



Detección de neoplasias no-sida en pacientes con infección por el VIH: Diseño y primeros resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparativo de dos estrategias de cribado

Trabajo Final de Máster

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL
2022-2023**

- UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ -

Hospital General Universitario de Elche

2022-2023

Autor: Leandro López Gutiérrez

Tutor: Dr. Félix Gutiérrez Roderó, Catedrático de Medicina, Universidad Miguel Hernández

Resumen/Abstract (200 palabras):

La incidencia de los tumores no defintorios de SIDA es mayor en las personas que viven con VIH que en población general, y es una de las principales causas de muerte para ellos. El diagnóstico precoz a través de un cribado intensivo puede mejorar la evolución de la enfermedad.

El objetivo del trabajo es presentar los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el que se está evaluando la eficacia, seguridad y eficiencia un programa de cribado intensivo propuesto destinado a la detección precoz de neoplasias pulmonares, hepáticas, anales, cervicales, mamarias, de próstata, colorrectales y de piel, en comparación con el cribado convencional, recomendado por la Sociedad Europea Clínica de SIDA.

Se presenta el estado actual de reclutamiento del ensayo, los eventos neoplásicos detectados, la proporción de cribados aplicados, y las dificultades encontradas durante todo el seguimiento del estudio debido al impacto sufrido por la pandemia COVID.

The incidence of non-AIDS-defining cancers is higher in people living with HIV than in the general population, and it is one of the main causes of death for them. Early diagnosis through intensive screening can improve the course of the disease.

The aim of the work is to present the preliminary results of a multicenter randomized clinical trial in which the efficacy, safety, and efficiency of a proposed intensive screening program for the early detection of lung, liver, anal, cervical, mammary, prostate, colorectal and skin, compared with conventional screening, recommended by the European AIDS Clinical Society.

The number of patients recruited, the neoplastic events detected, the proportion of screenings applied, and the difficulties encountered during the entire follow-up of the study due to the impact suffered by the COVID pandemic will be analyzed.

Palabras clave/keywords:

Cáncer, Detección temprana, Infección VIH, Tumor no defintorio de SIDA, Cribado

Cancer; Early detection; HIV infection; Non-AIDS-defining cancers; Screening

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo general	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. HIPÓTESIS	7
3.1 Estado de la cuestión	7
4. METODOLOGÍA.....	10
4.1 Diseño.....	10
4.2 Sujetos.....	10
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	10
4.4 Variables a estudio	10
4.4.1 Recogida de variables.....	11
4.5. Análisis de datos.....	11
4.6 Dificultades y limitaciones.....	11
4.6.1 Dificultades.....	11
4.6.2 Limitaciones	13
4.7 Aspectos éticos a tener en cuenta	13
5. PLAN DE TRABAJO	15
5.1 Cribados.....	15
5.1.1 Cribado convencional.....	15
5.1.2 Cribado ampliado	15
5.2. Datos obtenidos	16
5.2.1 Datos demográficos	16
5.2.2 Cribado hepático	16
5.2.3 Cribado anal	17
5.2.4 Cribado de cérvix.....	17
5.2.5 Cribado de próstata.....	17
5.2.6 Cribado de mama	17
5.2.7 Cribado de colon	17
5.2.8 Cribado pulmonar	17
5.2.9 Cribado de piel	18
5.2.10 Otros TNDS	18
5.2.11 Acontecimientos adversos y pérdidas de seguimiento.....	18
5.3. Análisis e interpretación de los resultados	19
5.3.1 Análisis primario.....	19

5.3.2 Análisis secundario.....	20
5.3.3 Análisis terciario.....	22
5.4. Consideraciones finales y conclusiones.....	23
5.5. Recomendaciones para futuras investigaciones.....	24
6. APLICABILIDAD Y TRANSFERENCIA.....	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26
Anexo I.....	29
Anexo II.....	30



1. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas son una de las principales causas de morbimortalidad en la población general (PG)(1) y en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (PCVIH). Con la generalización del tratamiento antirretroviral (TAR), la incidencia de las neoplasias definatorias de sida, como el sarcoma de Kaposi, ha disminuido drásticamente en esta población, de forma que los denominados tumores no definatorios de sida (TNDS) son en la actualidad más frecuentes y constituyen ya una de las causas de muertes en PCVIH (2).

Se ha visto que en PCVIH la incidencia de este tipo de tumores es de 2 a 3 veces más elevada que en población general(3).

Se ha visto en una reciente revisión sistemática que analiza datos de más de 600.000 PCVIH que la incidencia de TNDS ha aumentado progresivamente desde la introducción del TAR (4).

Las causas de este aumento de incidencia no están bien definidas, pero se habla de varios factores.

Primeramente, desde la introducción efectiva del TAR como tratamiento, se ha logrado un mejor control virológico e inmunológico del virus (5), lo que genera una mayor calidad y esperanza de vida. Esto ha provocado un envejecimiento en las PCVIH, lo que les hace más proclives a contraer cualquier tipo de enfermedad. En el caso de los TNDS, se ha visto que están asociados a multitud de factores, entre ellos, el envejecimiento (6), ya que la propia división celular es un factor que con el tiempo puede acabar desembocando en la patología.

Por otra parte, el aumento de supervivencia de la población, y, por ende, el aumento del tiempo en el que el virus está dentro del organismo puede favorecer la oncogénesis, debido a la inmunosupresión, la inflamación crónica y activación inmunológica continua(7). Además, se ha visto que en las PCVIH hay una mayor incidencia de tabaquismo, siendo este un factor de riesgo de cáncer(8).

Se ha visto que en las PCVIH los cánceres más frecuentes son el cáncer de pulmón, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma anal y el carcinoma de cérvix (9). También se ha visto que otros tumores como el cáncer de mama, próstata, colorrectal o de piel, incluyendo los melanomas, pueden ser más agresivos en PCVIH.

Se estima que 1 de cada 3 PCVIH puede acabar falleciendo a causa de neoplasias malignas (10).

No se ha establecido un consenso sobre qué estrategia puede ser la mejor para cribados en PCVIH. En algunas de las guías de práctica clínica en PCVIH, como las españolas de GeSIDA, o las europeas (11), se recomiendan las estrategias que ya se aplican en población general, que ya han demostrado beneficio en términos de mortalidad.

No obstante, debido a que en PCVIH se ha visto que la incidencia de TNDS es mayor, se podría dar estar produciendo un infradiagnóstico, puesto que estas estrategias podrían ser insuficientes.

El objetivo del trabajo es presentar los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el que se está evaluando la eficacia, seguridad y eficiencia de un programa de cribado intensivo destinado a la detección precoz de neoplasias pulmonares, hepáticas, anales, cervicales, mamarias, de próstata, colorrectales y de piel, en comparación con el cribado convencional. El ensayo clínico aleatorizado es el diseño idóneo para evaluar la eficacia y para determinar si esta estrategia podría implicar complicaciones que superasen los beneficios y si es coste-eficaz.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Se pretende evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de un programa ampliado de cribado para el diagnóstico precoz de TNDS en PCVIH en comparación con la práctica habitual, analizando el número de TNDS diagnosticados precozmente con dicha estrategia.

2.2 Objetivos específicos

Se pretende:

- 1.- Comparar la incidencia de TNDS diagnosticados de forma precoz en PCVIH sometidos a la estrategia de cribado ampliado frente a la estrategia de cribado convencional.
- 2.- Analizar la seguridad de dicho programa, analizando los eventos adversos del mismo, incluyendo las intervenciones innecesarias.
- 3.- Analizar la relación coste-utilidad del programa de cribado ampliado, incluyendo la tasa de éxito de seguimiento de pacientes y realización de pruebas.

3. HIPÓTESIS

Un programa ampliado de cribado de cáncer en PCVIH puede favorecer su detección precoz y mejorar el pronóstico de las personas que viven con el virus, con una tasa aceptable de intervenciones innecesarias, y puede ser coste-eficaz.

3.1 Estado de la cuestión

Como ya se ha mencionado en el apartado de *Introducción*, hay varios estudios epidemiológicos en marcha respecto a la incidencia y alcance que tienen las neoplasias tanto en PG como en PCVIH.

En cuanto al **cáncer de pulmón**, existen en la bibliografía diversos estudios que han demostrado que la incidencia de cáncer en PCVIH es mayor que en PG, incluso tras estandarizarla y ajustarla por tabaquismo, alcanzado un riesgo de 2,5 veces mayor en PCVIH que en PG (12). Además, es bien sabido que el tabaquismo es el principal factor de riesgo asociado al cáncer de pulmón, tanto en PG como en PCVIH(13).

En 2011 el primer gran estudio aleatorizado, *National Lung Screening Trial (NLST)*, con más de 53.000 participantes, demostró una reducción del 20% de la mortalidad por cáncer de pulmón y un 6,7% de reducción de la mortalidad global en PG fumadora a la que se realizó a cribado de cáncer de pulmón con 3 tomografías computarizadas de baja dosis (TCBD) anuales comparado con radiografía simple de tórax (14). Sus criterios de inclusión fueron fumadores activos de 55 a 74 años o que hubiesen abandonado el hábito tabáquico en los últimos 15 años y con un índice de consumo acumulado de al menos 30 paquetes-año (IPA). Posterior a los resultados de esta investigación, la estrategia se implantó en EEUU y se sigue discutiendo a nivel gubernamental de si se ha de incluir en Europa (15). Para ello, en Europa se lleva a cabo el estudio *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON)*, que cuenta con 15792 pacientes asignados al azar para que se les realice o no TCBD. A los 10 años de seguimiento se ha demostrado que en el grupo de cribado la mortalidad ha sido menor, 24% en hombres y 33% en mujeres. (16) Aunque la adición tardía de mujeres en el estudio puede causar una pérdida de interés en su fortaleza estadística, los investigadores aproximan que se han prevenido 60 muertes por causas pulmonares. Esto deja ver que esta estrategia de cribado mediante TCBD puede ser de especial interés en PCVIH y en PG, por lo que también sería de especial interés seguir demostrando los beneficios de los TCBD en otros estudios (16).

En Francia se ha realizado otro estudio, publicando en 2016, que demuestra que una estrategia de cribado mediante TCBD es segura y eficaz, aplicada en PCVIH fumadoras (17). Aquí han incluido PCVIH mayores de 40 años, fumadores activos o exfumadores recientes (3 años o menos) y con un IPA de 20, añadiendo aspectos inmunológicos como un nadir de CD4 <350 células/ μ l y unos últimos CD4 \geq 100 cél/ μ l. La prevalencia de cáncer detectada en el estudio fue del 2,03%, correspondiente a 10 tumores, 9 de ellos diagnosticados gracias a TCBD, y 6 de ellos en estadios precoces. Además, el número de procedimientos invasivos fue aceptable y no se comunicaron efectos adversos.

En cuanto al **cáncer hepatocelular (CHC)**, ya se ha estudiado previamente en nuestro país el riesgo de desarrollar CHC en pacientes coinfectados por VIH o Virus de la Hepatitis C (VHC), encontrándose que una proporción significativa de los casos de CHC están coinfectados (18). Se ha sugerido también que en PCVIH el CHC podría ser más sintomático y diagnosticarse antes que en PG, teniendo también una mayor alfafetoproteína (AFP) en sangre (19). Un estudio multicéntrico italiano también ha sugerido una mayor mortalidad por CHC en PCVIH que en PG, remarcando la necesidad de un programa efectivo de cribado para esta población (20). Se ha visto que la incidencia ha aumentado estos últimos años desde la época TAR (21), y que el tratamiento una vez se padece la enfermedad es más complicado en PCVIH que en PG (22).

La estrategia de cribado recomendada se basa en realizar pruebas ecográficas de manera semestral en aquellos pacientes que sufran cirrosis, sea cual sea la causa de la misma. Al haberse visto que la incidencia de CHC en PCVIH es mayor y más agresiva (19) sería recomendable realizar un cribado más exhaustivo que el recomendado. Ya existen revisiones sistemáticas de coste-efectividad en población cirrótica que proponen que la combinación de ecografía y AFP parece que podría ser coste-eficaz (23).

En cuanto al **cáncer anal**, se ha visto que su incidencia en la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) puede alcanzar 144 casos/100,000 personas-año. La coinfección por el virus del papiloma humano (VPH), junto al tabaco, el ser HSH y la inmunodepresión son los principales factores de riesgo (24). Al igual que en otros cánceres, se ha visto que la incidencia de cáncer anal aumentó de forma significativa coincidiendo con la introducción del TAR a finales de los años 90 y el aumento de supervivencia de las PCVIH, y es muy superior a la de las no infectadas, por lo que es en la población VIH en la que surge la necesidad adoptar medidas de prevención(24). Las estrategias que se utilizan en el cáncer anal se basan en su mayoría en los fundamentos de las estrategias utilizadas en el cribado de cáncer de cérvix, ya que biológicamente son afecciones similares, en las que se ha visto que el cáncer va precedido por lesiones intraepiteliales de alto grado (25).

El cribado de cáncer anal se basa en examen digital y la citología en medio líquido anual, recomendándose anoscopia de alta resolución (AAR) en los casos de displasia de cualquier grado, con biopsia de todas las lesiones que cambien de coloración con la tinción con ácido acético y lugol durante la realización de la anoscopia (26). En los casos en los que la biopsia demuestre la existencia de neoplasia intraepitelial anal de bajo grado (LSIL) (grado I) se recomienda seguimiento con AAR semestral o anual, y cuando existe neoplasia intraepitelial alto grado (HSIL) (II o III) se recomienda tratamiento ablativo o quirúrgico, que ha demostrado su efectividad(25). Al igual que ocurre a nivel del cérvix, se asume que la identificación temprana y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal reducirán la incidencia de cáncer anal invasivo.

En cuanto al **cáncer de cérvix**, se recomienda como cribado una citología cervical durante el primer año en mujeres sexualmente (entre los 21 y los 64 años). Si la citología es normal, se realizarán controles anualmente. Si la citología es anormal (ASCUS, LSIL o HSIL) se prosigue con una colposcopia y se biopsian las lesiones (27).

Las pruebas de detección del VPH también se recomiendan encarecidamente debido a su ya probado efecto oncogénico. También se recomienda la administración de la vacuna frente a VPH en toda mujer con VIH, ya que ayuda en la prevención de cáncer de cérvix, de ano, de vulva y de vagina (27).

En el caso del **cáncer de mama**, parece que el riesgo en PCVIH puede llegar a ser incluso menor que en PG (28), aunque la mortalidad sea mayor y la edad a la que se padece el cáncer sea más precoz (29). Se propone que el cribado debería ser al menos el mismo que en PG, mamografías en mujeres entre 50 y 69 años con una frecuencia de 1 o 2 años (27).

En el caso del **cáncer de próstata** tampoco parece que haya un riesgo aumentado y por tanto el cribado debe ser el de la PG (27). Actualmente las estrategias de cribado de cáncer de próstata y, concretamente el uso de antígeno prostático específico (PSA), no tienen demostrado un efecto significativo, ni en la presentación clínica ni en el estadio del tumor. Por ello, tan sólo se podría recomendar un examen digital rectal, e incluir, o no, la determinación en sangre de PSA cada 1 a 3 años en varones mayores de 50 años.

En el caso del **cáncer de colon**, las recomendaciones son las mismas que para PG (30). Las guías europeas recomiendan sangre oculta en heces (SOH) cada 1-3 años entre los 50 y 75 años, y en España la recomendación es sangre oculta en heces a partir de los 50 años, pudiendo empezar a los 40 si el riesgo es alto (antecedentes familiares, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.).

En el caso del **cáncer de piel**, se sabe que el melanoma es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, alcanzando hasta un 26% más de riesgo que en PG(31). Se recomiendan estrategias de cribado en pacientes con mayor riesgo, centradas en el autoexamen de la piel y la evaluación por parte de un profesional capacitado al menos una vez al año, como podrían ser las PCVIH (32).

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de intervención.

4.2 Sujetos

Para el cálculo del tamaño muestral, hemos estimado una incidencia de cáncer diagnosticado en estadio precoz del 2% en el grupo intervención y del 1% en el grupo control. Con una potencia estadística del 80% y un porcentaje de pérdidas de seguimiento del 20%, se estima que para un contraste unilateral sería necesario incluir 850 sujetos en el grupo expuesto (intervención ampliada) y 850 en el grupo no expuesto (intervención estándar) (1:1), con una muestra total de 1.700 pacientes seguidos durante 6 años

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

- Se definen como criterios de inclusión: personas adultas de sexo masculino al nacimiento ≥ 40 años con infección VIH constatada y que acepten entrar al estudio tras firmar el consentimiento informado y personas adultas de sexo femenino al nacimiento ≥ 18 años con infección VIH constatada que acepten entrar al estudio tras firmar el consentimiento informado. Esta diferencia de edad busca equiparar ambas poblaciones.
- Se definen como criterios de exclusión: neoplasia o enfermedad definitiva de sida activa, antecedentes de TNDS en los últimos 10 años, esperanza de vida < 5 años, embarazo o lactancia activa, personas que rechacen participar en el estudio y cualquier criterio que a juicio clínico impida al paciente participar en este estudio.

4.4 Variables a estudio

Se pretende recoger (siempre que estén disponibles) las siguientes variables:

- Tabaquismo (activo, exfumador, fecha del último consumo e índice de paquetes-año acumulado, IPA)
- Presencia de hepatopatía crónica (causa de la misma, grado de fibrosis, valores del último Fibroscan® previo a la inclusión, valor de AFP inicial)
- TNDS incidentes durante el periodo de seguimiento (estadio de cada uno de ellos)
- Número de TCBD realizados (fechas y resultado de cada uno) junto al número de intervenciones adicionales asociadas a resultados patológicos (PET-TAC bronoscopias y biopsias realizadas)
- Número de ecografías abdominales realizadas
- Número de citologías anales realizadas junto al número de anoscopias y biopsias asociadas realizadas (fechas y resultado de cada una)
- Número de citologías cervicales realizadas junto al número de determinaciones de VPH, colposcopias y biopsias realizadas asociadas (fechas y resultado de cada una)
- Número de mamografías realizadas junto al número de ecografías y biopsias de mama asociadas realizadas (fechas y resultado de cada una)

- Tactos de próstata realizados junto a los valores de PSA determinados y el número de ecografías y biopsias prostáticas asociadas realizadas (fechas y resultado de cada uno)
- Detección de SOH durante el seguimiento y número de colonoscopias y biopsias de colon asociadas realizadas (resultado y fechas de cada uno)
- Número total de procedimientos adicionales y número de procedimientos fuera de protocolo realizados

4.4.1 Recogida de variables

Se ha realizado la recogida de datos de manera prospectiva, tomando como fuente de información principal la historia clínica del paciente registrada en las Unidades de Enfermedades Infecciosas/VIH de los centros participantes. La información se ha ido registrando en un cuaderno de recogida de datos (CRD) de la plataforma REDCap, administrada por FISABIO.

El estudio está siendo monitorizado por un equipo independiente contratado para tal efecto, la *Contract Research Organization (CRO) Clinical Trials*.

4.5. Análisis de datos

Se ha evaluado las características demográficas generales de los PCVIH, haciendo hincapié en la distribución etaria, hábitos tabáquicos, distribución en sexo, nadir CD4, estado inmunológico a la entrada, coinfección por virus de la hepatitis, categoría de transmisión y carga viral de VIH.

El análisis primario es la comparación de pruebas realizadas y resultados obtenidos en ambos grupos (intervención vs control), centrado el principio de intención de cribar junto al cribado finalmente realizado. Esto se podría utilizar para calcular el coste-utilidad teórico y real del estudio. Se compara también la cantidad de pruebas que tenían que realizarse frente a las que se han realizado en la práctica.

El análisis secundario profundiza en el número de procedimientos adicionales por protocolo relacionados con resultados patológicos en las pruebas de cribado iniciales. También se analizan los procedimientos fuera de protocolo realizados.

El análisis terciario compara el número de TNDS diagnosticados en ambos grupos (intervención vs control). También se analiza la mortalidad por TNDS y por cualquier causa entre ambos grupos.

4.6 Dificultades y limitaciones

4.6.1 Dificultades

La propuesta inicial del estudio contemplaba que la realización de todas las tareas asociadas se pondría en marcha y se llevaría a cabo durante los años 2019, 2020 y 2021. Durante el año 2019 se contemplaba invitar a todos los centros previstos a participar, realizar las gestiones administrativas asociadas y posteriormente reclutar a todos los pacientes. Ya durante los años 2020 y 2021 se realizaría el seguimiento, proyectando ya la necesidad de una prórroga para poder realizar el seguimiento completo.

Como ya se sabe, el 14 de marzo de 2020 el Gobierno español decretó el estado de alarma en todo el territorio nacional, junto a la interrupción de la libre circulación de los ciudadanos, que se vio reducida a actividades esenciales como la compra de alimentos y fármacos, acudir a puestos de trabajos sanitarios esenciales y desplazamientos por motivos de fuerza mayor.

Durante las posteriores semanas al cierre del país se produjo a nivel nacional un incremento progresivo de las hospitalizaciones por COVID-19. Este estudio se desarrolla en su totalidad en las Unidades de Enfermedades Infecciosas y los Servicios de Medicina Interna de los centros participantes, y son estas mismas unidades las que tuvieron que hacer frente a la asistencia de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desde el inicio de la pandemia.

El impacto de la pandemia sobre el funcionamiento de estos Servicios fue enorme, generando una carga de trabajo masiva. Supuso y ha supuesto un reto organizativo sin parangón, puesto que no ha habido precedentes en la historia moderna de una pandemia de estas características. Por ello las Unidades participantes se vieron obligadas a paralizar las actividades programadas, incluyendo las consultas externas con los pacientes del proyecto, lo que afectó tanto al seguimiento como al reclutamiento, ya que las medidas de distanciamiento social y los requisitos de la cuarentena impidieron a los pacientes acudir a consulta. Las intervenciones programadas que se realizan en otras unidades también se interrumpieron, ya que la actividad asistencial de los hospitales en general en esa época se redujo al mínimo.

Además, los recursos disponibles y los esfuerzos realizados en investigación se destinaron a la investigación en COVID-19 fundamentalmente, ya que la necesidad de conocimiento de la enfermedad en ese momento era apremiante, lo que desplazó cualquier estudio de otra índole que estuviese siendo realizado, incluyendo este.

La naturaleza multicéntrica del estudio también lo ha hecho más vulnerable a la pandemia, ya que cada centro ha sufrido en distinta medida el impacto de la misma, junto al hecho de que cada comunidad autónoma (CCAA) legisló la desescalada de manera diferente.

Por otra parte, esta misma naturaleza multicéntrica y pragmática del estudio es una dificultad añadida al desarrollo del mismo. Se ha tenido que contratar una CRO independiente ya no sólo para el control de la calidad del estudio, si no para dar soporte con la puesta en marcha del estudio en cada uno de los centros. El reglaje sobre el que se basa la investigación conlleva establecer contratos de servicio, pasar el estudio por cada Comité Ético regulador en cada centro participante, y otras gestiones burocráticas que son una gran carga de trabajo añadida. Y no sólo es lo burocrático, debido a que incluso entre CCAA hay variación en determinadas maneras de cribar algunos cánceres, llegando al punto de que existen hospitales que a nivel individual llevan a cabo los cribados de manera diferente, el trabajo a nivel interno de gestión científica es mayúsculo. La coordinación y colaboración de los centros es un pilar fundamental de cualquier estudio de estas características, ya que, como se puede

concluir del apartado *Estado de la cuestión*, la mayor parte de los estudios que refuerzan la necesidad de la ejecución del IMPAC-Neo, se necesita de una gran cantidad de pacientes reclutados y un largo período de seguimiento para poder llegar a conclusiones lo suficientemente significativas como para que sirvan de argumento para tomar decisiones científicas en este campo de estudio tan crítico.

Y es imposible alcanzar altas tasas de reclutamiento sin una colaboración estrecha y un interés genuino por parte de todos los centros participantes.

4.6.2 Limitaciones

- Puede existir el riesgo de beneficio del grupo control por imitación al grupo intervención, ya que las pruebas a realizar coinciden.
- Es improbable que se alcance el número de pacientes y tiempo de seguimiento necesarios para detectar diferencias de mortalidad. Por ello, prima el análisis de la detección precoz de eventos neoplásicos.
- La información clínica disponible en todos los centros no es homogénea, por lo que determinados análisis individuales pueden tener más fuerza estadística que otros.
- Toda la información analizada proviene de una centralización en el CRD. Esto puede causar pérdidas de información o demoras en la actualización de los eventos, dificultando el seguimiento de eventos y el análisis de los mismos.
- No todos los centros realizan todas las pruebas contempladas en el estudio, lo que puede dejar a determinados pacientes sin cribarse a pesar de que les correspondía ser incluidos en ese cribado.
- El carácter pragmático del estudio ha tenido como máxima evitar en la medida de lo posible visitas adicionales a los pacientes. Esto puede haber llevado a pérdidas en la realización de alguna prueba por no poderse haber realizado junto a la consulta de clínica habitual del paciente.
- El error humano en la interpretación de pruebas realizadas puede desembocar en un aumento de gastos no asociados realmente a la ejecución del estudio, llevando a repetición pruebas que sin ese error no tendrían que replicarse.

4.7 Aspectos éticos a tener en cuenta

La información recabada del paciente se ha incorporado a registro de actividades, para el adecuado seguimiento, gestión y ejecución del estudio. Toda la información debe quedar reflejada en la historia clínica (archivos médicos del estudio) de cada centro.

El acceso a la información debe estar restringido al médico del estudio, al Comité de Ética de la Investigación y a personal autorizado por el estudio (monitores del estudio, auditores). Cuando lo precisen se podrá comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre ha de mantenerse la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Para ello ha de codificarse la información identificada mediante un código alfanumérico (del tipo ABC123) de acuerdo con la Ley 14/2007 sobre Investigación Biomédica y el Real Decreto 1090/2015 sobre Ensayos Clínicos. Una vez codificada, la información que da el vínculo entre la información y el paciente se guardará de forma segura y confidencial en el centro donde se realiza el estudio.

En caso de que se genere cualquier publicación científica relacionada, la información ha de mantenerse codificada.

El paciente ha de conocer su derecho a acceder a la información recogida, su modificación o eliminación, y a discontinuar su participación en el estudio en cualquier momento, información reflejada en la Hoja de Información del Paciente (HIP).

Por obligación legal la información del estudio ha de conservarse en un lugar seguro durante un mínimo de 25 de años según la legislación actual.



5. PLAN DE TRABAJO

5.1 Cribados

Se trata de un Ensayo clínico de intervención con un seguimiento inicial de 3 años, que se ha extendido a 6 años.

El estudio consta de dos grupos donde la pertenencia a cada uno de ellos depende totalmente del azar, mediante un algoritmo diseñado para ese fin.

El grupo convencional recibirá las pruebas de la clínica habitual recomendada en población general.

El grupo de intervención ampliada recibirá las pruebas necesarias para detectar la aparición de tumores malignos como son el cáncer de pulmón, hígado, ano, cérvix (mujeres), mama (mujeres), próstata (hombres), colón y piel.

Todos los pacientes firman un Consentimiento Informado (CI) previo a la entrada al estudio, acompañado de una copia de la HIP que recoge toda la información de las pruebas del estudio, la razón por la que se lleva a cabo y los derechos del paciente.

En consulta se utiliza un organigrama (**Figura 1. Anexo I**) para cribar las características de cada paciente y decidir si entra de manera individual en cada cribado.

5.1.1 Cribado convencional

- Ecografía semestral a todas las personas con cirrosis o infección por virus hepatitis B (VHB) con cualquier grado de fibrosis crónica y con factores de riesgo para el desarrollo de CHC (varones asiáticos >40 años, mujeres asiáticas >50 años, africanos o antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular).
- Examen digital rectal y citología anal cada 1-3-6 años a todos los HSH y mujeres con citología cervical anormal, verrugas genitales o relaciones sexuales anales.
- Citología cervical cada 1-3-6 años a todas las mujeres sexualmente activas y la prueba para la detección del VPH en la visita inicial.
- Mamografía cada 1-3-6 años a mujeres entre 50 y 70 años.
- Examen digital rectal cada 1-3-6 años a todos los varones ≥ 50 años y extracción de sangre para realizar la determinación de un biomarcador prostático (PSA).
- Muestras de heces para determinar sangre oculta en heces cada 1-3-6 años a personas entre 50 y 75 años.

5.1.2 Cribado ampliado

- TCBD torácica anual a personas mayores de 40 años de edad, fumadores activos o que lo hubiesen abandonado en los últimos 15 años, con un IPA ≥ 20 y sin contraindicaciones para la cirugía torácica.
- Ecografía semestral a todas las personas con hepatopatía crónica con fibrosis $\geq F3$ de cualquier causa (incluyendo infección por VHC) o cualquier fibrosis para VHB crónica; y

determinación de un biomarcador hepático (AFP) en su extracción de sangre semestral.

- Examen digital y citología anal semestral a todos los HSH y mujeres con citología cervical anormal, verrugas genitales o relaciones sexuales anales. Se realizará una anoscopia anal con biopsia en caso de que el resultado de la citología sea anormal.
- Citología cervical semestral a todas las mujeres sexualmente activas y con periodicidad anual, la prueba de detección del VPH.
- Mamografía anual a mujeres entre 45 y 70 años.
- Examen digital rectal anual a todos los varones ≥ 50 años y extracción de sangre para realizar la determinación de un biomarcador prostático (PSA).
- Muestras de heces para determinar SOH anual a personas > 40 años.
- Inspección general anual en busca de lesiones cutáneas sugestivas de malignidad.

5.2. Datos obtenidos

El reclutamiento comenzó el 25 de junio de 2019, pero desafortunadamente se vio interrumpido por la pandemia de COVID-19. Debido a la demora general en el reclutamiento, la duración del estudio se ha extendido. En los primeros análisis previos intermedios no aparecieron indicativos de problemas de seguridad y el estudio ha seguido su curso.

El corte de datos para realizar este análisis se realizó el 22 de junio de 2023, manteniendo el recuento de pacientes incluidos a día 20 de junio de 2023.

Se han incluido en el estudio 1275 personas, con una mediana de seguimiento de 21,5 (7-33) meses.

5.2.1 Datos demográficos

En cuanto a los datos obtenidos del análisis demográfico e inmunológico de los pacientes, se aprecia (**Tabla 1. Anexo II**) una distribución pareja en cada rama de cribado, prueba que la distribución programada aleatoria ha funcionado correctamente. La mayoría de la población incluida es hombre, a pesar del ajuste realizado en el plan de trabajo en cuanto a la entrada de pacientes y la edad según su sexo. El hábito tabáquico a su vez se extiende a cerca de la mitad de la población incluida. En cuanto a la infección por virus de la hepatitis, destaca el VHC. La mayoría de los pacientes presentaban carga viral del VIH indetectable. En cuanto a la vía de transmisión, la vía HSH sigue siendo mayoritaria. Por último, las comorbilidades más registradas fueron hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión.

5.2.2 Cribado hepático

Se han incluido en el cribado hepático 135 personas. Se aprecia (**Tabla 2. Anexo II**) un descenso en el porcentaje de pruebas realizadas con el paso de los meses. Se ha detectado un Hepatocarcinoma en cada rama de cribado, 2 en total.

5.2.3 Cribado anal

Se han incluido en el cribado anal 539 personas, cerca de la mitad de la población incluida en el estudio (**Tabla 3. Anexo II**). Se aprecia un descenso del porcentaje de pruebas realizadas a lo largo de los meses (**Tabla 4. Anexo II**), manteniéndose parejo tanto en tactos como en citologías, a excepción del mes 36. El resultado patológico predominante es ASCUS en todos los meses registrados. Se han encontrado 99 lesiones precancerosas (**Tabla 5. Anexo II**) a través de las pruebas complementarias.

5.2.4 Cribado de cérvix

Se han incluido 261 mujeres en el cribado de cérvix (**Tabla 6. Anexo II**). Se observa un descenso menos uniforme en la realización de citologías de cérvix (**Tabla 7. Anexo II**) con el paso de los meses respecto a otros cribados. La incidencia de valores patológicos es claramente menor respecto al cribado anal, a pesar de las similitudes que hay entre ambos.

Se ha encontrado 1 carcinoma en la rama ampliada del cribado (**Tabla 8. Anexo II**).

5.2.5 Cribado de próstata

Se han incluido 678 hombres en el cribado de próstata (**Tabla 9. Anexo II**), incluyéndose en el planteamiento de análisis estadístico sólo éstos puesto que las mujeres no tenían posibilidad de entrar en el cribado. Se observa un descenso en el porcentaje de pruebas realizadas con el tiempo, aunque se mantiene una distribución no patológica mayoritariamente a lo largo de los meses de los valores de PSA obtenidos. Se han detectado 3 adenomas en el cribado ampliado y 2 en el cribado convencional.

5.2.6 Cribado de mama

Se han incluido 157 mujeres en el cribado de mama (**Tabla 10. Anexo II**), incluyéndose en el planteamiento de análisis estadístico sólo éstas puesto que los hombres no tenían posibilidad de entrar en el cribado. Se observa un pronunciado descenso en el porcentaje de pruebas realizadas en el tiempo en comparación a otros cribados. Se ha encontrado una neoplasia en el cribado convencional.

5.2.7 Cribado de colon

Se han incluido 907 personas en el cribado de colon (**Tabla 11. Anexo II**). Se observa un descenso en el porcentaje de pruebas realizadas en el tiempo, concentrándose las neoplasias detectadas en ambas ramas en la visita basal del estudio. Se han detectado 7 lesiones neoplásicas basales y 1 a través de pruebas adicionales en el cribado ampliado, concretamente un carcinoma. Se han detectado 4 lesiones neoplásicas en el cribado convencional. En conjunto, se han identificado 28 adenomas, 10 en el ampliado y 18 en el convencional.

5.2.8 Cribado pulmonar

Se han incluido 226 personas en el cribado pulmonar (**Tabla 12. Anexo II**). Se incluyeron 2 adicionales a través de cribado convencional pero no se realizaron pruebas en esos pacientes. Se observa un descenso en el porcentaje de pruebas realizadas en el tiempo, manteniéndose constantes los resultados anormales, a

excepción del mes 12. Se ha detectado un carcinoma en el grupo de cribado ampliado en la única biopsia registrada.

5.2.9 Cribado de piel

Se han incluido 511 personas en el cribado de piel (**Tabla 13. Anexo II**), faltando cerca de un 20% de pacientes por seguir, ya que en este cribado entran por defecto todos los pacientes que caen en la rama ampliada del estudio. Se observa un descenso en el porcentaje de pruebas realizadas en el tiempo. Se han realizado varias inspecciones fuera de protocolo. Se han detectado 4 neoplasias malignas, todas ellas de estirpe basocelular.

5.2.10 Otros TNDS

Se han detectado otros TNDS no cribados por el estudio en pacientes participantes al mismo.

- Un carcinoma de células no pequeñas nasal, con curación durante el transcurso del estudio.
- Un carcinoma urotelial sólido de alto grado en la amígdala izquierda, con curación durante el transcurso del estudio.
- Un carcinoma basocelular de vejiga, con curación durante el transcurso del estudio.
- Un cáncer metastásico de cuello, tórax y médula ósea.
- Un cáncer de células escamosas pulmonar.
- Un carcinoma epidermoide microinfiltrante con queratosis actínica en periferia en los conductos hepáticos.
- Un cáncer en el pabellón auricular izquierdo.

En los eventos en los que no se especifica curación o estirpe del TNDS no se ha reportado esa información por el momento.

5.2.11 Acontecimientos adversos y pérdidas de seguimiento

Se han reportado 2 acontecimientos adversos en el cribado convencional, distribuidos de la siguiente manera: 1 hemorragia durante una citología anal, 1 infección durante el tacto rectal del cribado prostático.

Se han reportado 5 efectos adversos en el cribado ampliado, distribuidos de la siguiente manera: 3 hemorragias durante una biopsia de colon (todas en el mismo paciente) y dolor y hemorragia durante una citología anal (ambos efectos en el mismo paciente).

Se han reportado 4 complicaciones en citología de cérvix (2 de ellas en la misma paciente), 17 complicaciones en citología anal (2 de ellas en el mismo paciente), 1 complicación durante la realización de una endoscopia y 7 complicaciones durante la realización de anoscopia (3 de ellas en el mismo paciente), sin tener ninguna de estas complicaciones efectos adversos determinados registrados.

Se han reportado 26 eventos patológicos no relacionados con el estudio que no se han tenido en cuenta en el análisis por su no relación.

Se han registrado 33 pérdidas de seguimiento (**Tabla 14. Anexo II**), con la siguiente distribución: 6 muertes (3 de ellas por malignidad, 1 de ellas especificada), 1 embarazo (salida temporal hasta finalizar lactancia), 1 error (el paciente no cumplía criterios de inclusión), 6 traslados, 13 retiradas de consentimiento y 5 pérdidas de seguimiento.

5.3. Análisis e interpretación de los resultados

5.3.1 Análisis primario

Se han observado dos tendencias generales en los cribados respecto a la intención de cribar frente al cribado finalmente realizado.

Por una parte, se ha observado un porcentaje similar para todos los cribados de una falta de registro de inclusión de cada persona en el cribado correspondiente. En el cribado hepático es de un 15,37 %, en el cribado de cérvix de un 11,87 %, en el cribado anal de un 15,53 %, en el cribado de cérvix de próstata de un 18,14 %, en el cribado de mama de un 17,62 %, en el cribado de colon de un 16,16 %, en el pulmonar de un 16,54 % y en el de piel un 16,16 %. Estos porcentajes resultan similares a pesar de las diferencias que hay en las características de cada cribado, lo que invita a preguntarse la causa de la falta de registro. Esta falta potencialmente puede generar un no seguimiento que sí que corresponde al paciente en cuestión. Esta tendencia, mostrada en todos los cribados, podría provocar una pérdida de seguimiento indirecta más similar a la esperada que la constatada en el apartado **5.3.3** del análisis del estudio. No obstante, a diferencia de la constatada en ese apartado, este registro aún puede llevarse a cabo, y esta pérdida subsanarse.

Por otra parte, se ha observado la reducción inversamente proporcional del porcentaje de seguimiento respecto a prueba requerida por más tiempo de seguimiento alcanzado. Estos resultados podrían implicar la dificultad de mantener el seguimiento con el tiempo, ya que, en este tipo de estudios de años vista, puede darse el fenómeno de que con el tiempo se vaya perdiendo el seguimiento útil de los pacientes, que, aunque no se vea reflejado como pérdida de seguimiento al uso en la salida del estudio, implica que se deja de hacerse las pruebas correspondientes por agotamiento de la persona o del centro.

En el cribado hepático (**Tabla 2. Anexo II**) el descenso se aprecia más en la rama convencional, con un descenso del 92,98% al 37,58% en el mes 6, mucho más pronunciado que el descenso en el ampliado. Se puede atribuir este descenso al hecho de que se interprete que en el cribado convencional no ha de realizarse esta prueba de manera semestral, ya que este es el único cribado que tiene estas características en la rama convencional. No obstante, no se contempla como argumento de peso debido a que el protocolo indica con claridad los procedimientos.

En el cribado anal (**Tabla 4. Anexo II**) sólo se puede realizar la comparación con los datos basales y a mes 36, y en este caso el descenso es mucho más parejo. En el cribado de cérvix (**Tabla 7. Anexo II**) ocurre de manera similar.

En el cribado de próstata (**Tabla 9. Anexo II**) el descenso es mucho más pronunciado en la realización de tacto que en la determinación de PSA. Se puede atribuir al hecho de que la realización del tacto es un proceso que implica presencialidad en consulta. La determinación de la PSA se ha realizado siempre en la propia analítica semestral del paciente, en la medida de lo posible, por lo que es un procedimiento mucho más sencillo de tomar como práctica habitual y evitar discontinuación. Desde la época COVID la tendencia hacia las consultas telefónicas se ha extendido en la población, lo que puede dificultar cualquier procedimiento que tenga que realizarse obligatoriamente de manera presencial.

En el cribado de mama (**Tabla 10. Anexo II**) el descenso más pronunciado se observa al mes 12. Los resultados obtenidos en estas inspecciones pueden ser parte de la causa de esto, ya que se ha observado que en los informes radiológicos asociados a estas pruebas ante la falta de lesiones suelen recomendarse el seguimiento clínico habitual, que es bianual, lo que puede llevar a discontinuación en esos períodos de seguimiento. También en el cribado de colon (**Tabla 11. Anexo II**) y de pulmón (**Tabla 12, anexo II**) el descenso más pronunciado se observa al mes 12.

En el cribado de piel (**Tabla 13. Anexo II**) se ha observado un factor adicional en la intención de cribar respecto al cribado realizado, y se trata de los 25 pacientes en los que se ha marcado que no tenían criterios de cribado, y del 28,48 % de inspecciones no realizadas en el día 1. El cribado de piel es un cribado que se realiza en todos los pacientes del brazo ampliado. Quizá esto mismo haga que no se tenga en consideración todas las veces, pero resulta llamativo que no se haya realizado al menos el día que se incluye al paciente en el estudio. Al igual que en el cribado de próstata con el tacto, este procedimiento ha de realizarse de manera presencial obligatoriamente, por lo que la tendencia hacia las consultas telefónicas puede haber dificultado este procedimiento.

Todos estos factores de ausencia de seguimiento y realización de las pruebas correspondientes causa que el análisis del coste-utilidad se pueda afrontar de dos maneras distintas.

Por una parte, se contempla precipitado realizar cálculos debido a la falta de tiempo de seguimiento faltante aún hasta que se complete el estudio. Por otra parte, la tendencia observada incluso en día 1 de falta de realización de pruebas, sin entrar en detalle a la causa de la misma, realzan el hecho de que en la práctica no todas las pruebas que podrían realizarse se acaban realizando. Desde la negación del paciente hasta la falta de tiempo del paciente, hay multitud de factores que pueden terminar llevando al paciente a no acudir a esa determinación, y más cuando esta ha de realizarse en un servicio poco habitual para el paciente VIH, lejos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

5.3.2 Análisis secundario

Se han contemplado en este análisis dos tipos de pruebas consideradas como adicionales: las registradas en los apartados '*Patológico*' de cada una de las tablas del

análisis y las marcadas en rojo, realizadas fuera de protocolo y por tanto por definición consideradas adicionales, que aunque no estén contempladas en el cribado, se han considerado necesarias para el análisis conjunto del estudio.

5.3.2.1 Pruebas adicionales por protocolo por positividad en el cribado

En el cribado hepático (**Tabla 2. Anexo II**) se han realizado 11 pruebas adicionales debido a un cribado positivo, lo que representa un 8,14 % respecto a la población incluida en el cribado.

En el cribado anal (**Tabla 5. Anexo II**) se han realizado 145 pruebas adicionales, un 26,9 % respecto a la población incluida en el cribado, con un porcentaje de detección de eventos de 68,27 %.

En el cribado de cérvix (**Tabla 8. Anexo II**) se han realizado 12 pruebas adicionales, un 6,03 % respecto a la población incluida en el cribado.

En el cribado de próstata (**Tabla 9. Anexo II**) se han realizado 11 pruebas adicionales, un 1,62 % respecto a la población incluida en el cribado.

En el cribado de mama (**Tabla 10. Anexo II**) se han realizado 1 prueba adicional (0,38 % respecto a población), que resulto en la detección de una neoplasia.

En el cribado de próstata (**Tabla 11. Anexo II**) se han realizado 36 pruebas adicionales (3,97 %) con una detección de 29 eventos patológicos, que representa un 3,2 % respecto a la población, pero un 80,55 % sobre la cantidad de pruebas adicionales realizadas.

En el cribado pulmonar (**Tabla 12. Anexo II**) la única biopsia realizada demostró la presencia de una neoplasia.

En el cribado de piel (**Tabla 13. Anexo II**), las 4 biopsias realizadas resultaron en neoplasia maligna, dejando fuera de este cálculo las revisiones dermatológicas adicionales por no considerarse un proceso diferente al ya realizado previamente al paciente.

Se observa como el cribado anal es el único que supera el 10% de pruebas realizadas respecto a población incluida, y en éste el porcentaje de detección de eventos es bastante elevado, acercándose al 70 %. Si nos guiamos por valores absolutos, el siguiente que más pruebas realizadas tiene recogidas sería el cribado patológico de próstata, con 36, que cuenta con una alta tasa de detección de eventos de interés para el estudio, con un 80,55 %.

Así pues, se observa que la tendencia general de todos los cribados se mantiene muy reducida la cantidad de pruebas adicionales por protocolo realizadas a los pacientes.

Esto indica que la tendencia de pruebas adicionales generadas por el estudio es baja, lo que a su vez parece afirmar el diseño decisor del estudio.

5.3.2.2 Pruebas no protocolizadas

Se han registrado un total de 97 pruebas realizadas fuera de protocolo: 34 en el cribado anal (2,76 % respecto a las 1229 correctas totales), 27 en el cribado de cérvix (5,88 % respecto a las 459 correctas totales), 8 en el cribado de próstata (0,48 % respecto a las 1639 correctas totales), 2 en el cribado de mama (1,16 % respecto a las 171 correctas totales), 2 en el cribado de colon (0,16 % respecto a las 1231 correctas totales), 24 en el cribado de piel (3,05 % respecto a las 788 correctas totales).

Se observa que no se han generado pruebas fuera de protocolo en exceso, ya que el sumatorio supone el 1,75 % respecto a las pruebas totales protocolizadas en esos cribados.

5.3.3 Análisis terciario

Hasta el momento a través de los procedimientos contemplados en el estudio se han detectado 21 neoplasias y 132 lesiones neoplásicas premalignas, que quedan distribuidas de la siguiente manera: 2 casos de carcinoma hepatocelular (1 en cribado ampliado, 1 en cribado convencional); 11 casos de neoplasia colorrectal (7 en cribado ampliado y 4 en cribado convencional) y 1 carcinoma colorrectal (en el cribado ampliado); 1 caso de neoplasia de mama (en cribado convencional); 1 caso de cáncer de pulmón (1 en cribado ampliado, 1 en pruebas fuera de las contempladas por el estudio, en un paciente que está incluido en el cribado convencional, por lo que no se añade en este conteo); 1 cáncer de cuello uterino (en cribado ampliado) y 4 casos de carcinoma basocelular de piel, todos ellos en el cribado ampliado. Entre las lesiones premalignas, la mayoría de ellas son lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado anales y cervicales, junto a lesiones precursoras de adenocarcinoma colorrectal (10 en cribado ampliado; 18 en cribado convencional).

Estas 21 neoplasias sobre la población de estudio suponen un 1,68 %, que al ajustar haciendo la distinción por cribado en el que han sido detectados, 14 fueron detectadas en el ampliado, lo que supone un 2,21 % respecto a los pacientes incluidos en ese cribado (consistente a lo planteado). En el convencional quedaría un 1,08 % con las 7 neoplasias detectadas, por lo que los datos observados hasta ahora coinciden con los planteados.

Se han registrado 32 pérdidas de seguimiento con la siguiente distribución: 14 en el convencional, 43,75% del total de salidas; 18 en el ampliado, 56,25% del total de salidas. Estas 32 salidas a su vez suponen un 2,58 % respecto al total de participantes, muy inferior a las pérdidas de seguimiento esperadas (20%). No obstante, aún queda podría aumentar con el resto del tiempo de estudio. Sin embargo, al ser tan reducido actualmente se puede considerar que no llegará al porcentaje contemplado, suceso beneficioso para el poder estadístico del estudio.

La mortalidad, hasta el momento, ha sido muy baja. La causa mayoritaria son malignidades, pero las tres registradas siguen siendo muy poco representativas para proponer conclusiones.

No obstante, en este apartado se ha querido destacar la muerte del paciente asociado al carcinoma de células no pequeñas, que tras este análisis se observó ser el mismo paciente al que se le detectó una neoplasia de pulmón desde el cribado convencional, es decir, por procedimientos ajenos al estudio. Se genera una situación en la que se debe tener en consideración qué podría haber pasado con ese paciente si el cribado convencional ya tuviese recogido como práctica habitual la realización de cribado pulmonar, puesto que quizá la detección podría haber sido más precoz.

El paciente en el que se detectó la otra neoplasia pulmonar, que si fue a través de los procedimientos del estudio, era un paciente asintomático, por lo que potencialmente también se hubiese demorado más su detección si no estuviese participando en la rama ampliada del estudio.

5.4. Consideraciones finales y conclusiones

- En cuanto al análisis primario, se concluye que es necesario continuar el estudio para poder responder a la pregunta científica con una mayor muestra, posibilitando también la realización de análisis adicionales una vez se cuente con todos los datos de seguimiento de los pacientes. La falta de registro en la inclusión de cribado de los pacientes representa un análisis de seguridad para el estudio potencialmente recuperable.

- En cuanto al análisis secundario, se observa que la planificación del estudio no genera un gran volumen de pruebas adicionales por protocolo ni fuera de protocolo. En aquellos cribados con mayor número de pruebas adicionales por protocolo, los porcentajes preliminares de detección alcanzan el 68,27 % y 80,56 % de eventos detectados.

- En cuanto al análisis terciario, se ha observado que los datos obtenidos hasta ahora concuerdan con la hipótesis planteada para el estudio. Si bien es cierto que han de matizarse varias cuestiones: se ha desgranado a lo largo de todo este trabajo los diferentes inconvenientes a los que ha tenido que enfrentarse y se sigue enfrentado el estudio a día de hoy, junto a los 4 carcinomas basocelulares detectados. Por ello, los valores de incidencia obtenidos hasta ahora en cada cribado, 2 % para ampliado y 1 % para convencional, se refieren a neoplasias y no a carcinomas.

En un análisis cenital del trabajo se puede concluir que los procedimientos contemplados y realizados hasta ahora son seguros y se mantienen dentro de los valores que se habían contemplado en un principio en la concepción de la idea de la realización del estudio.

La mortalidad detectada ha sido despreciable respecto al total de pacientes incluidos en el estudio, y no hay indicios por el momento de que pueda ser significativa en su relación al estudio. Las pérdidas de seguimiento mantienen esta tónica también, aunque estos resultados han de revisarse con cautela, ya que como se ha comentado, el porcentaje presente de población de estudio sin participación atribuida a los cribados podría acabar representando una pérdida de seguimiento indirecta.

En definitiva, los resultados obtenidos por el momento permiten continuar el estudio, y se realizarán análisis adicionales una vez se concluya el período de seguimiento.

5.5. Recomendaciones para futuras investigaciones

Se antoja atrevido realizar recomendaciones teniendo en consideración las condiciones en las que se ha desarrollado la mayor parte del estudio, ya que es difícil evaluar qué habría significado, a nivel de cifras de reclutamiento y seguimiento, la realización del estudio en un período habitual en cuanto a situación sociosanitaria se refiere.

No obstante, la conclusión que se extrae de un proyecto de estas características es que el potencial de la ciencia va muy unido a la buena voluntad de la investigación.

Todo el desarrollo de este trabajo se ha realizado bajo una financiación completamente pública y desinteresada. La participación no ha sido bonificada para ninguna de las partes, y todo el trabajo adicional que genera no tiene más compensación que la científica.

De la mano al siguiente apartado, este tipo de ciencia tiene una alta transferibilidad, ya que una vez se analicen todos los datos obtenidos puede ayudar en la toma de decisiones. En nuestro caso, hemos encontrado que las cifras acompañan a la seguridad esperadas al plantear el estudio. En el camino hacia una medicina personalizada, una estrategia de cribado de enfermedades de cualquier etiología capacitada para adaptarse a las características de cada paciente es un buen punto de partida, y este estudio, una vez concluya, puede acercar al Sistema Nacional de Salud (SNS) a ese fin.

6. APLICABILIDAD Y TRANSFERENCIA

Los resultados del estudio pueden tener un impacto directo potencial en SNS.

La evidencia científica generada puede ser usada para generar un cambio en el cribado de neoplasias como se ha concebido y practicado hasta ahora, impulsando la implantación de un programa ampliado si los análisis realizados así lo demuestran.

Esto es algo que, como ya se ha comentado, se está llevando ya a cabo en otras partes del mundo (3) y es probable que pueda acabar extendiéndose a la práctica clínica habitual.

Por otro lado, puede suponer una ampliación en el conocimiento de los programas de detección precoz de cáncer y su aplicabilidad. Además, el análisis del coste podría ser de gran interés para el SNS, ya que cada vez se hace más necesaria la planificación económica sanitaria en una época en la que la incidencia de cánceres y los costes sanitarios derivados de los programas de detección y tratamiento va en aumento: según la Asociación Española contra el Cáncer, el coste global en la sociedad que supone el cáncer es de 19.300 millones al año (33), siendo 9.330 millones los costes médicos directos.



7. BIBLIOGRAFÍA

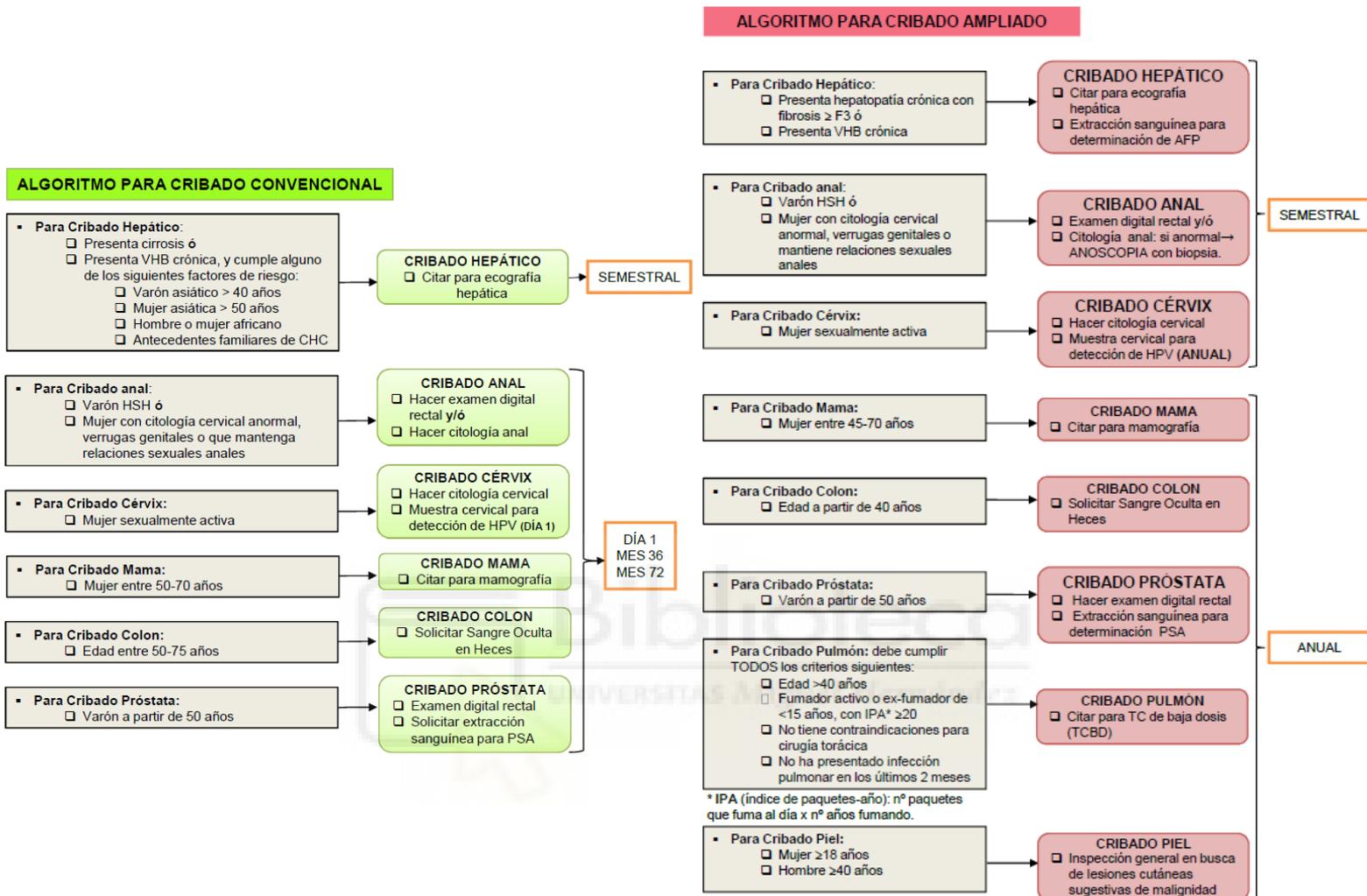
- (1) Cancer today. Iarc.fr. [Citado el 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- (2) Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8)
- (3) Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):627–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu869>
- (4) Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta M da C de M, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.08.003>
- (5) Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy: Role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(2):181–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835a115>
- (6) Flores ND. Envejecimiento y cáncer. *Rev Clin Esc Med*. 2017;7(3):11-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr173f.pdf>
- (7) Cutrell J, Bedimo R. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(3):207–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-013-0166-8>
- (8) Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Montes A, Fernández E, López MJ, Martínez-Sánchez JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España 2016. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(9):559–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.021>
- (9) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005>
- (10) Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*. 2014;28(4):453–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000000071>
- (11) European AIDS Clinical Society (EACS), European AIDS Clinical Society Guidelines Version 8.0. [Citado el 20 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
- (12) Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):103–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/518606>

- (13) Zinser-Sierra JW. Tabaquismo y cáncer de pulmón. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):303–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21149/10088>
- (14) The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395–409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
- (15) Duffy SW, Field JK. Mortality reduction with low-dose CT screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):572–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1916361>
- (16) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- (17) Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS.* 2016;30(4):573–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000943>
- (18) Merchante N, Merino E, Rodríguez-Arrondo F, Tural C, Muñoz J, Delgado-Fernández M, et al. HIV/hepatitis C virus-coinfected patients who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS.* 2014;28(1):41–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000005>
- (19) Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.–Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.010>
- (20) Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist.* 2011;16(9):1258–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0400>
- (21) Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037512. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37512>
- (22) Negri F, Missale G, Antoni AD, Porta C. Hepatocellular cancer therapy in patients with HIV infection: Disparities in cancer care, trials enrolment, and cancer-related research. *Transl Oncol.* 2021;14(9):101153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101153>
- (23) Ruggeri M. Hepatocellular carcinoma: cost-effectiveness of screening. A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy [Internet].* 2012;49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/rmhp.s18677>
- (24) Khandwala P, Singhal S, Desai D, Parsi M, Potdar R. HIV-associated anal cancer. *Cureus.* 2021;13(5):e14834. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.14834>

- (25) Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2273–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2201048>
- (26) Santos J, Valencia E, Panel de Expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(8):515–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.04.008>
- (27) Guía de práctica clínica sobre los Tumores No Definitorios de SIDA. Panel de expertos de GeSIDA. Actualización Marzo 2019. [Citado el 20 de junio de 2023] Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/05/gesida_DC_TumoresNoDefinitorios_Marzo_2019_14_05_19.pdf
- (28) Coghill AE, Engels EA, Schymura MJ, Mahale P, Shiels MS. Risk of breast, prostate, and colorectal cancer diagnoses among HIV-infected individuals in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(9):959–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djy010>
- (29) Sadigh KS, Hodgeman RM, Tapela N, Nkele I, Bvochora-Nsingo M, Chiyapo et al. HIV is associated with decreased breast cancer survival: a prospective cohort study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 4-7, 2019. Seattle. Abstract 16
- (30) Mani D, Aboulafia DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):518–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e328363e04a>
- (31) Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(4):e95096. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095096>
- (32) Navarrete-Dechent C, Ortega R, Fich F, Concha M. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32 Suppl 1:S57-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000100005>
- (33) Enero IC. “El impacto económico y social del cáncer en España”. *Contraelcancer.es*. [citado el 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>

Anexo I

Figura 1. Organigrama de inclusión de pacientes en los distintos cribados disponibles para el cribado convencional y ampliado.



El cribado convencional cuenta con un menor número de cribados, y con unos requisitos de inclusión menos exhaustivos. El cribado ampliado tiene menor edad de entrada para mama y colon, un estado fibrótico menor para el cribado hepático y dos cribados adicionales, pulmón y piel.

Anexo II

Tabla 1. Características demográficas e inmunológicas basales de los pacientes distribuidas por cribados.

	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Nº pacientes (%)	632 (49,56)	643 (50,43)	1275
Edad (años)	55 (49-59)	55 (49-59)	
Hombres (%)	503 (79,58)	511 (79,47)	1014 (79,52)
Fumadores (N respuestas)	548	559	1107
(%)	280 (51,09)	250 (44,72)	530 (47,87)
Hepatopatía crónica (N respuestas)	547	564	1111
(%)	56 (10,24)	51 (9,04)	107 (9,63)
No coinfectados (%)	241 (44,05)	266 (47,16)	507 (45,63)
VHB (%)	30 (5,48)	19 (3,36)	49 (4,41)
VHC (%)	121 (22,12)	104 (18,44)	225 (20,25)
Nadir (N respuestas)	364	372	
células/ μ L	242 (95,5 – 380)	234 (108- 375)	
CD4 a la entrada (N respuestas)	367	367	
células/ μ L	726 (504-951)	685,5 (506,5 - 940,5)	
CD8 a la entrada (N respuestas)	360	361	
células/ μ L	812 (577,5-1138,5)	796 (873-1198)	
Carga viral (N respuestas)	352	343	695
Indetectable (< 50 copias/mL) (%)	335 (95,17)	321 (93,58)	656 (94,38)
> 200 copias/mL (%)	4 (1,14)	7 (2,04)	11 (1,58)
Vía de transmisión (N respuestas)	522	533	1060
HSH (%)	225 (43,10)	246 (46,15)	471 (44,43)
HTX (%)	165 (31,60)	159 (29,83)	324 (30,56)
UDVP (%)	130 (24,90)	125 (23,45)	255 (24,06)
Transfusión (%)	2 (0,38)	3 (0,56)	5 (0,47)
Desconocido/Otro (%)	43 (10,15)	50 (9,38)	93 (8,77)
Comorbilidades			
Afecciones respiratorias	28	30	
COVID	10	11	
Hiperlipidemias	17	11	
Depresión	39	47	
Hipercolesterolemia	84	75	
Diabetes II	42	31	
HTA	118	102	

Tabla 2. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado hepático distribuidas por brazo.

Cribado Hepático	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Nº pacientes totales	632	643	1275
Día 1			
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	78 (12,34)	57 (8,86)	135 (10,58)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)	460 (72,78)	484 (75,27)	944 (74,04)
No registrado (N) (%)	94 (14,87)	102 (15,86)	196 (15,37)
Ecografías realizadas (respecto a requeridas) (%)	56 (71,79)	53 (92,98)	109 (80,74)
Resultado anormal	1 (1,28)	4 (7,02)	5 (4,58)
Determinaciones AFP (N) (% respecto a requeridas)	45 (57,69)	0	45
Valores (ng/mL)	2,6 (1,375-3,35)	0	0
Seguimiento			
Ecografías realizadas en mes 6 (% respecto a requerida)	34 (43,59)	18 (37,58)	52 (38,51)
Ecografías realizadas en mes 12 (% respecto a requerida)	30 (38,46)	14 (24,56)	44 (32,59)
Ecografías realizadas en mes 18 (% respecto a requerida)	23 (29,49)	13 (22,80)	36 (26,67)
Ecografías realizadas en mes 24 (% respecto a requerida)	14 (17,94)	7 (12,28)	21 (15,56)
Ecografías realizadas en mes 36 (% respecto a requerida)	7 (8,97)	10 (17,54)	17 (12,59)
Patológico			
RMN realizadas	2	8	
TC realizados		1	
Hepatocarcinoma	1	1	

Las categorías variables están expresadas en número y porcentaje. Las continuas como mediana (Q1-Q3).

Tabla 3. Intervenciones estándar realizadas día 1 en el cribado anal distribuidas por brazo.

Cribado anal		AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Nº pacientes totales		632	643	1275
Día 1				
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)		265 (41,93)	274 (42,61)	539 (42,27)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)		278 (43,98)	260 (40,44)	538 (42,19)
No registrado (N) (%)		89 (14,08)	109 (16,95)	198 (15,53)
Tactos realizados (% respecto a requeridos)		160 (60,37)	157 (57,30)	317 (58,81)
Resultado anormal (% respecto a realizados)		2 (1,25)	4 (2,54)	6 (1,89)
Citologías realizadas (% respecto a requeridas)		188 (70,94)	187 (68,25)	375 (69,57)
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	38 (20,21)	53 (28,34)	91 (24,27)
	LSIL	21 (11,17)	17 (9,09)	38 (10,13)
	HSIL	8 (4,25)	9 (4,81)	17 (4,53)

Tabla 4. Seguimiento de intervenciones estándar realizadas en el cribado anal durante 36 meses distribuidas por brazo.

Seguimiento		AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)		265 (41,93)	274 (42,61)	539 (42,27)
Tactos realizados mes 6 (% respecto a requeridos)		93 (35,09)	2	
Resultado anormal (% respecto a realizados)		1 (1,08)	0	
Citologías realizadas mes 6 (% respecto a requeridas)		86 (32,45)	2	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	16 (18,6)		
	LSIL	9 (10,47)	0	
	HSIL	6 (6,98)		
Tactos realizados mes 12 (% respecto a requeridos)		80 (30,18)	3	
Resultado anormal (% respecto a realizados)		3 (3,75)	0	
Citologías realizadas mes 12 (% respecto a requeridas)		78 (29,43)	5	
Resultado anormal(% respecto a realizadas)	ASCUS	14 (17,94)	1	
	LSIL	6	2	
	HSIL	4 (5,12)	0	
Tactos realizados mes 18 (% respecto a requeridos)		39 (14,71)	2	
Resultado anormal (% respecto a realizados)		1 (2,56)	0	
Citologías realizadas mes 18 (% respecto a requeridas)		44 (16,60)	4	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	10 (22,72)	1	
	LSIL	6 (13,63)	0	
	HSIL	1 (2,72)	1	
Tactos realizados mes 24 (% respecto a requeridos)		20 (7,55)	3	

Resultado anormal (% respecto a realizados)		1 (5)	0	
Citologías realizadas mes 24 (% respecto a requeridas)		37 (13,96)	5	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	8 (21,62)	2	
	LSIL	4 (10,81)	0	
	HSIL	1 (2,70)	0	
Tactos realizados mes 30 (% respecto a requeridos)		10 (3,77)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizados)		0	0	
Citologías realizadas mes 30 (% respecto a requeridas)		22 (8,30)	1	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	8 (36,36)	0	
	LSIL	1 (4,54)	0	
	HSIL	0	0	
Tactos realizados mes 36 (% respecto a requeridos)		9 (3,39)	11 (4,01)	20 (3,71)
Resultado anormal (% respecto a realizados)		0	0	
Citologías realizadas mes 36 (% respecto a requeridas)		19 (7,17)	29 (10,58)	48 (8,90)
Resultado anormal(% respecto a realizadas)	ASCUS	5 (26,32)	10 (34,48)	15 (31,25)
	LSIL	1 (5,26)	3 (10,34)	4 (8,33)
	HSIL	1 (5,26)	1 (3,45)	2 (4,16)

Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional anal sólo se realizan determinaciones día 1 y mes 36.

Tabla 5. Intervenciones adicionales realizadas por protocolo en el cribado anal durante 36 meses distribuidas por brazo.

Cribado anal patológico	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	265 (41,93)	274 (42,61)	539 (42,27)
AAR realizados (% respecto a pacientes)	84 (31,69)	61 (22,26)	145 (26,9)
Ausencia lesión	19 (22,61)	14 (22,95)	33 (22,75)
LSIL	32 (38,10)	29 (47,54)	61 (42,06)
HSIL	24 (28,57)	14 (22,95)	38 (26,21)
Tratamiento			
Infrarrojos	9	12	
Electrocauterización	3	1	
Ácido tricoloroacético	1	5	
Imiquimod	5	2	
Hemorroidectomía	3	0	
Otros	3	0	

Los tratamientos realizados en la categoría *Otros* fueron fotocoagulación, TCA y resección.

Tabla 6. Intervenciones estándar realizada día 1 en el cribado de cérvix distribuidas por brazo.

Cribado cérvix		AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Mujeres (N)		129	132	261
Día 1				
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)		104 (80,62)	95 (71,97)	199 (76,25)
Pacientes sin criterios de cribado (N)		12 (9,3)	14 (10,66)	26 (9,96)
No registrado (N) (%)		8 (6,20)	23 (17,42)	31 (11,87)
Citologías realizadas (% respecto a requeridas)		78 (75)	79 (83,16)	157 (78,89)
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	6 (7,69)	5 (6,33)	11 (7,01)
	LSIL	3 (3,85)	3 (3,80)	6 (3,82)
	HSIL	0	0	0
Determinaciones HPV (% respecto a requeridas)		57 (54,80)	66 (69,47)	123 (61,81)
Positivos (% respecto a realizadas)	16	1 (1,75)	5 (7,57)	6 (4,88)
	18	0	0	
	Otros	4 (7,02)	10 (15,15)	14 (11,38)

Tabla 7. Seguimiento de Intervenciones estándar realizadas en el cribado de cérvix durante 36 meses distribuidas por brazo.

Seguimiento		AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)		104 (80,62)	95 (71,97)	199 (76,25)
Citologías realizadas mes 6 (% respecto a requeridas)		27 (25,96)	3	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	3 (11,11)	0	
	LSIL	0	0	
	HSIL	0	0	
Determinaciones HPV mes 6		25	2	
Positivos	16	0	0	
	18	0	0	
	Otros	7	1	
Citologías realizadas mes 12 (% respecto a requeridas)		32 (30,77)	1	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	2 (6,25)	1	
Determinaciones HPV mes 12 (% respecto a requeridas)		24 (23,08)	1	
Positivos (% respecto a realizadas)	16	0	0	
	18	0	0	
	Otros	3 (12,5)	1	
Citologías realizadas mes 18 (% respecto a requeridas)		18 (17,31)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	1	0	
Determinaciones HPV mes 18		12	0	
Positivos	16	0	0	
	18	0	0	
	Otros	1	0	

Citologías realizadas mes 24 (% respecto a requeridas)		6 (5,77)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	1 (16,67)	0	
Determinaciones HPV mes 24 (% respecto a requeridas)		5 (4,81)	3	
Positivos (% respecto a realizadas)	16	0	0	
	18	0	0	
	Otros	1 (20)	1	
Citologías realizadas mes 30 (% respecto a requeridas)		5 (4,80)	1	
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	2 (40)		
	LSIL	1 (20)		
Determinaciones HPV mes 30(% respecto a requeridas)		4	1	
Positivos(% respecto a realizadas)	16	2		
	18	1	0	
	Otros	1		
Citologías realizadas mes 36 (% respecto a requeridas)		6 (5,77)	11 (11,58)	17 (8,54)
Resultado anormal (% respecto a realizadas)	ASCUS	2 (33,33)	2 (18,18)	
	LSIL	1 (16,67)	1 (9,10)	
Determinaciones HPV mes 36 (% respecto a requeridas)		5 (4,81)	8 (8,42)	13 (6,53)
Positivos (% respecto a realizadas)	16	0	0	
	18	1 (20)	1 (12,5)	
	Otros	1 (20)	0	

Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional de cérvix sólo se realizan determinaciones día 1 y mes 36. Las determinaciones de HPV sólo se realizan anualmente en el cribado ampliado.

Tabla 8. Intervenciones adicionales realizadas por protocolo en el cribado de cérvix durante 36 meses distribuidas por brazo.

Cribado cervix patológico	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	104 (80,62)	95 (71,97)	199 (76,25)
Colposcopias realizadas (% respecto a pacientes)	6 (5,76)	6 (6,32)	12 (6,03)
Ausencia lesión (% respecto a realizadas)	2 (33,33)	3 (50)	5 (41,67)
LSIL (% respecto a realizadas)	3 (50)	1 (16,67)	4 (33,33)
HSIL (% respecto a realizadas)	0	2 (33,33)	2 (16,66)
Carcinoma (% respecto a realizadas)	1 (16,67)	0	1 (8,33)
Tratamiento			
Estrógenos	1	0	
Quimioterapia	1	0	
Conización cervical	0	1	

Tabla 9. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado de próstata distribuidas por brazo.

Cribado próstata	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Hombres (N)	503	511	1014
Día 1			
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	338 (67,20)	340 (66,54)	678 (66,86)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)	71 (14,12)	81 (15,85)	153 (14,99)
No registrado (N) (%)	94 (18,69)	90 (17,61)	184 (18,14)
Tactos realizados (% respecto a requeridos)	228 (67,45)	223 (65,59)	541 (79,79)
Resultado anormal (% respecto a realizados)	4 (1,75)	6 (2,69)	10 (1,84)
Determinaciones PSA (% respecto a requeridas)	303 (89,64)	307 (90,29)	610 (89,97)
Distribución valores ng/mL	0,76 (0,44 - 1,34)	0,825 (0,46-1,46)	
PSA 4-7 ng/mL (% respecto a realizados)	12 (3,96)	6 (1,95)	18 (2,95)
PSA > 7 ng/mL (% respecto a realizados)	3 (0,99)	2 (0,65)	5 (0,81)
Repetición determinación PSA	9	3	12
Seguimiento			
Tactos realizados mes 12 (% respecto a requeridos)	97 (28,69)	1	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	2 (2,06)		
Determinaciones PSA mes 12 (% respecto a requeridas)	177 (52,36)	3	
Distribución valores ng/mL	0,91 (0,55-1,72)	0,4(0,34-1,40)	
PSA 4-7 ng/mL (% respecto a realizados)	10 (5,65)	0	
PSA > 7 ng/mL (% respecto a realizados)	7 (3,95)	0	
Repeticiones PSA	4	0	
Tactos realizados mes 24 (% respecto a requeridos)	25 (7,40)	2	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	0	0	
Determinaciones PSA mes 24 (% respecto a requeridas)	83 (24,56)	2	

Distribución valores ng/mL	0,85 (0,55-1,89)	1,415 (1,31 - 1,51)	
PSA 4-7 ng/mL (% respecto a realizados)	4 (4,82)	0	
PSA > 7 ng/mL (% respecto a realizados)	4 (4,82)	0	
Repeticiones PSA	1	0	
Tactos realizados mes 36 (% respecto a requeridos)	11 (3,25)	13 (3,82)	24 (3,54)
Resultado anormal (% respecto a realizados)	1 (9,09)	0	
Determinaciones PSA mes 36 (% respecto a requeridas)	39 (11,53)	43 (12,65)	82 (12,10)
Distribución valores ng/mL	0,93 (0,64-1,505)	0,96 (0,63 - 1,49)	
PSA 4-7 ng/mL (% respecto a realizados)	0	1 (2,33)	
PSA > 7 ng/mL (% respecto a realizados)	2 (5,12)	2 (4,66)	
Repeticiones PSA	0	1	
Patológico			
Biopsias realizadas (% respecto a pacientes)	5 (1,48)	6 (1,76)	11 (1,62)
Adenomas detectados (% respecto a pacientes)	3 (0,88)	2 (0,58)	5 (0,74)

Las categorías variables están expresadas en número y porcentaje. Las continuas como mediana (Q1-Q3). Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional de próstata sólo se realizan determinaciones día 1 y mes 36.

Tabla 10. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado de mama distribuidas por brazo.

Cribado mama		AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Mujeres (N)		129	132	261
Día 1				
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)		85 (65,89)	72 (65,89)	157 (60,15)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)		24 (18,60)	34 (25,75)	58 (22,22)
No registrado (N) (%)		20 (15,50)	26 (19,69)	46 (17,62)
Mamografías realizadas		65 (76,47)	62 (86,11)	127 (80,89)
Resultados (% respecto a realizados)	Ausencia de lesiones*	65	58	
	Recomendación seguimiento	0	4 (6,45)	
Seguimiento				
Mamografías realizadas mes 12 (% respecto a requeridos)		28 (32,94)	1	
Resultados (% respecto a realizados)	Ausencia de lesiones*	28	1	
	Recomendación seguimiento	0	0	
Mamografías realizadas mes 24 (% respecto a requeridos)		13 (15,29)	0	
Resultados (% respecto a realizados)	Ausencia de lesiones*	11	0	
	Recomendación seguimiento	2 (16,67)	0	
Mamografías realizadas mes 36 (% respecto a requeridos)		3 (3,52)	9 (12,5)	12 (7,64)
Resultados (% respecto a realizados)	Ausencia de lesiones*	2	9	
	Recomendación seguimiento	1 (33,33)	0	
Patológico				
Biopsias realizadas (% respecto a pacientes)		0	1 (0,75)	1 (0,38)
Neoplasias detectadas (% respecto a pacientes)		0	1 (0,75)	1 (0,38)

*Se ha considerado ausencia de lesión al diagnóstico BIRADS 1 y 2. Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional de mama sólo se realizan determinaciones día 1 y mes 36.

Tabla 11. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado de colon distribuidas por brazo.

Cribado colon	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Nº pacientes totales	632	643	1275
Día 1			
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	507 (80,22)	400 (62,22)	907 (71,14)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)	19 (3,01)	143 (22,24)	162 (12,70)
No registrado (N) (%)	106 (16,77)	100 (15,55)	206 (16,16)
Determinaciones SOH (% respecto a requeridas)	440 (86,79)	349 (87,25)	789 (86,99)
Resultado Positivo (% respecto a realizadas)	41 (9,32)	27 (7,74)	68 (8,62)
Colonoscopias realizadas (% respecto a pacientes)	29 (5,72)	18 (4,5)	47 (5,18)
Neoplasias detectadas (% respecto a pacientes)	6 (1,18)	4 (1)	10 (1,10)
Determinaciones SOH mes 12 (% respecto a requeridas)	198 (39,05)	1	
Resultado Positivo (% respecto a realizadas)	12 (6,06)	0	
Colonoscopias realizadas mes 12 (% respecto a pacientes)	6 (1,18)	0	
Neoplasias detectadas mes 12 (% respecto a pacientes)	1 (0,19)	0	
Determinaciones SOH mes 24 (% respecto a requeridas)	90 (17,75)	1	
Resultado Positivo (% respecto a realizadas)	8 (8,88)	0	
Colonoscopias realizadas mes 24 (% respecto a pacientes)	5 (0,98)	0	
Neoplasias detectadas mes 24 (% respecto a pacientes)	0	0	
Determinaciones SOH mes 36 (% respecto a requeridos)	46 (9,07)	47 (11,75)	93 (10,26)
Resultado Positivo (% respecto a realizadas)	2 (4,34)	1 (2,12)	3 (3,22)

Colonoscopias realizadas mes 36 (% respecto a pacientes)		2 (0,39)	1 (0,25)	3(0 ,33)
Neoplasias detectadas mes 36 (% respecto a pacientes)		0	0	
Patológico				
Biopsias realizadas (% respecto a pacientes)		17 (3,35)	19 (4,75)	36 (3,97)
Resultados (% respecto a pacientes)	Adenoma	10 (1,97)	18 (4,5)	28 (3,09)
	Carcinoma	1 (0,19)	0	1 (0,11)

Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional de colon sólo se realizan determinaciones día 1 y mes 36.



Tabla 12. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado pulmonar distribuidas por brazo.

Cribado pulmonar	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
Nº pacientes totales	632	643	1275
Día 1			
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	226 (35,75)	2	226 (17,73)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)	294 (46,51)	542 (84,29)	838 (65,73)
No registrado (N) (%)	112 (17,73)	99 (15,40)	211 (16,54)
TCBD realizados (% respecto a requeridos)	167 (73,90)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	22 (13,17)	0	
TCBD realizados mes 12 (% respecto a requeridos)	76 (36,63)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	15 (19,74)	0	
TCBD realizados mes 24 (% respecto a requeridos)	34 (15,04)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	4 (11,76)	0	
TCBD realizados mes 36 (% respecto a requeridos)	11 (4,87)	0	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	1 (9,09)	0	
Patológico			
Biopsia (% respecto a pacientes)	1 (0,44)		
Carcinoma (% respecto a pacientes)	1 (0,44)		

Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional no hay cribado de pulmón.

Tabla 13. Intervenciones estándar y adicionales realizadas durante 36 meses en el cribado de piel distribuidas por brazo.

Cribado piel	AMPLIADO	CONVENCIONAL	TOTAL
	632	643	1275
Día 1			
Pacientes con criterios de cribado (N) (%)	511 (80,85)	28	511 (40,08)
Pacientes sin criterios de cribado (N) (%)	25	505	505 (39,6)
No registrado (N) (%)	96 (15,19)	110 (17,10)	206 (16,16)
Inspección realizada (% respecto a requeridos reales)	452 (71,52)	12	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	15 (3,32)	1	
Inspección realizada mes 12 (% respecto a requeridas)	201 (31,80)	1	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	11 (5,47)	0	
Inspección realizada mes 24 (% respecto a requeridas)	97 (15,35)	4	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	4 (4,12)	0	
Inspección realizada mes 36 (% respecto a requeridas)	38 (6,01)	7	
Resultado anormal (% respecto a realizados)	0	0	
Patológico			
Revisión dermatológica (% respecto a pacientes)	11 (1,74)	0	
Biopsia (% respecto a pacientes)	4 (0,63)	0	
Neoplasia maligna (% respecto a pacientes)	4 (0,63)	0	

Los valores marcados en rojo no se han tenido en cuenta para los cálculos totales debido a que son determinaciones realizadas fuera de protocolo. En el cribado convencional no hay cribado de piel. A todos los pacientes del cribado ampliado les corresponde el cribado de piel.

Tabla 14. Pérdidas de seguimiento según cribado y causa.

Nº orientativo sujeto	Tipo de cribado	Causa de la salida	Causa de muerte
1	Cribado CONVENCIONAL	Traslado	
2	Cribado AMPLIADO	Embarazo	
3	Cribado AMPLIADO	Muerte	
4	Cribado AMPLIADO	Muerte	Fibrosis pulmonar no relacionada con el estudio
5	Cribado CONVENCIONAL	Muerte	Carcinoma de células no pequeñas
6	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
7	Cribado CONVENCIONAL	Retirada de consentimiento	
8	Cribado CONVENCIONAL	Retirada de consentimiento	
9	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
10	Cribado CONVENCIONAL	Muerte	Malignidad
11	Cribado CONVENCIONAL	Traslado	
12	Cribado AMPLIADO	Traslado	
13	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
14	Cribado AMPLIADO	Traslado	
15	Cribado CONVENCIONAL	Traslado	
16	Cribado CONVENCIONAL	Traslado	
17	Cribado CONVENCIONAL	Retirada de consentimiento	
18	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
19	Cribado AMPLIADO	Introducido por error	
20	Cribado CONVENCIONAL	Pérdida de seguimiento	
21	Cribado CONVENCIONAL	Retirada de consentimiento	
22	Cribado AMPLIADO	Muerte	Malignidad
23	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	

24	Cribado AMPLIADO	Pérdida de seguimiento	
25	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
26	Cribado CONVENCIONAL	Muerte	Isquemia Intestinal
27	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
28	Cribado AMPLIADO	Pérdida de seguimiento	
29	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
30	Cribado CONVENCIONAL	Traslado	
31	Cribado AMPLIADO	Pérdida de seguimiento	
32	Cribado AMPLIADO	Retirada de consentimiento	
33	Cribado CONVENCIONAL	Pérdida de seguimiento	

