* 1997;112:A632.
- [44] Pignone, M. P., Flitcroft, K. L., Howard, K., Trevena, L. J., Salkeld, G. P., & St John, D. J. B. (2011). Costs and cost-effectiveness of full implementation of a biennial faecal occult blood test screening program for bowel cancer in Australia. *The Medical journal of Australia*, 194(4), 180.
- [45] Pignone, M., Saha, S., Hoerger, T., & Mandelblatt, J. (2002). Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 137(2), 96-104.
- [46] Rabeneck, L., Rumble, R. B., Thompson, F., Mills, M., Oleschuk, C., Whibley, A., ... & Panel, T. F. G. E. (2012). Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 26(3), 131.
- [47] Rubinstein A. et al. (2009) "Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina". *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2009, 7:10
- [48] Sack, J. and Rothman, J. Colorectal Cancer: Natural History and Management. *Hospital Physician* October 2000; pp. 64-73.
- [49] Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7(3):204-13.
- [50] Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304-12.
- [51] Sharp, L., Tilson, L., Whyte, S., O'Ceilleachair, A., Walsh, C., Usher, C., ... & Comber, H. (2012). Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *British journal of cancer*, 106(5), 805-816.
- [52] Sobhani, I., Alzahouri, K., Ghout, I., Charles, D. J., & Durand-Zaleski, I. (2011). Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 54(7), 876-886.
- [53] Sociedad Argentina de Patología (a cargo del desarrollo del contenido). Garantías de calidad en anatomía patológica. Guía Programática de procedimientos. Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer.
- [54] Sonnenberg, F. A., & Beck, J. R. (1993). Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making*, 13(4), 322-338.

- [55] Sonnenberg, A, Delco, F, Inadomi, JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):573–584.
- [56] Telford, J. J., Levy, A. R., Sambrook, J. C., Zou, D., & Enns, R. A. (2010). The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *Canadian Medical Association Journal*, 182(12), 1307-1313.
- [57] UK CRC Screening Pilot Evaluation Team. Evaluation of the UK Colorectal Cancer Screening Pilot 2003. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/finalreport.pdf>
- [58] van Roon, A. H., Wilschut, J. A., Hol, L., van Ballegooijen, M., Reijerink, J. C., t Mannelje, H., ... & Kuipers, E. J. (2011). Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(4), 333-339.
- [59] Van Roosbroeck, S., Hoeck, S., & Van Hal, G. (2012). Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: A comparison of two invitation strategies. *Cancer epidemiology*, 36(5), e317-e324.
- [60] Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* 2008;135:82–90.
- [61] van Rossum, L. G., van Rijn, A. F., Verbeek, A. L., van Oijen, M. G., Laheij, R. J., Fockens, P., & Dekker, E. (2011). Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: A cost-effectiveness analysis. *International Journal of Cancer*, 128(8), 1908-1917.
- [62] Wilschut, J. A., Habbema, J. D. F., van Leerdam, M. E., Hol, L., Lansdorp-Vogelaar, I., Kuipers, E. J., & van Ballegooijen, M. (2011). Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(23), 1741-1751.
- [63] Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
- [64] Winawer, S. J.; Fletcher, R. H.; Miller, L. et al. (1997). Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*; 112:594.
- [65] World Health Organization (OMS). *Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development.* Report of the Commission on Macroeconomics and Health. 2001. Edited Book.
- [66] Wu GH, Wang YM, Yen AM, Wong JM, Lai HC, Warwick J, Chen TH. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006;6:136.
- [67] Yabroff, K. R., Klabunde, C. N., Yuan, G., McNeel, T. S., Brown, M. L., Casciotti, D., ... & Taplin, S. (2011). Are physicians' recommendations for colorectal cancer screening guideline-consistent?. *Journal of general internal medicine*, 26(2), 177-184.
- [68] Zauber, A. G.; Iris Lansdorp-Vogelaar, MS; Amy B. Knudsen, PhD; Janneke Wilschut, MS; Marjolein van Ballegooijen, MD, PhD; and Karen M. Kuntz, ScD; Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149:659-669.

Anexo

Anexo 1. Características del Programa de CCR

En la primera fase, dirigida a grupos con mayor riesgo de CCR, se limita la pesquisa a una población objetivo menor a fin de alcanzar el control y seguimiento. El principal desafío de esta pesquisa selectiva es la identificación y la búsqueda activa de los grupos de mayor riesgo de manera factible y eficiente. La población objetivo de la primera fase son las mujeres y varones con riesgo aumentado de CCR por antecedentes familiares o personales.

Criterios de inclusión de la primera fase:

- Personas con antecedentes personales de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal.
- Personas con antecedentes familiares de adenomas o cáncer colorrectal.
- Personas con antecedentes de poliposis adenomatosa familiar u otras poliposis colónicas.
- Personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Personas que cumplan criterios clínicos de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

Para la segunda fase del programa –la pesquisa del CCR en población general- se establece como la estrategia más apropiada para la población general en nuestro país el test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal anual para una población objetivo constituida por las personas de ambos sexos entre 50 y 75 años sin riesgo adicional por antecedentes.

Esta elección se debe acompañar con la capacidad del sistema de salud y la disponibilidad de colonoscopia complementaria, asegurando la accesibilidad y la calidad adecuadas.

Criterios de inclusión de la segunda fase:

- Personas con riesgo habitual o promedio de CCR.
- Que participen voluntariamente del programa.
- Sin síntomas que puedan relacionarse con patología colónica.

El programa se implementa en distintos niveles, cada uno cumpliendo una función dentro de un circuito de captación – diagnóstico –tratamiento – seguimiento:

Primer nivel (Agentes sanitarios, promotores de salud y CAPS)

1. Detección de personas con riesgo elevado de cáncer colorrectal/captación de personas con riesgo promedio para la realización del TSOMF

2. Ofrecimiento de consulta especializada y derivación al consultorio de evaluación de riesgo/ realización del TSOMF

Segundo nivel (Consultorio de evaluación de riesgo en CAPS u Hospital de referencia)

1. Análisis del riesgo de la persona y su familia a través de una entrevista de evaluación de antecedentes familiares y personales
2. Registro en la base de datos del programa
3. Indicación de la recomendación personal y familiar de pesquisa de acuerdo al riesgo
4. Derivación y facilitación del acceso a los exámenes y eventuales tratamientos
5. Seguimiento y vigilancia del paciente

Tercer nivel (Centros de estudio y tratamiento en los hospitales referencia)

Realización de métodos de estudio y tratamiento necesarios: endoscopías diagnósticas y terapéuticas, biología molecular, test genéticos, inmunohistoquímica, anatomía patológica, cirugías etc.

Cuarto nivel del programa (Unidad de coordinación central - unidad provincial o jurisdiccional)

1. Coordinación de las diferentes unidades del programa.
2. Creación de organismo consultor multidisciplinario de referentes de los grupos de riesgo.
3. Elaboración de guías nacionales de control, diagnóstico y tratamiento de CCR.
4. Elaboración de materiales de difusión.
5. Capacitaciones periódicas a todos los agentes involucrados.
6. Monitoreo y evaluación del Programa.

Anexo 2. Descripción de los estudios de evaluación económica (Modelo de Markov) seleccionados sobre tamizaje del cáncer colorrectal

Estudio y país	Alternativas	Población	Perfil epidemiológico (año 2011)	Moneda y año	Perspectiva del Análisis	Medida de efectividad	Costos considerados	Descuento	Resultado (RCEI) (en dólares PPP de 2011)	Conclusión: Estrategia más costo-efectiva
Sonnenberg 2000 EE.UU.	No intervención, SOMF, SIGF, COL (diferentes alternativas en función de los resultados a pruebas previas)	Población general de 50 años en adelante	Esperanza de vida: 79 Gasto en Salud Per capita (1): 8,553 Incidencia CCR (2): 25 Mortalidad CCR (3): 7.7	Dólares EEUU de 2000	Tercer Pagador	AVG	Costos directos	3%	Versus No intervención: * SOMF: 13392\$/AVG * COL: 15154\$/AVG SIGF dominada por COL COL vs SOMF: 15706\$/AVG	SOMF y COL
Fernández Marcos et al 2011 España	No intervención SOMFi anual y bienal SOMFg anual y bienal SIGF cada 5 años COL cada 10 años y única a los 50 años	Población general de 50 años en adelante	Esperanza de vida: 82 Gasto en Salud Per capita (1): 3,002 Incidencia CCR (2): 33.1 Mortalidad CCR (3): 8.4	Euros de 2007	Tercer Pagador	AVAC	Costos directos	3%	Versus No intervención: * SOMFi anual: 2347.3\$/AVAC * SOMFi bienal: 2436.7 \$/AVAC * SOMFg anual: 2413.6\$/AVAC * SOMFg bienal: 2531.6\$/AVAC La SIGF y COL fueron dominadas (mayores costes y menor eficacia) por una combinación de SOMF y no cribado.	SOMFi anual
Pinzon Florez et al. 2012 Colombia	No intervención SOMFi anual y bienal SOMFg anual y bienal SIGF cada 5 años COL cada 10 años SOMFg anual+SIGF cada 5 SOMFi anual+SIGF cada 5	Población general de 20 años en adelante (el tamizaje comienza a los 50 años hasta los 75 años)	Esperanza de vida: 74 Gasto en Salud Per capita (1): 741 Incidencia CCR (2): 12.9 Mortalidad CCR (3): 7.0	Dólares EEUU de 2010	Tercer Pagador	AVG	Costos directos	3%	Versus No intervención: SOMFi anual: 223242.9 \$/AVG SOMFi bienal: 100397.7 \$/AVG SOMFg anual: 558205.8 \$/AVG SOMFg bienal: 10657.9 \$/AVG SOMFg anual+SIGF cada 5: 1558179.4\$/AVG SOMFi anual+SIGF cada 5: 799463.1 \$/AVG La SIGF y COL cada 10 fueron dominadas por no intervención y SOMF	TSMOFg bienal (utilizando el PBI per cápita como umbral para la elección, sugerido por la OMS para países en desarrollo)
Telford et al. 2010 Canada	No intervención SOMFg anual SOMFi anual COL cada 10 años	Población general de 50 años en adelante	Esperanza de vida: 81 Gasto en Salud Per capita (1): 4,545 Incidencia CCR (2): 35.2 Mortalidad CCR (3): 8.8	Dólares canadienses de 2007	Tercer Pagador	AVAC	Costos directos	5%	SOMFg anual: 9361.1 \$/AVAC SOMFi anual: 488.8 \$/AVAC COL cada 10 años: 4088.1 \$/AVAC	SOMFi y COL utilizando un umbral establecido de \$50000 por disponibilidad a pagar.
Sharp et al. 2012 Irlanda	No intervención SOMFg bienal SOMFi bienal SIGF unica vez a los 60 años	Población general de 30 años en adelante (tamizaje 55 años hasta los 74 años)	Esperanza de vida: 81 Gasto en Salud Per capita (1): 3,748 Incidencia CCR (2): 34.9 Mortalidad CCR (3): 8.9	Euros de 2008	Tercer Pagador	AVAC	Costos directos	4%	Versus No intervención: SOMFi bienal: 1370.2 \$/AVAC SIGF unica vez a los 60 años: 478.1 \$/AVAC SOMFg fue dominada	SOMFi y SIGF unica vez
Van Rossum et al. 2011 Holanda	No intervención SOMFg SOMFi	Población general de 50 años en adelante	Esperanza de vida: 81 Gasto en Salud Per capita (1): 5,321 Incidencia CCR (2): 40.2 Tasa de Mortalidad CCR (3): 11.2	Euros de 2010	Tercer Pagador	AVG	Costos directos	3%	SOMFi domina la No intervención y SOMFg	SOMFi
Espinola, Maceira y Palacios 2015 Argentina	No intervención SOMFi anual COL cada 10 años	Población general de 50 años en adelante	Esperanza de vida: 76 Gasto en Salud Per capita (1): 1,342 Incidencia CCR (2): 23.8 Mortalidad (3): 10.0	Pesos argentinos de 2014	Tercer Pagador	AVG	Costos directos	3%	Versus No intervención: SOMFi anual: 192.9 COL cada 10 años: 303.41	SOMFi anual

Notas: SOMF: Test de Sangre Oculta en Materia Fecal; SOMFi: Test de Sangre Oculta en Materia Fecal inmunoquímico; SOMFg: Test de Sangre Oculta en Materia Fecal guayaco; SIGF: sigmoidoscopia flexible; COL: Colonoscopia, AVG: Años de vida ganados; AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio de Costo-efectividad Incremental. (1) La variable Gasto en salud per capita está medida a dólares PPP 2011. (2) Tasa de incidencia CCR ajustada por edad por 100,000 habitantes. (3) Tasa de Mortalidad por CCR ajustada por edad por 100,000 habitantes. Fuente: Elaboración Propia