

Test multidiana de ADN en heces para el cribado de cáncer colorrectal.

Revisión sistemática

Multitarget stool DNA testing for
colorectal cancer screening.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (REATS)



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Test multidiana de ADN en heces para el cribado de cáncer colorrectal

Revisión sistemática

Multitarget stool DNA testing for
colorectal cancer screening

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Onieva García, María Ángeles

Test multidiaria de ADN en heces para el cribado de cáncer colorrectal. María Ángeles Onieva García, Elena Baños Álvarez, Aurora Llanos Méndez, Rebeca Isabel Gómez – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

102 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cancer de colon / Diagnóstico 2. Cribado 3. Detección precoz del cáncer I. Baños Álvarez, Elena II. Llanos Méndez, Aurora III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad.

Autores: María Ángeles Onieva-García, Elena Baños-Álvarez, Aurora Llanos-Méndez y Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud- JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-78-7
NIPO: en tramitación

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Test multidiana de ADN en heces para el cribado de cáncer colorrectal

Revisión sistemática

Multitarget stool DNA testing for
colorectal cancer screening

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

María Ángeles Onieva García. Médico Interno Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Elena Baños Álvarez. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito.

Dra. Aurora Llanos Méndez. Doctora en Medicina Preventiva y Salud Pública. AETSA. Obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Rebeca Isabel Gómez. Licenciada en Documentación. AETSA. Búsqueda bibliográfica y documentación.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todas las autoras.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Manuel Romero Gómez, Director Unidad de Gestión Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	15
Puntos clave	17
Key Points	19
Descripción de la tecnología	21
Nombre de la tecnología	21
Descripción de la tecnología	21
Estado de desarrollo de la tecnología	26
Difusión	26
Tecnologías alternativas	28
Características clínicas	33
Tipo de tecnología	33
Ámbito de aplicación de la tecnología	33
Indicaciones	33
Número de pacientes	37
Justificación	39
Objetivos	41
Metodología	43
Tipo de estudio	43
Búsqueda	43
Criterios de selección de los artículos recuperados	44
Extracción de los datos	44
Resultados	45
Resultado de la búsqueda	45
Descripción y calidad de los artículos	45
Principales resultados	63

Riesgos y Seguridad	72
Estudios en marcha	72
Aspectos económicos	73
Coste por unidad y precio	73
Estudios de evaluación económica	73
Discusión	75
Limitaciones	81
Referencias	83
Anexos	91
Anexo 1. Clasificación tumoral de CCR	91
Anexo 2. Estadiaje de CCR	93
Anexo 3. Estrategias de búsqueda	94
Anexo 4. Diagrama de flujo	100
Anexo 5. Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS	101

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Desarrollo de las pruebas de ADN en heces para la detección precoz de cáncer colorrectal	25
Tabla 2. Rendimiento de las pruebas de cribado de cáncer colorrectal actuales	31
Tabla 3. Evaluación del riesgo de cáncer colorrectal (CCR), según <i>National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2014 Colorectal Cancer Screening</i>	34
Tabla 4. Cribado de cáncer colorectal para población de riesgo moderado, según <i>The Guide to Clinical Preventive Services 2014</i>	35
Tabla 5. Características principales de los estudios	48
Tabla 6. Características de la población de estudio	51
Tabla 7. Nivel de evidencia de los estudios de pruebas diagnósticas, según NICE	57
Tabla 8. Descripción de las pérdidas en Imperiale <i>et al.</i>	60
Tabla 9. Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica de Cologuard™	65
Tabla 10. Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica del prototipo de Cologuard™	66
Tabla 11. Número de personas que sería necesario someter al cribado con colonoscopia, test multidiaria de ADN en heces y TSOHi, para detectar un cáncer colorrectal y un adenoma avanzado	67
Tabla 12. Valores predictivos positivos y negativos hallados tras extrapolación a una población de referencia de 10.000 personas	68
Tabla 13. Resultados de sensibilidad para la detección de cáncer colorrectal según estadio y localización	70
Tabla 14. Resultados de sensibilidad para la detección de lesiones precancerosas avanzadas según tipo, localización y tamaño	71

Figura 1. Algoritmo del procedimiento del test multidiaria de ADN en heces (Cologuard™)	27
Figura 2. Algoritmo de decisión de cribado de cáncer colorrectal en población de riesgo moderado	36
Figura 3. Calificación del impacto potencial del test Cologuard™	46
Figura 4. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios	61

Puntos clave

- El test multidiaria de ADN en heces es una prueba no invasiva diseñada para el cribado de cáncer colorrectal en población de riesgo moderado. Se caracteriza por detectar la presencia de marcadores de ADN procedentes de las células tumorales desprendidas del epitelio de pólipos adenomatosos precancerosos (adenomas avanzados) y/o cáncer colorrectal hacia el lumen del intestino grueso, y también la sangre oculta en heces.
- Se realizó una revisión sistemática para determinar la seguridad, eficacia (validez diagnóstica y precisión) y efectividad (mortalidad o supervivencia) del test multidiaria de ADN en heces.
- Se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library* (hasta julio de 2014). También se buscó en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en otras fuentes de información específicas de tecnologías emergentes.
- Se seleccionaron estudios de pruebas diagnósticas que incluyeron la prueba a estudio realizada a adultos asintomáticos sometidos a un programa de cribado de cáncer colorrectal. Solo se consideraron los estudios que mostraban resultados en términos de seguridad, eficacia y/o efectividad.
- Un investigador extrajo los datos de los artículos. Se evaluó la calidad según la herramienta QUADAS. Para determinar el nivel de evidencia se siguieron los criterios descritos por NICE. Se realizó una síntesis cualitativa de los datos.
- Se identificaron 254 referencias bibliográficas sin duplicados, de los que se incluyeron finalmente 6 estudios: 1 informe de síntesis y 5 estudios de pruebas diagnósticas, 3 de ellos con diseño caso-control en fase II de Sackett y de moderada calidad, y 2 con diseño prospectivo en fase III de Sackett y de alta calidad. La sensibilidad para detectar cáncer colorrectal fue superior al 90 % y baja para detectar adenoma avanzado (entre 42,4 % y 56,2 %). El test proporcionó evidencia diagnóstica concluyente para descartar cáncer colorrectal (CPN: 0,02 – 0,09), aunque fue menos útil para descartar adenoma avanzado (CPN: 0,5 – 0,7).
- El test multidiaria de ADN en heces es una prueba de cribado no invasiva y segura que ha demostrado ser eficaz en términos de validez y precisión

diagnóstica, con sensibilidad superior al 90 % para cáncer colorrectal y valores en torno al 50 % para lesiones precancerosas avanzadas. No hay evidencia sobre resultados en términos de mortalidad o supervivencia.

Key Points

- Multitarget stool DNA test is a noninvasive test designed to screen for colorectal cancer in moderate-risk population. This test detects the presence of DNA markers from tumor cells sloughed epithelial precancerous adenomatous polyps (advanced adenomas) and/or colorectal cancer to the lumen of the large intestine, and fecal occult blood.
- A systematic review was performed to determine the efficacy (diagnostic validity and precision), and the effectiveness (mortality or survival) of multitarget stool DNA testing.
- Medline, EMBASE, Web of Science and Cochrane Library were consulted (until July 2014). We also searched in the database of The Centre for Reviews and Dissemination (CRD), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), and in specific information sources of emerging technologies.
- Studies about diagnostic tests that included index test on asymptomatic adults undergoing a screening program for colorectal cancer were selected. We only considered those studies with results in terms of safety, efficacy and/or effectiveness.
- A researcher extracted data from the articles included. Studies were assessed for quality using the QUADAS tool. We determined the level of evidence in accordance with the NICE guideline criteria. We conducted a qualitative data synthesis.
- We identified 254 references without duplicates, of which 6 studies were finally included: 1 synthesis report and 5 studies of diagnostic tests, 3 of them with case-control design, phase II and moderate quality, and 2 prospective design, phase III and high quality. The sensitivity for colorectal cancer was above 90 % and low to detect advanced adenoma (between 42.4 % and 56.2 %). The diagnostic test provided conclusive evidence to rule out colorectal cancer (CPN: 0.02 — 0.09), but was less useful to rule out advanced adenoma (CPN: 0.5 to 0.7).

- Multitarget DNA stool test is a screening test non-invasive and safe that has proven effective in terms of validity and diagnostic accuracy with sensitivity higher than 90 % for colorectal cancer and values around 50 % for advanced precancerous lesions. No evidence of results in terms of mortality or survival.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Test multidiana de ácido desoxirribonucleico (ADN) en heces, comercializado actualmente como Cologuard™.

Descripción de la tecnología

Características generales

El test multidiana de ADN en heces (Cologuard™) es una prueba no invasiva desarrollada para el cribado de cáncer colorrectal (CCR), que detecta la presencia de marcadores de ADN procedentes de las células tumorales desprendidas del epitelio de pólipos adenomatosos pre-cancerosos (adenoma avanzado, AA) y/o CCR hacia el lumen del intestino grueso. Estos marcadores se mantienen estables, de modo que pueden ser analizados posteriormente en una muestra de heces¹. Además de la detección de marcadores genéticos y a diferencia de sus antecesores (PreGen Plus™ y ColoSure™) (Tabla 1), este test incorpora la detección de sangre oculta en heces (SOH)².

Familia de marcadores detectados

Específicamente, el test multidiana de ADN en heces permite detectar tres familias de marcadores independientes y asociados con la presencia de AA y CCR¹.

- La primera familia de marcadores se corresponde con los mecanismos epigenéticos¹, definidos como cambios reversibles del ADN que hace que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores. La metilación es el principal mecanismo epigenético e implica la adición de grupos metilo a los nucleótidos de citosina situados previa y contiguamente a una guanina³. Estos nucleótidos se conocen como dinucleótidos CpG. La metilación de los dinucleótidos CpG de las regiones promotoras de genes está asociada con el silenciamiento transcripcional y ausencia de expresión genética⁴. La metilación aberrante (formas hipermetiladas) de las regiones promotoras de determinados genes se ha asociado con el desarrollo de CCR y está descrita como biomarcador en heces para la detección precoz de CCR⁵⁻⁷. El test multidiana de ADN en heces detecta específicamente las metilaciones aberrantes de la región promotora del gen *bone morphogenetic protein 3*

(BMP3) y la región promotora del gen *N-Myc downstream-regulated gene 4* (NDRG4)^{1,8}.

- La segunda familia de marcadores se corresponde con las mutaciones, entendidas como alteraciones o cambios en la información genética (genotipo) que producirá un cambio de características de manera súbita y espontánea, y que se podrá transmitir a la descendencia³. Este test detecta siete mutaciones puntuales en el gen *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS), aunque no distingue las mutaciones específicas¹. Las mutaciones detectadas se hallan en los codones 12 y 13 (exón 2) que se producen con frecuencia (40 %) en pacientes con CCR⁹.
- La tercera familia de marcadores no corresponde a marcadores de ADN, sino a la hemoglobina humana oculta detectada mediante test inmológico de tipo cuantitativo¹.

Adicionalmente detecta β -actina, gen de referencia utilizado para la confirmación y estimación cuantitativa de la cantidad total de ADN humano presente en cada muestra de heces¹.

Procesamiento de Cologuard™

Recogida, almacenamiento y transporte de la muestra

La recogida de la muestra de heces, que requiere al menos 36 gramos¹⁰, se realiza fuera del ámbito sanitario (en la privacidad del hogar del paciente) usando el Kit del test multidiagnóstico de ADN en heces, que incluye: instrucciones para el paciente, un tubo de muestra de proteína con una cuchara, depresor lingual o similar para la recogida de heces o hisopo estéril en caso de heces líquidas y un tampón conservante, un contenedor de recogida de heces, un soporte plegable de plástico, un conservante líquido y un recipiente para su envío a laboratorio en menos de 72 horas¹.

Procesamiento de la muestra en laboratorio

Una vez recibida la muestra de heces en el laboratorio, ésta se pesa, se diluye y se homogeneiza. Los homogeneizados se dividen en partes alícuotas de 42 mililitros (ml) por tubo y se congelan a -80 °C hasta su análisis^{8,11}.

El procesamiento propiamente dicho del test (Figura 1) consiste en la secuencia de pasos que se describen a continuación⁸:

- Las alícuotas se descongelan a temperatura ambiente y se centrifugan. El sobrenadante se trata con polivinilpirrolidona para eliminar los inhibidores de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

- La secuencia de marcadores específicos de ADN es aislada directamente del sobrenadante usando una perla magnética basada en el método de captura de híbridos.
- El ADN capturado se divide en dos. Una porción se somete a una reacción de bisulfito para la identificación de NDRG4 y BMP3, y la otra se utiliza para determinar las siete mutaciones puntuales de KRAS.
- La amplificación en tiempo real mediante la tecnología QuARTS^{TM12} permite, junto a la presencia del gen β -actina, un análisis cuantitativo específico de la cantidad total de ADN para cada porción. Esto es, las regiones metiladas (NDRG4 y BMP3) por un lado y las mutaciones puntuales de KRAS por otro.
- En un flujo de proceso paralelo se realiza la prueba de SOH mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immuno sorbent assay*, ELISA) para analizar el nivel de hemoglobina presente en la muestra de heces.

Interpretación de los resultados

Los resultados de ambas pruebas (prueba de ADN y prueba de detección de SOH mediante test inmunológico) se combinan en un algoritmo de regresión logística pre-especificado y para cuyo resultado se ha establecido un valor de corte de 138. Así, un resultado con una puntuación inferior a 138 se considera negativo, mientras que un valor igual o superior a 138 se considera positivo^{8,13}.

Evolución del test: prototipo de CologuardTM

Un prototipo de este test detecta adicionalmente a los marcadores genéticos descritos, metilaciones aberrantes de las regiones promotoras de dos genes: *vimentina* (VIM) y *tissue factor pathway inhibitor 2* (TFPI2)^{14,15}.

Por otro lado, la detección de hemoglobina oculta no se realiza mediante test inmunológico de tipo cuantitativo sino con el método de la porfirina, cuya principal diferencia con aquél radica en que no se ve afectado por el almacenamiento de las heces.

El procesamiento es similar a CologuardTM utilizando también la tecnología de amplificación QuARTSTM.

Contraindicaciones e interacciones

Se trata de un método no invasivo que no requiere de preparación previa, como restricciones alimenticias o medicamentosas, uso de enemas, laxantes o sedación.

No se ha observado que diferentes sustancias que habitualmente pueden encontrarse en las heces (laxantes, antiácidos, lociones, cremas, antibióticos, antiinflamatorios, antifúngicos, analgésicos, descongestionantes, orina, alcohol, ácidos grasos, colesterol, mezcla de frutas y verduras, sulfato de hierro o vitamina C) interfieran en los resultados del test¹.

CologuardTM no debe ser utilizado para evaluar a pacientes menores de 50 años o con riesgo alto de CCR. Los pacientes con mayor riesgo de CCR incluyen:

- Los pacientes con antecedentes de CCR, adenomas u otros tipos de cáncer relacionados.
- Los pacientes que han obtenido un resultado positivo en otro método de detección del CCR en los últimos 6 meses.
- Los pacientes diagnosticados de una condición que los pone en mayor riesgo de CCR, como las enfermedades inflamatorias intestinales.
- Los pacientes que han sido diagnosticados con un síndrome de alto riesgo para CCR o con historia familiar de CCR¹⁶.

Tabla 1. Desarrollo de las pruebas de ADN en heces para la detección precoz de cáncer colorrectal. Adaptado de Lin *et al.*²

Nombre de la prueba (nombre comercial)		Estado de desarrollo	Marcadores genéticos	Marcadores no genéticos
Prueba de ADN en heces de primera generación	Prototipo ADN en heces versión 1.0	No implementado para su uso clínico	21 mutaciones puntuales en APC, KRAS y TP53, inestabilidad de microsatélites mediante BAT-26 y DIA†	Ninguna
	ADN en heces versión 1.1 (Pre-Gen Plus™)	2003-2008 (CLIA*, regulada como LDT‡)	Igual que Prototipo ADN en heces versión 1.0	Ninguna
Prueba de ADN en heces de segunda generación	ADN en heces versión 2.0	No implementado para su uso clínico	Metilación en la región promotora de VIM, y mutaciones puntuales en ACP y KRAS	Ninguna
	ADN en heces versión 2.1	No implementado para su uso clínico	Metilación en la región promotora de VIM y DIA	Ninguna
	ADN en heces versión 2.2 (Colisure™)	2008-presente (CLIA, regulada como LDT)	Metilación en la región promotora de VIM	Ninguna
Prueba de ADN en heces de tercera generación	Test multidiana de ADN en heces (Cologuard™)	2014-presente (Aprobado por la FDA)	Metilación en las regiones promotoras de NDRG4 y BMP3, y 7 mutaciones puntuales en KRAS	Sangre oculta en heces

FDA: Food and Drug Administration

*Enmiendas para la mejora en el laboratorio clínico (clinical laboratory improvement amendments, CLIA)

†Prueba desarrolladas en laboratorio (laboratory-developed test, LDT)

‡Ensayo de integridad del ADN (ADN Integrity Assay™, DIA)

Estado de desarrollo de la tecnología

A fecha de 27 de marzo de 2014, *Exact Sciences Corporation* (Madison, Wisconsin, EE.UU.), la compañía que fabrica el test multidiagnóstico de ADN en heces (Cologuard™), anunció que el Comité Asesor de Dispositivos Médicos perteneciente al Grupo de Genética Clínica y Molecular de la *Food and Drug Administration* (FDA) había recomendado por unanimidad la aprobación del test¹⁷. Finalmente, su aprobación por la FDA fue comunicada el 11 de agosto de 2014¹⁸.

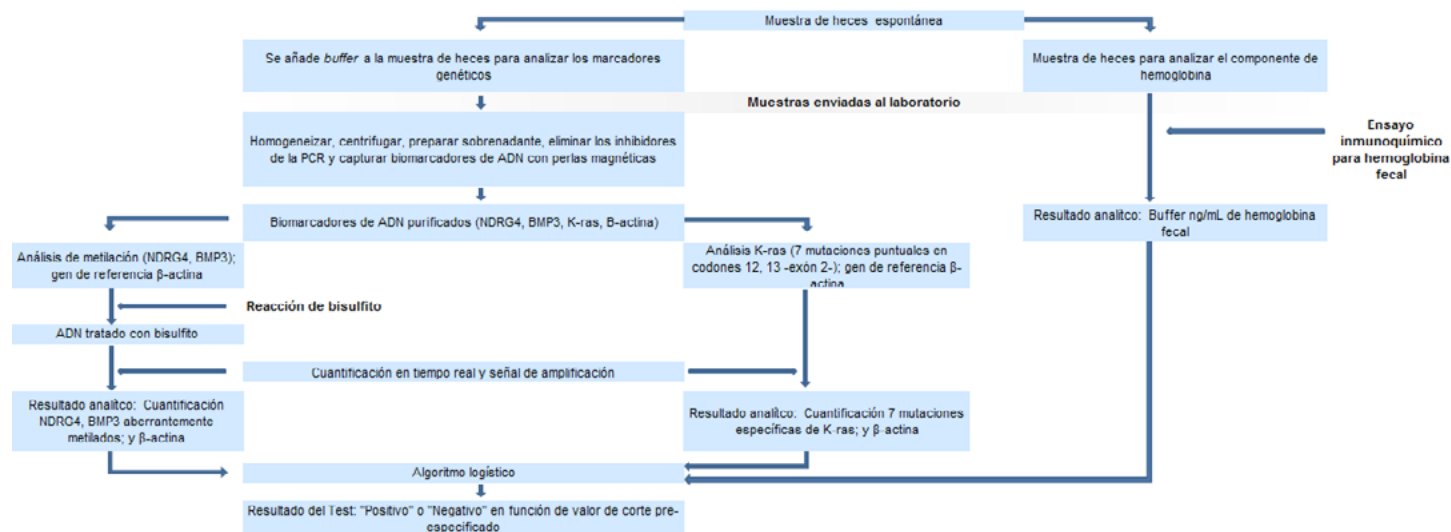
Difusión

Mediante un programa piloto voluntario que se lleva a cabo para aprobaciones previas a la comercialización de ciertos dispositivos, el test multidiagnóstico de ADN en heces ha sido evaluado paralelamente por la FDA y los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, con objeto de reducir el intervalo de tiempo entre la aprobación por la FDA y su incorporación al ámbito de prestaciones de Medicare.

Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid ya han realizado su propuesta de cobertura nacional y han anunciado cubrir el coste del test una vez cada tres años para la población que cumpla los criterios indicados para este. No obstante, hay que tener en cuenta que el cribado en el entorno sanitario de EEUU no se realiza con carácter general en el seno de programas de cribado poblacional como ocurre en Europa y España, por lo que no es extrapolable.

Además, la compañía tiene previsto que Cologuard™ esté disponible en algunos países de Europa (información no disponible), a la espera de la marca de conformidad europea (CE)¹⁹.

Figura 1. Algoritmo del procedimiento del test multidiana de ADN en heces (Cologuard™)



Fuente: Adaptado de Imperiale *et al.*⁸

Tecnologías alternativas

Las diferentes pruebas utilizadas para la detección precoz de CCR se describen a continuación. En la Tabla 2 se detalla la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de las principales pruebas de cribado existentes actualmente. En España la única práctica habitual en los programas de cribado es el uso del test de sangre oculta en heces (TSOH). La recomendación del Consejo de la Unión Europea de 2 de diciembre de 2003 (2003/878/EC)) es realizar el cribado de CCR mediante programas de cribado poblacional usando el TSOH. En España, la recomendación realizada por expertos y así recogida en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud es el cribado entre los 50 y 69 años mediante TSOH bienal.

Test de sangre oculta en heces (TSOH)²⁰⁻²⁴

Este test se ha desarrollado para detectar sangre no evidente u oculta en las heces. Está indicado como prueba de cribado en el CCR, de modo que un resultado positivo implica someterse a un examen colorrectal completo. A tener en cuenta es que, la intermitencia en el sangrado o la cantidad del mismo puede inducir falsos negativos.

Actualmente destacan dos tipos de TSOH: el químico, basado en guayaco, y el inmunológico. La diferencia principal entre ellos estriba en el tipo de reacción empleada para detectar la hemoglobina humana en las heces. Las características fundamentales y el papel actual de cada uno en el cribado de CCR, se describen a continuación.

Test de sangre oculta en heces basado en guayaco (TSOHg)

TSOHg se basa en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona. El proceso de oxidación es catalizado por peroxidasas y catalasas, entre las que se encuentra la hemoglobina humana, y en donde el peróxido de hidrógeno facilita el proceso de oxidación. El indicador más utilizado actualmente es el guayaco. Este test ha demostrado ser efectivo para el cribado de CCR. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad es menor que la de TSOH basado en pruebas inmunológicas. Requiere de una dieta restrictiva previa a la toma de muestras y su sensibilidad y especificidad puede verse afectada por factores como la edad, el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C. Además, su medición no puede ser automatizada y el paciente no puede ajustar la concentración a la que se informa de un resultado positivo.

Test de sangre oculta en heces inmunológico (TSOH_i)

TSOH_i se fundamenta en una reacción inmunológica específica entre la hemoglobina humana y un anticuerpo específico.

Este test ha mejorado las características en términos de sensibilidad y especificidad, tanto analítica como clínicamente, en comparación con el TSOH convencional basada en guayaco. Actualmente, es la prueba de elección para el cribado de CCR en la población de riesgo moderado. A diferencia de TSOHg, no presenta reacciones cruzadas con alimentos ni medicamentos, su medición puede ser automatizada y el paciente puede ajustar la concentración a la que se informa de un resultado positivo. Sin embargo, tiene algunos inconvenientes como que requiere de una demora de 24 — 48 horas entre la recepción de la muestra y su interpretación, es más compleja técnicamente y de mayor coste en comparación con TSOHg.

Sigmoidoscopia flexible (SF)^{21,23-25}

Esta técnica es llevada a cabo mediante un sigmoidoscopio flexible, generalmente de 60 centímetros (cm), que permite visualizar el recto y el colon sigmoide mediante una pequeña cámara de vídeo y luz presentes en su extremo. Aunque permite la toma de biopsias, no suele realizarse dado el riesgo de explosión por la cauterización. Una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de examinar el colon proximal así como la dudosa capacidad de detectar pólipos inferiores a 1 cm de diámetro. Por ello, suele requerirse de un examen colorrectal completo.

Esta prueba necesita una preparación previa del intestino mediante enemas, pero por lo general, se tolera sin necesidad de sedación. El riesgo de complicaciones es bajo.

Enema baritado de doble contraste (EBDC)^{21,24-26}

El EBDC es el tipo de enema más utilizado para el cribado de CCR. Detecta mejor lesiones de la mucosa, si bien entre el 5 y el 10 % de las exploraciones no son concluyentes, siendo necesario repetir las o realizar colonoscopia.

Requiere preparación del intestino 24 horas antes del procedimiento con dieta líquida, laxantes y enemas. El bario líquido es introducido en el recto y se monitoriza por fluoroscopia insuflando aire o dióxido de carbono. La exploración dura entre 20 y 30 minutos. Como efectos secundarios puede aparecer estreñimiento o malestar general.

Colonoscopia^{21,24-27}

La colonoscopia es un examen interno del colon (intestino grueso), que emplea un instrumento llamado colonoscopio consistente en una pequeña cámara adherida a un tubo flexible. A diferencia de la sigmoidoscopia, que examina solamente el tercio inferior del colon, la colonoscopia examina el colon en toda su extensión.

Además, es más compleja y capaz de insuflar aire, irrigar, succionar y servir de medio para la realización de biopsias.

Requiere preparación previa del intestino y sedación. Los pacientes deben beber varios litros de laxante no absorbible la noche previa a la prueba o usar un laxante potente.

El riesgo de complicaciones es mayor que en cualquiera de las anteriores técnicas de cribado (perforación, hemorragia intensa, depresión respiratoria). Alcanza el ciego entre el 80 % y el 95 % de los casos. Los falsos negativos son poco frecuentes.

La colonoscopia se considera actualmente la prueba de referencia o *gold estándar* para el diagnóstico de CCR, permitiendo durante su realización la toma de muestras (biopsia) para examen anatomopatológico, así como la extirpación de cánceres y lesiones premalignas. No ha sido extensamente utilizada como técnica primaria de cribado en población de riesgo moderado, si bien es la prueba de elección de cribado recomendada por la *American College of Gastroenterology*.

Nuevas tecnologías

Además de las pruebas ya descritas (TSOH, sigmoidoscopia flexible, EBDC y colonoscopia), actualmente existen nuevas tecnologías en desarrollo para el cribado de CCR. Entre ellas están la colonoscopia virtual, la cápsula endoscópica y los test genéticos en sangre periférica. A continuación se describen cada una de estas tecnologías.

Colonoscopia virtual^{21,24,28,29}

La colonoscopia virtual (CV), también llamada colonografía, es un método no invasivo que permite crear imágenes detalladas que pueden mostrar pólipos o lesiones sospechosas en la superficie interna del colon. Estas imágenes de dos o tres dimensiones son obtenidas a partir de tomografía axial computarizada o resonancia magnética. La CV se ha propuesto como una potencial técnica para el cribado de pólipos y del CCR, debido a que la evaluación del ciego (segmento proximal del colon) con colonoscopia estándar presenta dificultades.

Esta prueba requiere una preparación previa con vaciado del intestino. En el momento de su realización el paciente puede adoptar la posición en prono o supino. La posición en prono permite la distensión del recto-sigma, mejorando la sensibilidad de las imágenes. El colon es distendido mediante la insuflación de aire o dióxido de carbono. Los agentes antiespasmódicos y/o de contrastes pueden ser administrados por vía intravenosa antes de realizar la prueba.

Tabla 2. Rendimiento de las pruebas de cribado de cáncer colorrectal actuales³⁰

Prueba de cribado			Sensibilidad		Especificidad
			Cáncer colorrectal	Adenoma avanzado	
Test invasivos	Colonoscopia ³⁰		95 %	95 %	90 %
	Sigmoidoscopia ³⁰		~ 50 % (95 %)*	~ 50 % (95 %)*	92 %
Test no invasivos	Colonoscopia virtual		96 % ³¹	94 % ³²	86 % ³³ – 96 % ³²
	TSOHi ³⁰		70 %	22 %	95 %
	TSOHg	Hemoccult SENA ³⁰	70 %	24 %	93 %
		Hemoccult II ³⁰	40 %	12 %	98 %

TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico; TSOHg: test de sangre oculta en heces basado en guayaco; ~: aproximadamente

* sólo para colon distal.

Cápsula endoscópica^{21,24,34}

La cápsula endoscópica es un método no invasivo que consta de una cámara de televisión de pequeño tamaño (11 x 31 milímetros, mm). Ésta, que debe ser tragada por el paciente, realiza una serie de fotografías del intestino aportando información acerca de su estado.

Requiere preparación previa y existe la posibilidad de que, una vez tragada la cápsula, ésta se detenga en algún punto del tracto digestivo y no continúe. La cápsula no permite su retroceso, de modo que en caso de no permanecer el tiempo necesario en las zonas del colon donde existen lesiones sospechosas, pudiera no captar las imágenes adecuadas.

Test genéticos en sangre periférica²⁴

Las pruebas genéticas en sangre periférica para el cribado de CCR se basan en la determinación mediante PCR de la forma hipermetilada de determinados genes (SEPT9, ALX4, TMEFF2 y NGFR) liberados al torrente sanguíneo y considerados biomarcadores tumorales.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Cribado.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio.

Indicaciones

El test multidiagnóstico de ADN en heces se ha diseñado para el cribado de CCR en la población con riesgo moderado, es decir, hombres y mujeres de 50 años o más, asintomática o aparentemente sana (Tabla 3). Su finalidad es la de detectar la enfermedad en estadios precoces. Se trata de una prueba de cribado que puede dar falsos positivos o falsos negativos, y por tanto, no reemplaza a la colonoscopia. Así, un resultado positivo indica la presencia probable de AA o CCR, requiriendo de la realización de examen colorrectal completo (junto a resección de la lesión y examen histopatológico, si procede) para su confirmación.

El CCR es una enfermedad que de detectarse en etapas tempranas puede beneficiarse de un tratamiento eficaz. Según el modelo propuesto por Fearon y Vogelstein³⁵, los tumores colorrectales se desarrollan a través de la secuencia adenoma-carcinoma sobre la base de múltiples alteraciones genéticas. Los adenomas colorrectales se consideran lesiones premalignas pasando por una lenta y gradual modificación del epitelio normal a displásico. La fase de latencia de esta secuencia adenoma-carcinoma, estimada en unos 10 — 15 años^{36,37}, ofrece una excelente ventana de oportunidad para la detección temprana del CCR³⁸.

Recientemente se ha introducido el concepto de AA para aquellas lesiones con mayor potencial de malignidad, y por tanto, tributarias de un seguimiento endoscópico precoz. Se define AA como aquél con un tamaño ≥ 10 mm, con componente vellosa ≥ 25 % o con displasia de alto grado^{39,40}. Los pólipos sésiles serrados (PSS), o “adenomas sésiles serrados”, son un tipo de pólipos serrados que deberían ser tratados igual que los adenomas⁴¹.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de cáncer colorrectal (CCR), según *National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2014 Colorectal Cancer Screening*⁴¹

Riesgo moderado	Riesgo aumentado	Síndromes de alto riesgo
Edad $\geq$ 50 años y: – ausencia de historia personal de adenomas o pólipos sésiles serrados (PSS)* o CCR; – ausencia de historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn); – ausencia de historia familiar de CCR.	Historia personal de: – adenoma o PSS; – CCR; – enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). Historia familiar de CCR.	Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis). Síndromes polipósicos: – Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica. – Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada. – Poliposis asociada a MUTYH. – Síndrome de Peutz-Jeghers. – Síndrome Polipósico Juvenil. – Síndrome Polipósico Serrado. Síndrome Cowden. Síndrome Li-Fraumeni.

*Hay controversia sobre si PSS debería ser llamado “adenomas sésiles serrados”. Ambos términos son equivalentes. PSS son un tipo de pólipos serrados y deberían ser tratados igual que los adenomas.

Cuando el tumor se detecta en la fase de adenoma, la eliminación del mismo puede prevenir la incidencia de CCR, pero incluso cuando se detecta como un cáncer en estadio temprano, el pronóstico es considerablemente mejor que para el cáncer en etapa tardía⁴². En los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV según la clasificación TNM (sistema de clasificación más habitual tanto en Europa como en EE.UU., aunque existen otros como el Dukes, –Anexo 1 y 2–), la supervivencia a los 5 años es, respectivamente, de 95 al 100 %, 70 al 85 %, 50 al 70 % y 5 al 15 %^{22,25}.

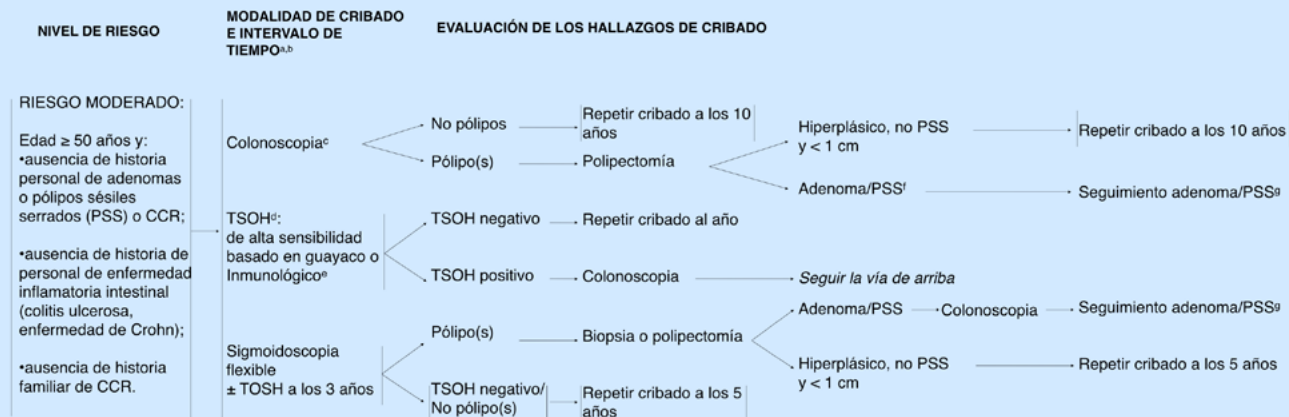
Las recomendaciones para el desarrollo de los programas de cribado individualizados incluyen una población diana de 50 a 75 años, el uso de TSOH anual, sigmoidoscopia cada 5 años con TSOH cada 3 años, o colonoscopia cada 10 años (Tabla 4 y Figura 2). Como ya se ha explicado anteriormente, la recomendación en Europa y España es realizar el cribado de CCR mediante programas de cribado poblacional (es decir, programas basados en la invitación activa de toda la población diana para su participación). En julio de 2013, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) aprobó la inclusión del cribado de CCR en la cartera básica común de servicios del SNS.

Está previsto que este cribado se realice a la población de 50 a 69 años mediante TSOHi bienal⁴³ tal y como recomiendan en España los expertos".

Actualmente en España, existen programas de cribado para CCR en diferentes fases de desarrollo e iniciados en diferentes años (Cataluña, 2000; Valencia y Murcia, 2005-2006; País Vasco y Cantabria, 2008-2009; La Rioja y Castilla-León, 2010; Aragón, 2011-2012; Galicia, Extremadura y Navarra, 2013). La población diana son los adultos de 50 a 69 años, excepto en Cantabria que lo ofrece al grupo de 55 a 69; y el tipo de prueba de cribado utilizada es el TSOHi⁴³. Según la Red de Programas de Cribado que describe la situación del cribado de cáncer de colon en España durante los años 2006-2014, Andalucía⁴⁵, Madrid y Asturias han iniciado programas pilotos en la actualidad. Se espera que inicie el cribado de CCR en el resto de Comunidades Autónomas antes del año 2020 en cumplimiento de la Orden Ministerial de Cartera de Servicios (Orden SSI/2065/2014).

Tabla 4. Cribado de cáncer colorectal para población de riesgo moderado, según The Guide to Clinical Preventive Services 2014 ⁴⁴			
Edad	50 a 75 años	76 a 85 años	Más de 85 años
Recomendación	Cribado con TSOH de alta sensibilidad, sigmoidoscopia o colonoscopia (Grado A*)	No recomendado de rutina (Grado C*)	No recomendado (Grado D*)
	No hay evidencia suficiente sobre el riesgo-beneficio del cribado mediante colonoscopia virtual y test de ADN en heces		
Intervalo entre pruebas de cribado			
- TSOH de alta sensibilidad anual			
- Sigmoidoscopia cada 5 años, con TSOH cada 3 años			
- Colonoscopia cada 10 años			
Equilibrio beneficio-riesgo	Los beneficios de la detección precoz superan a los daños potenciales para la población de 50-75 años de edad	La probabilidad de que la detección e intervención temprana produjese un beneficio en términos de disminución de la mortalidad disminuye después de los 75 años, debido a que el tiempo promedio entre el desarrollo de adenoma y diagnóstico de CCR es prolongado	
TSOH: test de sangre oculta en heces			
*Recomendaciones según U.S. Preventive Services Task Force Grades.			

Figura 2. Algoritmo de decisión de cribado de cáncer colorrectal en población de riesgo moderado



- (a) Actualmente no hay un consenso sobre el uso de la colonografía virtual como prueba de cribado. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que si ésta es negativa (ausencia de pólipos) se debe repetir a los 5 años, mientras que si es positiva (presencia de lesiones polipósicas) se debe realizar colonoscopia.
- (b) Hay evidencia mediante ensayos clínicos controlados y aleatorios de que la prueba de sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia flexible, disminuyen la mortalidad por cáncer colorrectal. Existe evidencia a partir de estudios de casos y controles y de cohortes, de que la colonoscopia tiene capacidad potencial para prevenir el cáncer colorrectal, así como su morbilidad y mortalidad asociadas.
- (c) Si la colonoscopia es incompleta o la preparación intestinal subóptima, considerar otra modalidad de cribado o repetir colonoscopia en un intervalo de tiempo más corto, a criterio del clínico.
- (d) Tecnologías emergentes tales como el test de ADN en heces han mostrado evidencia como pruebas diagnósticas válidas para la detección de lesiones precancerosas avanzadas, sin embargo hay pocos datos para determinar cuál sería el intervalo de cribado. Actualmente, el test de ADN en heces no se considera una prueba de cribado de elección.
- (e) Estudios recientes han demostrado que el TSOH de tipo inmunológico es más sensible que el TSOH basado en guayaco de alta sensibilidad. Sin embargo, el uso regular de TSOH basado en guayaco de alta sensibilidad ha demostrado reducir la mortalidad por CCR.
- (f) Aunque hay controversia, estudios recientes apuntan que PSS debe ser considerado en cuanto al manejo clínico como un adenoma.
- (g) Ver Increased risk based on personal history of adenomatous polyp or sessile serrated polyp. NCCN Guidelines Version 1.2014 Colorectal Cancer Screening.

Fuente: NCCN Guidelines Version 1.2014 Colorectal Cancer Screening. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2014⁶⁰

Número de pacientes

A nivel mundial, el CCR es la cuarta causa de muerte por cáncer (693.881 defunciones en 2012), el tercero más frecuente en hombres (746.000 casos, el 10 % del total) y el segundo en mujeres (614.000 casos, el 9,2 % del total)⁴⁶.

La incidencia, mayor en hombres que en mujeres, es baja en menores de 50 años, si bien aumenta fuertemente con la edad. En los países desarrollados, la edad media al diagnóstico está alrededor de los 70 años⁴⁷. Los países de Europa, América del Norte y Oceanía, registran las incidencias más altas, al contrario que los países del sur y centro de Asia y África, con las incidencias más bajas. Esta variación geográfica está estrechamente vinculada a los factores de riesgo del llamado “estilo de vida occidental”⁴⁸, tales como la obesidad o la inactividad física⁴⁹. Mientras que en España y otros países de Europa y Asia oriental la incidencia tiende a aumentar, en EE.UU. y otros países de alto ingreso se ha estabilizado o ha comenzado a disminuir lentamente^{49,50}.

En Europa, la incidencia por CCR en 2012, fue del 12,6 % al año, con una tasa estandarizada por edad de 35,7 para los hombres y 22,6 para las mujeres por 100.000 habitantes; mientras que la mortalidad fue de 15,7 y 9,7, respectivamente⁴⁶.

La incidencia estimada en 2012 en España superó los 32.000 casos al año, con una tasa estandarizada por edad de 33,1/100.000 habitantes. Ese mismo año 14.700 españoles fallecieron a causa de esta enfermedad, cuya carga estimada por prevalencia a 5 años es del 15,4 %^{46,51}.

Justificación

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

El CCR es una de las causas principales de mortalidad a nivel mundial y también en España. Sin embargo, es una enfermedad que de detectarse en etapas tempranas puede beneficiarse de un tratamiento eficaz.

Existen pruebas de cribado que han resultado ser costo-efectivas, como el TSOH. Actualmente, el TSOH mediante el método inmunológico es la prueba de cribado de elección, método utilizado en los programas de cribado poblacional contemplados en la cartera de servicios del SNS. No obstante, a diferencia de otros programas de cribado, como el de mama o cérvix, la tasa de participación en el cribado de CCR es notablemente baja en nuestro país (48,2 % en 2010), al igual que en el resto de países europeos. Esto se ha atribuido fundamentalmente a la escasa concienciación y aceptabilidad de los métodos de cribado actuales⁴³.

En este sentido, las líneas de investigación de técnicas de cribado se centran en el desarrollo de nuevos métodos no invasivos. Entre ellos destacan las pruebas de ADN en heces. Actualmente, este tipo de pruebas no se recomiendan para el cribado de CCR de la población de riesgo moderado, ya que hasta el momento no han demostrado la evidencia suficiente. La posibilidad de una nueva prueba de ADN en heces, como el test multidiagnóstico de ADN, presumiblemente proporcionaría la evidencia necesaria en relación a este grupo de población.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es seguro, eficaz —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectivo —en términos de mortalidad o supervivencia—, el test multidiagnóstico de ADN en heces, en el cribado de cáncer colorrectal?

Los objetivos específicos se centran en valorar la seguridad, la eficacia —en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad, valores predictivos positivos y negativos) y precisión (concordancia inter e intraobservador)—, y la efectividad —en términos de disminución de la mortalidad o aumento de la supervivencia— del test multidiagnóstico de ADN en heces en el cribado de cáncer colorrectal.

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA⁵². Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por la herramienta QUADAS^{53,54}. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁵⁵.

2. Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar estudios de pruebas diagnósticas. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta julio de 2014: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

Se realizó una revisión manual en los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), NICE, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 3.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

La selección de los artículos según los criterios descritos a continuación, se realizó de forma independiente por dos revisores.

Criterios de inclusión:

- **Población:** personas asintomáticas sometidas a un programa de cribado de CCR.
- **Intervención:** test multianual de ADN en heces.
- **Comparación:** cualquier método para el diagnóstico o cribado de CCR.
- **Resultados:** seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidades, valores predictivos positivos y negativos) y precisión o fiabilidad (concordancia inter o intraobservador)—, y efectividad —en términos de mortalidad o supervivencia—.

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

La extracción de la información se realizó por un solo revisor mediante un formulario de recogida de datos. Las principales variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica y precisión— y efectividad —en términos de mortalidad o supervivencia—.

Resultados

Resultado de la búsqueda

La búsqueda realizada permitió identificar un total de 299 referencias bibliográficas en las bases de datos consultadas. Tras eliminar duplicados se revisaron por título y resumen 254, de las cuales, 15 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo. Finalmente se incluyeron 6 estudios en el presente análisis. En el Anexo 4 se resume mediante diagrama de flujo el proceso de selección de los artículos.

Descripción y calidad de los artículos

De los 6 estudios incluidos, 5 eran estudios de pruebas diagnósticas^{8,11,13-15} que contenían resultados de eficacia y 1 era un informe de síntesis de tecnologías emergentes¹⁰.

Informe de síntesis

El Instituto ECRI publicó un informe de síntesis¹⁰ cuyo objetivo fue proporcionar información acerca de la situación actual, eficacia y uso de la tecnología emergente correspondiente con el test de ADN en heces Cologuard™ (*Exact Sciences Corporation*, Madison, Wisconsin, EE.UU.). Los autores incluyeron los resúmenes de un artículo original⁸ (incluido en la presente revisión) y un *abstract* de congreso⁵⁶, sin valorar la calidad de ambos.

Se creó un panel de expertos para la revisión no sistemática de la literatura, la obtención de diferentes opiniones y la valoración del impacto potencial de Cologuard™ mediante métodos de predicción, otorgando una calificación (escala: 1 — 5). La base de datos de predicción fue proporcionada por el *Health Technology Assessment Information Service* (HTAIS), una agencia de investigación de servicios de salud del Instituto ECRI sin ánimo de lucro.

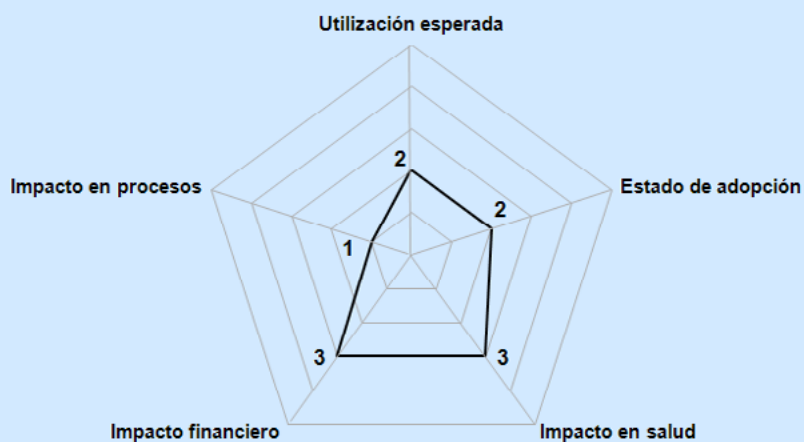
Los expertos estimaron una utilización del test Cologuard™ entre el 20 y el 40 % de la población diana, esto es, adultos asintomáticos de 50 años o más (Figura 3).

La adopción temprana de este test se esperaba entre los 0 y 2 años.

El panel de expertos consideró un previsible aumento en la tasa de adherencia en comparación con otras pruebas de cribado, dado el carácter no invasivo y la realización en la privacidad (fuera del ámbito sanitario). Esto unido a su ventaja potencial respecto a otros test no invasivos en la detección de lesiones precancerosas, mejoraría los resultados en salud de la población.

El futuro impacto financiero se consideró moderado. El impacto financiero global de la implementación de un programa de cribado basado en el test Cologuard™

Figura 3. Calificación del impacto potencial del test Cologuard™



Fuente: adaptado de ECRI¹⁰

dependería del intervalo de tiempo entre pruebas de cribado que deberá realizarse para asegurar la detección adecuada de AA y CCR.

El aumento en la tasa de adherencia previsto se traduciría en un aumento del número de pacientes sometidos al test y si fuese implantado ampliamente, en un aumento del número de colonoscopias. Sin embargo, dado que la muestra de heces se toma en el hogar del paciente y se envía al laboratorio, no consideraron que Cologuard™ interrumpiese los procesos asistenciales del cribado de CCR. Por eso, el panel de expertos otorgó una calificación de 1 al impacto potencial en infraestructuras y procesos.

Estudios primarios

Todos los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la presente revisión, valoraron la validez de los biomarcadores de ADN en heces junto a la SOH en la tasa de detección de CCR y/o lesiones precancerosas avanzadas^{8,11,13-15}, empleando como prueba de referencia la colonoscopia.

Cabe destacar que el objeto de uno de ellos¹³ estuvo orientado a optimizar un algoritmo para maximizar la sensibilidad manteniendo un nivel de especificidad aceptable, y que en otro estudio¹¹ se valoró únicamente un tipo de lesión precancerosa avanzada (PSS).

Según el panel de marcadores genéticos detectados, los estudios podían clasificarse en:

- Estudios que evaluaron Cologuard™ (3 estudios)^{8,11,13}.
- Estudios que evaluaron el prototipo de Cologuard™ (2 estudios)^{14,15}.

Atendiendo a la clasificación de Sackett⁵⁷, Imperiale *et al.*⁸ y Heigh *et al.*¹¹ fueron diseños prospectivos o fase III, mientras Lidgard *et al.*¹³ y los dos trabajos que estudiaron el prototipo^{14,15}, tuvieron un diseño estudio caso-control o fase II (Tabla 5).

Todos los estudios se realizaron en EE.UU. o Canadá, a excepción de uno desarrollado también en Europa¹⁴.

Además, todos los estudios estuvieron financiados por la compañía que ha desarrollado y distribuye el test (*Exact Sciences Corporation*), salvo el de Lidgard *et al.*¹³ donde no constaba este aspecto.

Tabla 5. Características principales de los estudios

Test	Autor y año	Periodo de estudio	País	Ámbito de estudio	Diseño (Fase de Sackett)
Cologuard™	Imperiale 2014 ⁸	De junio de 2011 a noviembre 2012	EE.UU. y Canadá	90 centros privados y universitarios	Prospectivo (III)
	Heigh 2014 ¹¹	De 2011 a 2012	EE.UU.	Clínica Mayo de Rochester y Scottsdale	Prospectivo (III)
	Lidgard 2013 ¹³	NC	NC	36 centros	Caso-control (II)
Prototipo de Cologuard™	Ahlquist 2012 ¹⁵	NC	EE.UU.	Clínica Mayo de Rochester	Caso-control (II)
	Ahlquist 2012 ¹⁴	NC	EE.UU., Canadá y Dinamarca	Clínica Mayo de Rochester, <i>Johns Hopkins Medical Center</i> , <i>Toronto Cancer Care</i> y centros comunitarios en EE.UU. y Dinamarca	Caso-control (II)
NC: no consta					

Descripción de la población

Las características de la población se describen separadamente para los estudios que detectan los marcadores genéticos de Cologuard™ por un lado, y del prototipo de Cologuard™ por otro, salvo las referidas a sexo y edad media, donde no hubo diferencias destacables entre ambos grupos de estudios.

El porcentaje de mujeres fue similar en todos los estudios, con valores entre el 50 y el 55 %, excepto en uno (30,3 %)¹¹.

La edad media osciló entre 60 y 65 años, sin variaciones entre los trabajos. Además, el límite inferior del rango de edad fue similar al del cribado de CCR (50 años), salvo en el estudio de Lidgard *et al.*¹³ (38 años) y el estudio de Ahlquist *et al.*¹⁴ (39 años) (Tabla 6).

Cologuard™

El tamaño de la población fue de 14.235 participantes en global, oscilando entre 456 y 1.003, con un estudio⁸ que contaba con 12.776.

En relación a las características de los participantes, dos estudios⁸,¹¹ incluyeron a una población que era de cribado (asintomática) en su totalidad. Lidgard *et al.*¹³ incluyeron además participantes sintomáticos, esto es, derivados a consulta por presentar clínica sugerente de CCR. En este último trabajo, la edad media de los casos fue igual a los controles (65, rango 38 — 87; y 65, rango 50 — 84, respectivamente), y el porcentaje de CCR en estadio I-III fue superior al 90 %¹³.

Dos estudios⁸,¹¹ excluyeron los pacientes con síndromes de alto riesgo (Síndrome de Lynch o Poliposis Adenomatosa Familiar) o enfermedad inflamatoria intestinal, así como pacientes con resección colorrectal previa y pruebas de cribado recientes. Imperiale *et al.*⁸ excluyeron además los pacientes con antecedentes de neoplasia digestiva y aquellos que habían sangrado los 30 días previos, y Heigh *et al.*¹¹ a quienes se les realizó colonoscopia incompleta. Lidgard *et al.*¹³, sin embargo, no explicitaron ningún criterio de exclusión.

Prototipo de Cologuard™

El tamaño de la población fue de 825 participantes en global, oscilando entre 147 y 678.

Respecto a las características de la población, un estudio¹⁴ incluyó participantes asintomáticos y sintomáticos, y el otro¹⁵ no especificó la procedencia de la población.

La edad media de los casos fue superior a la de los controles en ambos estudios, oscilando entre 63 (rango 39 — 92)¹⁴ y 69 (rango 61 — 75)¹⁵ en los casos, y entre 57 (rango 41 — 87)¹⁴ y 59 (rango 51 — 66)¹⁵ en los controles.

El porcentaje de pacientes con CCR en estadio I-III osciló entre 73,3 y 89,3 %.

En uno de los estudios se excluyeron los pacientes con síndromes de alto riesgo (Síndrome de Lynch o poliposis adenomatosa familiar) o enfermedad inflamatoria intestinal¹⁴, mientras que en el otro no se describieron los criterios de exclusión¹⁵.

Tabla 6. Características de la población de estudio

Test	Autor y año	n	Entorno, n	Mujeres, n (%)*			Edad en años, media (rango)*			Raza, n (%)*	Estadio CCR, n (%)*	
				Global	Sin lesiones	Con lesiones	Global	Sin lesiones	Con lesiones		I-III	IV
Cologuard™	Imperiale 2014 ⁸	12.776	Cribado	5364 (53,7)	NC	NC	64,2 (NC)	NC	NC	Caucásica, 8392 (84) Afroamericana, 1068 (10,7) Otra, 523 (5,2)	NP	NP
	Heigh 2014 ¹¹	456	Cribado	138† (30,3)†	NP	NP	61,5† (52 – 77)†	NP	NP	NC	NC	NC
	Lidgard 2013 ¹³	1.003	Cribado, n=459 Clínica, n=544	549† (54,7)†	462† (58)	87† (42)	65† (38 – 87)†	65 (50 – 84)	65 (38 – 87)	NC	76 (91,6)	7 (8,4)
Prototipo de Cologuard™	Ahlquist 2012 ¹⁵	147	NC	50† (51)†	26§ (57)	24 (46)	64† (51 – 75)†	59§ (51 – 66)	69 (61 – 75)	NC	22 (73,3)	8 (26,7)
	Ahlquist 2012 ¹⁴	678	Cribado, NC Clínica, NC	339† (50)	164† (56)	173† (45)	60 (39 – 92)	57 (41 – 87)	63 (39 – 92)	Blanca, 549 (81)	225 (89,3)	27 (10,7)

n: tamaño de la población; NC: no consta; NP: no procede

*Datos referidos a la población evaluada

†Datos calculados por las autoras de la revisión a partir de los datos de los estudios

§Controles apareados por edad y sexo para muestra de heces (no están incluidos los controles apareados por edad y sexo para muestra de plasma)

Descripción de la intervención

1-Prueba a estudio

Respecto al procesamiento de la prueba a estudio, los autores de los 5 estudios^{8,11,13-15} desarrollaron el proceso de recogida, almacenamiento y transporte de la muestra, junto al proceso propiamente dicho del test, según el procedimiento estándar. Además, en caso de que la prueba a estudio se realizara posteriormente a la colonoscopia, se respetó un intervalo de tiempo de 7 días considerado por los autores como suficiente para no interferir en los resultados de aquella^{13,14}.

Cologuard™

• **Marcadores de la prueba a estudio:** los tres estudios utilizaron una prueba a estudio que detectaba los marcadores descritos para Cologuard™. La detección de SOH se realizó mediante la prueba de tipo inmunológico cuantitativo, variando solamente la marca comercial de la misma:

- en dos estudios^{8,11} se empleó la misma marca comercial (*Exact Sciences FIT*) en todos los participantes;
- Lidgard *et al.*¹³ emplearon dos marcas comerciales (*Exact Sciences FIT*, n=953; y *OC-FIT CHEK Polymedco*, n=50).

• **Punto de corte para el cual la prueba a estudio se consideró positiva:**

- dos estudios^{8,11} fijaron el punto de corte según el algoritmo logístico pre-establecido (138).
- Lidgard *et al.*¹³ (el que tuvo por objeto optimizar un algoritmo) emplearon una especificidad nominal del 90 % basándose en el percentil 90 de los sujetos control para determinar el punto de corte.

Prototipo de Cologuard™

• **Marcadores de la prueba a estudio:** los dos estudios^{14,15} utilizaron una prueba a estudio que detectaba los marcadores descritos para el prototipo de Cologuard™. La detección de SOH se basó en el método de la porfirina (*HemoQuant*)⁵⁸.

• **Punto de corte para el cual la prueba a estudio se consideró positiva:** los dos estudios^{14,15} definieron la positividad del test considerando el percentil 90 o 95 de los pacientes control (especificidad).

2-Prueba de referencia

La prueba de referencia fue la colonoscopia en todos los estudios^{8,11,13-15}, ya que la biopsia y consecuente anatomía patológica (*gold estándar*) sólo se realizaron en caso de hallar lesiones colorrectales, con la intención de corroborar la lesiones halladas en colonoscopia y clasificar estas lesiones.

A destacar es el estudio de Heigh *et al.*¹¹, en el cual se realizó examen histopatológico, tanto en los casos como en los no casos, si bien sólo en 20 participantes de cada grupo (casos: 20/29, no casos: 20/232), ya que la finalidad de los autores era verificar que el origen de los marcadores de ADN procedía de los PSS.

Respecto a los profesionales que realizaron la prueba de referencia, solo en el estudio de Imperiale *et al.*⁸ se especificó que la colonoscopia fue llevada a cabo por especialistas (colonoscopistas).

La clasificación de las lesiones halladas en la colonoscopia se realizó considerando como lesión índice aquella lesión epitelial colorrectal más avanzada^{8,11,13-15}. Cuando había dos o más lesiones epiteliales similares se discriminó por el tamaño^{8,14}. Dado que en el estudio de Heigh *et al.*¹¹ solo se analizaba un tipo de lesión precancerosa avanzada (PSS), el criterio anterior no fue aplicado. Además, los pólipos simultáneos hallados no se excluyeron y el análisis se estratificó por la presencia o no de estos.

En el estudio de Ahlquist *et al.*¹⁵, los adenomas no se describieron en función del tamaño como en el resto de estudios, definiéndose solamente como “adenomas grandes”. La clasificación del estadiaje tumoral fue la TNM, recomendada por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, en Imperiale *et al.*⁸, mientras que en el resto de estudios no se especificó.

Descripción de las medidas de resultado

1-Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica

Entre los principales resultados para evaluar la validez diagnóstica de la prueba a estudio se encontraron los siguientes:

- Sensibilidad (S), proporción de sujetos que dan positivo a la prueba a estudio con respecto al total de enfermos (identificados mediante colonoscopia)^{8,11,13-15}.
- Especificidad (E), proporción de sujetos que dan negativo a la prueba a estudio con respecto al total de sanos (colonoscopia negativa)^{8,11,13-15}.

- Valores predictivos positivo (VPP), proporción de sujetos con test positivo que están realmente enfermos; y negativo (VPN), proporción de sujetos con test negativo que realmente no tienen la enfermedad⁸.
- Cocientes de probabilidad positivo (CPP), cociente entre la sensibilidad y el complementario de la especificidad (tasa de falsos positivos, TFP); y negativo (CPN), cociente entre el complementario de la sensibilidad y la especificidad. Ninguno de los estudios mostró este resultado. No obstante, estos parámetros fueron calculados por las autoras si se presentaron datos suficientes para completar la tabla 2x2.
- Curva ROC y área bajo la curva ROC^{8,11,14}, con diferentes objetivos:
- Imperiale *et al.*⁸ presentaron la capacidad discriminativa global de la prueba a estudio comparándola con la del TSOHi de tipo cuantitativo, mediante el método de Hanley-McNeil para calcular los oportunos valores de p y fijando un IC al 95 %.
- Heigh *et al.*¹¹ y Ahlquist *et al.*¹⁴ hallaron la capacidad discriminativa para cada biomarcador de la prueba a estudio con el objeto de determinar la contribución de cada uno de los marcadores genéticos y no genéticos.

Los autores de los estudios^{8,11,13-15} cuantificaron el grado de error aleatorio estimando intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Sólo dos estudios^{8,15} especificaron el método de cálculo de IC 95 % basado en el test de distribución binomial exacto.

2-Resultados de eficacia en términos de precisión

- Concordancia inter-observador: Ahlquist *et al.*¹⁴ calcularon el grado de concordancia de los resultados del test en un subconjunto de 222 muestras de heces entre los laboratorios donde se realizó. Para ello, utilizaron el método descrito por Lin *et al.*⁵⁹, que evalúa la correlación entre los pares de observaciones (o lecturas) que caen sobre la línea de 45° por el origen de una representación gráfica, en cuyo eje de ordenadas están representados los resultados de la prueba a estudio obtenidos por los diferentes laboratorios y en el eje de abscisas, los obtenidos para la prueba de referencia. Los valores situados sobre la línea de 45° indicarían el máximo grado de acuerdo entre las observaciones. El coeficiente de correlación de concordancia (p_c) se obtuvo mediante el producto del coeficiente de correlación de Pearson (p), que mide hasta qué punto cada observación se desvía de la línea de mejor ajuste, y el factor de corrección de sesgo (C_p), que mide hasta qué punto la línea de mejor ajuste se desvía de la línea de 45° por el origen. El valor resultante oscila entre 0 y 1, indicando el valor 1 un grado de acuerdo perfecto.
- Concordancia intra-observador: este parámetro no fue calculado por ningún de los autores.

3-Resultados de efectividad en términos de mortalidad o supervivencia

No hubo ningún estudio que valorara resultados de efectividad en términos de mortalidad o supervivencia.

4-Otros resultados

Medidas de impacto

- Número de personas que necesitarían someterse a cribado con la colonoscopia, con el test multidiaria de ADN en heces y con el TSOHi de tipo cuantitativo para detectar un CCR y un AA⁸.
- Extrapolación de los resultados a una población hipotética de referencia de 10.000 participantes con riesgo promedio de CCR, bajo el supuesto de una prevalencia del CCR de 4,5 casos por cada 1.000 personas, para hallar el valor complementario a los VPP y VPN. Para facilitar la comprensión al lector, se muestran los VPP y VPN (en lugar del valor complementario)⁸.

Influencia de covariables

El análisis de la influencia de covariables en la tasa de detección de CCR y AA, se realizó en tres estudios^{8,11,14}.

- Análisis bivariente: la valoración de la influencia de covariables se realizó en los estudios de Ahlquist *et al.*¹⁴ (sexo, raza/etnicidad, tamaño de la lesión, localización —proximal, distal—, estadio tumoral y centro médico) y Heigh *et al.*¹¹ (edad, sexo, tamaño de la lesión y presencia de pólipos pequeños simultáneos). Para ello realizaron un análisis bivariente mediante el test de chi-cuadrado, fijando el nivel de significación estadística como $p < 0,05$.
- Regresión lineal: en el estudio de Ahlquist *et al.*¹⁴ se realizó una regresión lineal para comparar la tasa de detección del CCR y adenomas de ≥ 1 cm con el tamaño de la lesión como variable continua.
- Si bien el estudio de Imperiale *et al.*⁸ hizo alusión a la influencia de la edad y el laboratorio sobre los resultados en la tasa de detección de CCR y lesiones precancerosas avanzadas, no mostró los resultados ni explicitó la metodología estadística empleada.

Comparación con otras pruebas de cribado

Tres estudios^{8,11,15} realizaron un análisis comparativo de las tasas de detección de la prueba a estudio con las de otra prueba de cribado.

- Comparación con el TSOHi (OC-FIT CHEK, Polymedco, NY) (dos estudios)^{8,11}:

- El punto de corte para definir la positividad del TSOHi fue de 100 mg/ml (FIT-100) en un estudio⁸, y de 100 mg/ml (FIT-100) o 50 mg/ml (FIT-50) en otro¹¹.
- Heigh *et al.*¹¹ compararon las tasas de detección de PSS ≥ 1 cm solamente con uno de los marcadores genéticos de la prueba a estudio (BMP3) y, para ello, fijaron los puntos de corte de especificidad en 91 y 95 %, de modo que coincidiesen con los de TSOHi.
- Ambos estudios^{8,11} emplearon el test de McNemar para proporciones pareadas para el cálculo de los oportunos valores de *p*.
- Imperiale *et al.*⁸ presentaron los resultados en función de los siguientes subgrupos: estadio del CCR, localización del CCR y AA, tamaño de la lesión en lesiones precancerosas avanzadas y tipos de alto riesgo entre las lesiones precancerosas avanzadas (displasia de alto grado y PSS). Heigh *et al.*¹¹, acorde con el objeto de su estudio, sólo presentaron los resultados para la tasa de detección de PSS.
- Comparación con el gen metilado SEPT9 en plasma (Septin 9) (un estudio)¹⁵:
 - El punto de corte para definir la positividad de Septin 9 se estableció con una especificidad del 89 %.
 - Se empleó la prueba exacta de Fisher para proporciones pareadas, fijando IC al 95 %.
 - Los resultados se presentaron en función del estadio y localización del CCR.

Descripción de la calidad y valoración del riesgo de sesgo

La calidad metodológica fue alta en dos estudios^{8,11} (fase III de Sacket) y moderada en tres¹³⁻¹⁵ (fase II de Sacket), según la escala QUADAS (Anexo 5). El principal riesgo de sesgo, según la herramienta QUADAS-2, estuvo relacionado con el espectro de los participantes en los tres estudios¹³⁻¹⁵ de fase II (sesgo de selección).

Tabla 7. Nivel de evidencia de los estudios de pruebas diagnósticas, según NICE ⁵⁵	
Autor y año	Nivel de evidencia
Imperiale 2014 ⁸	Ib
Heigh 2014 ¹¹	Ib
Lidgard 2013 ¹³	III
Ahlquist 2012 ¹⁵	III
Ahlquist 2012 ¹⁴	III

A continuación se describen los principales riesgos de sesgo así como su aplicabilidad (Figura 4).

1-Selección de los pacientes

Riesgo de sesgo: El riesgo de sesgo fue bajo en los estudios^{8,11} con diseño prospectivo (evitando caso-control) y muestreo consecutivo. En estos estudios el espectro de pacientes fue adecuado, incluyéndose participantes asintomáticos de más de 50 años con un riesgo moderado de CCR. Sin embargo, en el resto de los trabajos¹³⁻¹⁵ con diseño caso-control, se incluyeron también participantes sintomáticos, es decir, aquellos en los que no estaría indicada una prueba de cribado sino una prueba diagnóstica (riesgo de sesgo alto).

Las exclusiones inapropiadas se evitaron en tres estudios^{8,11,14}, en el resto no se detalló este aspecto^{13,15}.

Aplicabilidad: Si se considera la representatividad atendiendo al espectro de participantes, Heigh *et al.*¹¹, y especialmente Imperiale *et al.*⁸ por su tamaño muestral (n = 9.989 pacientes evaluados), presentaron el mayor grado de aplicabilidad (inclusión de población aparentemente asintomática en un programada de cribado). Al resto de estudios¹³⁻¹⁵, donde era conocida la condición clínica de los participantes desde el inicio, se les conjetura menor grado de aplicabilidad.

No obstante, todos los estudios salvo uno¹⁴, se realizaron fuera del ámbito europeo (EE.UU. y Canadá). Esto disminuye el grado de aplicabilidad de los resultados a nuestro contexto, dado que la prevalencia de CCR en 2012 en Norte

América (41,8/100.000 habitantes) fue menor que la de España (60,4 /100.000 habitantes)⁴⁶.

2-Prueba de estudio

Riesgo de sesgo: Todos los estudios^{8,11,13-15} describieron adecuadamente la prueba, definieron el punto de corte con anterioridad y realizaron la interpretación de la prueba a estudio sin conocer los resultados de la prueba de referencia.

Probablemente, los estudios más fidedignos en lo que concierne a este cegamiento serían aquellos dos en los que, además, la prueba a estudio se realizó antes que la colonoscopia en todos los pacientes^{8,11}. No obstante, la interpretación de los resultados de la prueba a estudio no está sujeta a la subjetividad del investigador (la positividad del test se definió como un valor superior a 138), por lo que el riesgo de sesgo fue bajo en todos los estudios^{8,11,13-15}.

Aplicabilidad: Los dos trabajos^{14,15} que incorporaron como prueba a estudio el prototipo de CologuardTM, variaron principalmente en la presencia de dos marcadores de metilaciones aberrantes (VIM, TFP12), en el método de detección de la SOH (método de la porfirina) y en el punto de corte. Estas diferencias podrían traducirse en variaciones de validez y precisión, conllevando a que la interpretación de sus resultados no sea comparable íntegramente con los de CologuardTM.

3-Prueba de referencia

Riesgo de sesgo: Se consideró riesgo de sesgo bajo con respecto a la realización e interpretación de la prueba de referencia en dos estudios^{8,11}, donde se describió que la interpretación de ésta se realizó sin conocer los resultados de la prueba a estudio. En los tres restantes¹³⁻¹⁵ se consideró riesgo de sesgo dudoso, pues no se explicitó este aspecto existiendo dudas acerca de si los investigadores estuvieron cegados cuando la prueba de referencia se realizó después de la prueba a estudio. Al contrario que en la prueba a estudio, la colonoscopia sí podría atender a la subjetividad en la interpretación de los resultados, por lo que no puede descartarse la presencia del sesgo del observador.

Respecto al cálculo de rendimiento de la colonoscopia (prueba de referencia), dado que las lesiones colorrectales halladas en la misma eran biopsadas y sometidas a examen histopatológico (*gold estándar*) para corroborar el resultado positivo, se podría considerar que los enfermos clasificados como tales, eran realmente enfermos. Sin embargo, los autores asumieron que los pacientes con resultados negativos (sin hallazgos de lesión colorrectal en colonoscopia) eran realmente

sanos. Considerando que la especificidad de la colonoscopia no es del 100 % (en torno al 90 %) ³⁰, existiría cierto grado de desacuerdo que podría derivar en una clasificación incorrecta de los verdaderos sanos. Si bien, dada la alta especificidad, este desacuerdo podría considerarse mínimo (riesgo de sesgo bajo).

Aplicabilidad: No se consideró la posibilidad de que la detección de lesiones halladas mediante colonoscopia difiriera significativamente de la condición clínica a estudio (CCR y lesiones precancerosas). Esto estuvo motivado debido a las consideraciones que se exponen:

- Las lesiones colorrectales halladas en la colonoscopia se confirmaron con biopsia/examen histopatológico (a excepción de 9 casos en el estudio de Heigh *et al.* ¹¹), corroborando los resultados de aquélla.
- Si bien el *gold estándar* es la anatomía patológica, la colonoscopia está considerada en la actualidad por la comunidad científica como la prueba de referencia para el diagnóstico precoz de CCR (sensibilidad = 95 % y especificidad = 90 %) ³⁰. Dada la especificidad de esta prueba, la incertidumbre respecto a la posibilidad de clasificación incorrecta de los verdaderos sanos, mencionada anteriormente, no se consideraría relevante en cuanto a su aplicabilidad.

4-Flujo y cronograma

Riesgo de sesgo: Se consideró riesgo de sesgo bajo en todos los estudios ^{8,11,13-15}, pues siempre se realizó la misma prueba de referencia (colonoscopia) a todos los pacientes.

El intervalo de tiempo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia se detalló en el estudio de Imperiale *et al.* ⁸ siendo de 90 días como máximo. Este tiempo podría considerarse apropiado ya que la enfermedad a estudio es de carácter crónico (riesgo de sesgo bajo). El resto de estudios no especificaron el intervalo de tiempo entre ambas pruebas ^{11,15}, o no lo especificaron con detalle ^{13,14}, lo que arrojó incertidumbre sobre la similitud del espectro de pacientes cuando fueron sometidos a ambas pruebas (riesgo de sesgo dudoso). En particular, los autores de Lidgard *et al.* ¹³ y Ahlquist *et al.* ¹⁴ especificaron un tiempo mínimo de 7 días para la realización de la prueba a estudio tras la colonoscopia, pero no así un tiempo máximo, detallando solamente que en todos los casos se realizó antes de la resección de la lesión.

El porcentaje de pérdidas informado por Imperiale *et al.* ⁸ fue del 21,8 % (n = 2.787), clasificándolas tal y como sigue: el 63,1 % de los participantes perdidos no fueron evaluados por retirar el consentimiento, no realizarse la colonoscopia o no hacer entrega de la muestra de heces; mientras que los restantes (36,8 %) no se evaluaron por problemas relacionados con el test o la colonoscopia (fallos

técnicos, muestras perdidas, examen colorrectal incompleto, incumplimiento del protocolo, o cantidad de hemoglobina en la muestra insuficiente) (Tabla 8). Los autores de este estudio hallaron diferencias significativas entre las características (edad, sexo y raza) de los sujetos incluidos y no incluidos en el análisis, si bien la magnitud de estas diferencias no fue elevada excepto en la proporción de participantes de 75 años o más, que fue mayor en el grupo no evaluable (13,6 % vs. 9 %). Los sujetos de esta franja de edad estarían infrarrepresentados en la población analizada. Ello podría haber influido en la tasa de detección de lesiones cancerosas atendiendo al modelo de carcinogénesis, donde la incidencia de CCR distales dominan sobre los proximales antes de la edad de los 70 años, y viceversa (riesgo de sesgo bajo). En el resto de estudios^{11,13-15} no hubo pérdidas y todos los participantes fueron incluidos en el análisis (riesgo de sesgo bajo). En el trabajo de Heigh *et al.*¹¹ no se consideraron como pérdidas los 195 casos no incluidos, pues el motivo de ello fue que no satisfacían el criterio de selección para el objeto del estudio.

Tabla 8. Descripción de las pérdidas en Imperiale <i>et al.</i> ⁸			
	Evaluables (n = 1.027)		
No evaluables (n = 1.760)	Relacionadas con la prueba a estudio	Relacionadas con la colonoscopia	Relacionadas con la prueba comparativa*
Retiraron su consentimiento (n = 464)	Muestra recibida tras realizar colonoscopia (n = 474)	Examen colorrectal incompleto (n = 194)	Cantidad de hemoglobina en la muestra insuficiente (n = 34)
No se realizaron la colonoscopia (n = 1.168)	Fallo técnico de la prueba a estudio (n = 213)	Pérdida de la muestra en el momento del examen histopatológico (n = 71)	
No entregaron la muestra de heces (n = 128)	Muestra perdida (n = 2)	Realización de colonoscopia antes de la recepción de la muestra (n = 20) o después de los 90 días (n = 19)	
*Test de sangre oculta en heces inmunológico de tipo cuantitativo			

Figura 4. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ahlquist, Taylor 2012	⊖	⊕	?	⊕	⊖	?	⊕
Ahlquist, Zou 2012	⊖	⊕	?	⊕	⊖	?	⊕
Heigh 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	?	⊕	⊕
Imperiale 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	?	⊕	⊕
Lidgard 2013	⊖	⊕	?	⊕	⊖	⊕	⊕
⊖ High ⊕ Unclear ⊕ Low							

Principales resultados

Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica

A continuación se describen los resultados en términos de validez diagnóstica para Cologuard™ (Tabla 9) y para el prototipo de Cologuard™ (Tabla 10).

Cologuard™

- Sensibilidad^{8,11,13}: entre 92,3 % y 97,8 % para CCR, 42,4 % y 57 % para AA, 55,2 % para PSS y, entre 46,4 % y 75,4 % para neoplasia colorrectal avanzada (CCR y AA).
- Especificidad^{8,11,13}: entre 86,6 % y 90 % para neoplasia colorrectal avanzada.
- Valores predictivos^{8,11}:
 - VPP: 3,7 % para CCR, 20,7 % y 43,2 % para AA y PSS, respectivamente, y 23,6 % para neoplasia colorrectal avanzada.
 - VPN: 99,9 % para CCR, 86,6 % y 94,2 % para AA y PSS, respectivamente, y 94,7 % para neoplasia colorrectal avanzada.
- Cocientes de probabilidad^{8,11,13}:
 - CPP: entre 5,9 y 9,8 para CCR, entre 3,2 y 5,7 para AA, 6,1 para PSS, y entre 3,5 y 7,6 para neoplasia colorrectal avanzada. Por tanto, este test proporciona fuerte evidencia diagnóstica para detectar CCR, y moderada para AA.
 - CPN: entre 0,02 y 0,09 para CCR, entre 0,5 y 0,7 para AA, 0,5 para PSS, y entre 0,3 y 0,6 para neoplasia colorrectal avanzada. Por tanto, este test proporciona evidencia diagnóstica concluyente para descartar CCR pero es menos útil para descartar AA.
- Curva ROC y área bajo la curva^{8,11}: el área bajo la curva fue de 0,94 para CCR y de 0,73 para neoplasia colorrectal avanzada. Heigh *et al.*¹¹ hallaron la capacidad discriminativa de cada marcador, con valores estadísticamente significativos para BMP3, NDRG4 y KRAS (0,87 [IC 95 %: 0,80 — 0,95], $p < 0,0001$; 0,79 [IC 95 %: 0,70 — 0,88], $p < 0,0001$; 0,64 [IC 95 %: 0,53 — 0,75], $p = 0,0068$, respectivamente), no así para la hemoglobina oculta (0,50 [IC 95 %: 0,40 — 0,61], $p = 0,47$).

Prototipo de Cologuard™

- Sensibilidad^{14,15}: entre 84,9 % y 86,7 % para CCR, entre 54,1 % y 81,8 % para AA, y entre 74,3 % y 84,6 % para neoplasia colorrectal avanzada.
- Especificidad¹⁴: 89,1 % para neoplasia colorrectal avanzada.
- Valores predictivos positivo y negativo: no procedía su cálculo.
- Cocientes de probabilidad^{14,15}:
 - CPP: 7,7 para CCR, 4,9 para AA y, entre 6,8 y 12,9 considerando ambos. Como Cologuard™, este test proporciona fuerte evidencia diagnóstica para detectar CCR, y moderada para AA.
 - CPN: 0,2 para CCR, 0,5 para AA y, entre 0,2 y 0,3 considerando ambos. Este test proporciona fuerte evidencia para descartar CCR, sin embargo es menos útil para descartar AA.
- Curva ROC y área bajo la curva¹⁴: la capacidad discriminativa para la detección de CCR y AA calculada mediante un modelo logístico, halló un área bajo la curva de 0,90 (IC 95 %: 0,86 — 0,93) para el panel completo de marcadores frente a 0,88 (IC 95 %: 0,84 — 0,91) para el panel sin hemoglobina. Las contribuciones relativas de TFPI2 y VIM fueron mínimas (S = 85 % para CCR y 63 % para AA, para el panel completo; y S = 82 % para CCR y 62 % para AA, para el panel sin TFPI2 y VIM). Todos los demás marcadores (BMP3, NDRG4, KRAS) contribuyeron de manera significativa en la capacidad discriminativa del test.

Tabla 9. Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica de Cologuard™ 8,11,13

Tipo de lesión	Autor y año	Fase	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	CPP (IC 95 %)	CPN (IC 95 %)
Cáncer colorrectal	Imperiale 2014 ⁸	III	0,923 (0,832 – 0,967)	0,844 (0,836 – 0,851)	0,037 (0,029 – 0,048)	0,999 (0,998 – 0,999)	5,902* (5,428 – 6,418)*	0,091* (0,039 – 0,212)*
	Lidgard 2013 ¹³	II	0,978 (0,924 – 0,997)*	0,900 (0,879 – 0,919)†	NP	NP	9,785† (8,033 – 11,918)†	0,024† (0,006 – 0,094)†
Adenoma avanzado	Imperiale 2014 ⁸	III	0,424 (0,389 – 0,460)	0,866* (0,859 – 0,872)*	0,207* (0,187 – 0,228)*	0,8657* (0,859 – 0,872)*	3,158* (2,863 – 3,483)*	0,665* (0,626 – 0,708)*
	Lidgard 2013 ¹³	II	0,570 (0,474 – 0,663)*	0,900 (0,879 – 0,919)†	NP	NP	5,745† (4,416 – 7,474)†	0,477† (0,386 – 0,590)†
Pólipo sesil serrado	Heigh 2014 ¹¹	III	0,552 (0,357 – 0,736)	0,909 (0,865 – 0,943)	0,432* (0,287 – 0,591)*	0,942* (0,903 – 0,965)*	6,095* (3,611 – 10,288)*	0,493* (0,328 – 0,740)*
Neoplasia colorrectal avanzada‡	Imperiale 2014 ⁸	III	0,464* (0,429 – 0,498)*	0,866 (0,859 – 0,872)	0,236 (0,216 – 0,258)	0,947 (0,942 – 0,952)	3,452* (3,154 – 3,777)*	0,620* (0,581 – 0,661)*
	Lidgard 2013 ¹³	II	0,754* (0,689 – 0,811)*	0,900 (0,879 – 0,919)†	NP	NP	7,593* (6,074 – 9,493)*	0,274* (0,214 – 0,347)*

IC 95 %: intervalo de confianza al 95%; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; NP: no procede

*Valores calculados por las autoras de esta revisión a partir de los datos obtenidos de los estudios originales

†Valores calculados por las autoras de esta revisión a partir de los datos obtenidos del estudio original, asumiendo una especificidad del 90 %

‡Incluye cáncer colorrectal y adenoma avanzado

Tabla 10. Resultados de eficacia en términos de validez diagnóstica del prototipo de Cologuard™ 14,15

Tipo de lesión	Autor y año	Fase	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	CPP (IC 95 %)	CPN (IC 95 %)
Cáncer colorrectal	Ahlquist 2012 ¹⁵	II	0,867 (0,693 – 0,962)	ND	ND	ND
	Ahlquist 2012 ^{14†}		0,849 (0,799 – 0,891)	0,890 (0,856 – 0,918)	7,697* (5,849 – 10,130)*	0,169* (0,126 – 0,228)*
Adenoma avanzado	Ahlquist 2012 ¹⁵		0,818 (0,615 – 0,927)	ND	ND	ND
	Ahlquist 2012 ^{14†}		0,541 (0,453 – 0,628)	0,891 (0,849 – 0,924)	4,957* (3,450 – 7,122)*	0,515* (0,426 – 0,622)*
Neoplasia colorrectal avanzada‡	Ahlquist 2012 ¹⁵		0,846 (0,719 – 0,931)	0,935 (0,821 – 0,986)	12,974* (4,318 – 38,981)*	0,165* (0,087 – 0,313)*
	Ahlquist 2012 ^{14†}		0,743* (0,696 – 0,786)*	0,891* (0,849 – 0,924)*	6,802* (4,879 – 9,482)*	0,289* (0,242 – 0,344)*

IC 95 %: intervalo de confianza al 95%; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; ND: no datos

*Valores calculados por las autoras de esta revisión a partir de los datos obtenidos de los estudios originales

†Resultados referidos a la combinación de todos los pacientes

‡Incluye cáncer colorrectal y adenoma avanzado

Resultados de eficacia en términos de precisión

En el estudio de Ahlquist *et al.*¹⁴, se halló un alto grado de acuerdo en los resultados obtenidos entre los distintos laboratorios (coeficiente de correlación de 0,978 a 0,996).

Resultados de efectividad en términos de mortalidad o supervivencia

Ninguno de los estudios presentó resultados de efectividad en términos de mortalidad o supervivencia.

Otros resultados

Medidas de impacto

- Número de personas a cribar para detectar un caso⁸: con CologuardTM el número de personas a cribar para detectar un CCR fue inferior (entre 166 y 178) que con TSOHi (entre 208 y 227), y similar al necesario con colonoscopia (entre 154 y 166). Por otro lado, para detectar un AA, el número necesario con CologuardTM también fue menor con respecto a TSOHi (31 frente a 55), sin embargo, con respecto a la colonoscopia sí hubo diferencias, siendo necesario cribar con colonoscopia menos de la mitad (13 frente a 31) (Tabla 11).

Tabla 11. Número de personas que sería necesario someter al cribado con colonoscopia, test multidiania de ADN en heces y TSOHi, para detectar un cáncer colorrectal y un adenoma avanzado⁸.

Tipo de lesión	Número necesario de personas a cribar (IC 95 %)		
	Colonoscopia	Test multidiania de ADN en heces (Cologuard™)	TSOHi de tipo cuantitativo
Cualquier estadio de cáncer colorrectal	154 (120 – 200)	166 (130 – 217)	208 (156 – 286)
Estadio I–III de cáncer colorrectal	166 (130 – 217)	178 (140 – 238)	227 (169 – 313)
Adenoma avanzado	13 (12 – 14)	31 (28 – 35)	55 (48 – 65)

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %; TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico

- Extrapolación de los resultados a una población hipotética⁸: los VPP y VPN para Cologuard™ fueron similares a los obtenidos con la población analizada (Tabla 12).

Tabla 12. Valores predictivos positivos y negativos hallados tras extrapolación a una población de referencia de 10.000 personas⁸

	VPP	VPN
Test multidiania de ADN en heces (Cologuard™)	23,6	94,7
TSOHi de tipo cuantitativo	32,8	93,6

VPP: valores predictivos positivos; VPN: valores predictivos negativos; TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico

Influencia de covariables

En el estudio de Ahlquist *et al.*¹⁴ el centro médico influyó en la tasa de detección de AA ≥ 1 cm, variando entre el 40 y el 69 % ($p = 0,004$). Además, la tasa de detección de CCR y AA aumentó en proporción al tamaño de la lesión ($p = 0,008$

y $p < 0,0001$, respectivamente), si bien en la regresión lineal no se hallaron diferencias significativas al considerar el tamaño como variable cuantitativa.

El resto de variables analizadas en este estudio¹⁴ y en los trabajos de Heigh *et al.*¹¹ e Imperiale *et al.*⁸, no influyeron de modo significativo en las tasas de detección.

Comparación con otras pruebas de cribado

- Comparación de Cologuard™ con el TSOHi de tipo cuantitativo (OC-FIT CHEK, Polymedco, NY)^{8,11}:

- En el estudio de Heigh *et al.*¹¹, la tasa de detección de PSS ≥ 1 cm mediante el ensayo con BMP3 de Cologuard™ fue del 66 % (punto de corte, E = 91 %) y del 63 % (punto de corte, E = 95 %), en comparación con el 10 % y el 0 % de TSOHi, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,003$; $p < 0,001$, respectivamente).
- En el estudio de Imperiale *et al.*⁸, Cologuard™ fue más sensible para la detección de CCR en cualquier estadio, en estadios I-III y para ambas localizaciones (proximal o distal), con valores en torno al 90 % o superiores (Tabla 13). Destacan las diferencias absolutas de 24 puntos porcentuales para los estadios I, II y la localización proximal. Respecto la detección de AA, si bien la sensibilidad de Cologuard™ obtuvo valores más bajos (en torno al 50 %), fue igualmente superior, con diferencias absolutas que oscilaron entre 16 y 26 puntos porcentuales, y hasta 37 puntos para la detección de PSS (Tabla 14).

- Comparación del prototipo de Cologuard™ con el gen metilado SEPT9 en plasma (Septin 9)¹⁵:

- La sensibilidad global y la sensibilidad para AA grandes y CCR de Septin9, fueron siempre significativamente menores en comparación con el prototipo de Cologuard™ ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$, $p = 0,046$, respectivamente), siendo el porcentaje de la diferencia para los estimadores puntuales del 45, 68 y 27 %, respectivamente.
- Del mismo modo, la tasa de detección de CCR en estadios I-III y de CCR proximal, fue también significativamente menor para este test, con un porcentaje de la diferencia del 41 y 46 % ($p = 0,013$; $p = 0,034$, respectivamente).

Tabla 13. Resultados de sensibilidad para la detección de cáncer colorrectal según estadio y localización

Test		Cologuard™ 8,13	Prototipo de Cologuard™ 14,15	TSOHi de tipo cuantitativo ⁸	Septin 9 ¹⁵
Estadio	I	0,897* — 0,952	0,844 — 0,857	0,655	0,570
	II	1,000* — 1,000	0,800 — 0,857	0,762	0,570
	III	0,900* — 0,968	0,949 — 1,000	0,900	0,380
	IV	0,750* — 1,000	0,704 — 0,750	0,750	0,880
	I-III	0,933 — 0,974	0,871 — 0,910	0,733	0,500
Localización	Proximal	0,900* — 1,000	0,874 — 0,920	0,667	0,460
	Distal	0,940 — 0,943*	0,810 — 0,828	0,800	0,690

TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico

*Datos de informes de resultados del mismo estudio presentados a *Food and Drug Administration* para la aprobación de Cologuard™ 60

Tabla 14. Resultados de sensibilidad para la detección de lesiones precancerosas avanzadas según tipo, localización y tamaño

Test		Cologuard™ ^{8,13}	Prototipo de Cologuard™ ^{14,15}	TSOHi de tipo cuantitativo ⁸	Septin 9 ¹⁵
Tipo	Adenoma avanzado	0,424 — 0,57	0,541 — 0,818	0,238	0,140
	Displasia de alto grado	0,629 — 0,833	NC	0,462†	NC
	Pólipo sésil serrado	0,424 — 0,600*	NC	0,05†	NC
Localización	Proximal	0,332 — 0,513	0,552	0,155†	NC
	Distal	0,545 — 0,676	0,533	0,348†	NC
Tamaño	≤ 5 mm	0,200†	NC	0,200†	NC
	6 – 9 mm	0,321†	NC	NC	NC
	10 – 19 mm	0,392† — 0,570	0,540‡	0,209†	NC
	20 – 29 mm	0,646†	0,765	0,430†	NC
	≥ 30 mm	0,684† — 0,833	0,860§	0,421†	NC
	> 40 mm	NC	0,916	NC	NC

TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico; NC: no consta

*Este rango de valores incluye además el estudio de Heigh *et al.*¹¹

†Datos de informes de resultados del mismo estudio presentados a *Food and Drug Administration* para la aprobación de Cologuard™⁶⁰

‡Datos referidos a AA de tamaño ≥ 10 mm

§Datos referidos a AA de tamaño > 30 mm

Riegos y Seguridad

Con respecto a la seguridad del test multidiaria de ADN en heces, dado su carácter no invasivo y la naturaleza del proceso de recogida de heces, no se le ha atribuido la ocurrencia de eventos adversos graves, sólo leves.

En el estudio de Imperiale *et al.*⁸, 12.776 pacientes se sometieron al test, y de ellos, 4 informaron de incidentes relacionados con el proceso de recogida de heces. Todos fueron clasificados como leves y ninguno condujo a la interrupción del sujeto a estudio¹.

Estudios en marcha

Se ha previsto la realización de un estudio multicéntrico longitudinal y prospectivo, con la participación de 1.830 hombres y mujeres, de 50 a 84 años con riesgo moderado de CCR. El objetivo de este estudio será evaluar el rendimiento de Cologuard™ en dos tiempos: al inicio del estudio (T0) y a los tres años (T3). Los sujetos con un resultado positivo se someterán a colonoscopia diagnóstica. Los sujetos con resultado negativo permanecerán en el estudio y se les repetirá el test en T3. Además, los participantes serán sometidos a un seguimiento anual en T1 y T2 para evaluar los cambios en la historia clínica. El resultado principal será la diferencia entre el VPP en T3 (VPP3) y 1 menos el VPN en T3 (VPN3)¹.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Cologuard™ es comercializado por *Exact Sciences Corporation* (Madison, Wisconsin, EE.UU.) y tiene un precio de \$599 por unidad¹⁹.

Estudios de evaluación económica

No se recuperó información al respecto.

Discusión

Actualmente están disponibles varias pruebas de cribado para el CCR (TSOHg de alto rendimiento diagnóstico o TSOHi, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, principalmente)⁴⁴. El TSOH ha demostrado ser costo-efectivo constituyéndose como una prueba de cribado de primera línea⁶¹. No obstante, la tasa de participación en los programas de cribado de CCR se ha mantenido constantemente baja, hecho atribuido a la escasa concienciación y aceptabilidad de los métodos de cribado actuales⁴³. En el auge actual de la investigación de pruebas genéticas, nuevas tecnologías emergentes como el test de ADN en heces (Cologuard™), aportan alternativas de cribado no invasivo. Con una alta calidad del programa de detección, efectividad de la prueba de cribado y participación suficiente, en general, se esperaría una reducción del porcentaje de incidencia y mortalidad por CCR³⁸.

La sensibilidad de Cologuard™ para la detección de CCR en cualquier estadio, en estadio I-III y para ambas localizaciones (proximal y distal), fue superior al 90 %, mientras que fue baja (entre 42,4 % y 56,2 %) para la detección de AA. Cabe destacar que ambas sensibilidades (para CCR y para AA) fueron superiores a las de TSOHi, con diferencias absolutas de hasta 20 puntos porcentuales (y hasta 37 para PSS). Este test proporcionó evidencia diagnóstica concluyente para descartar CCR, aunque fue menos útil para descartar AA, hecho que le haría perder utilidad en la práctica clínica. Considerando que la sensibilidad es el atributo más importante de una prueba diagnóstica desarrollada para el cribado, podría concluirse que Cologuard™ es una prueba válida para detectar CCR, y en menor medida lesiones precancerosas avanzadas. No obstante, Cologuard™ ofrece un mayor rendimiento para detectar lesiones premalignas en contraste con TSOHi, hecho que podría considerarse como un beneficio añadido.

Otras potenciales ventajas podrían ser una sensibilidad notablemente mayor para la detección de PSS (42,2 % vs. 5,1 %). La transcendencia de este hallazgo radica en la naturaleza de este tipo de lesiones, pues la secuencia pólipo-cáncer parece ser más rápida en la vía aserrada del CCR⁴⁰. Además, la sensibilidad de Cologuard™ para detectar cánceres proximales fue significativamente superior a TSOHi (90 % vs. 67 %) lo que podría tener repercusión en el actual escenario donde con el cribado se ha conseguido reducir en mayor medida las cifras de CCR distal con respecto al proximal. Una hipótesis que explica esto es el proceso biológico diferencial de cancerogénesis: los tumores proximales, aunque presentan tasas de inicio más altas, tienen un crecimiento lento, lo que dificulta su diagnóstico⁶².

Si bien la sensibilidad es un imperativo necesario en las pruebas de cribado, no es suficiente. La especificidad también ha de considerarse, pues afecta al número de personas con resultados positivos y entre ellos, falsos positivos. En este sentido, Imperiale *et al.*⁸ obtuvieron mayores tasas de falsos positivos para

Cologuard™ en comparación con TSOHi (3,6 — 5,1 % vs. 10,2 — 13,4 %). Como era de esperar, la sensibilidad fue alta a costa de disminuir la especificidad y aumentar el número de falsos positivos.

Los artículos incluidos en esta revisión podrían considerarse como un compendio de estudios consecutivos y de complejidad creciente que controlan de forma progresiva los distintos sesgos que podrían afectar al proceso de validación, procurando objetivos más pragmáticos y aplicables a la práctica clínica habitual. Así, se observa que los estudios de Ahlquist *et al.*^{14,15} y Lidgard *et al.*¹³ (diseño caso-control) adolecen de déficit metodológicos, principalmente los relacionados con el espectro de pacientes, en mayor medida que los estudios de Heigh *et al.*¹¹ e Imperiale *et al.*⁸ (diseño prospectivo). Los pacientes con sintomatología similar a la de la enfermedad diana no serían susceptibles de programas de cribado poblacionales en la práctica clínica habitual. La prueba indicada en estos casos sería probablemente la colonoscopia, dirigida a la confirmación diagnóstica. Por tanto, la inclusión de este tipo de pacientes en los trabajos de Ahlquist *et al.*^{14,15} y Lidgard *et al.*¹³, teóricamente aumentaría la prevalencia de la enfermedad, sobreestimando los parámetros de validez diagnóstica referidos a la probabilidad postprueba (valores predictivos). Así mismo, y de manera indirecta, al aumentar el número de enfermos también aumentaría la sensibilidad del test. Por esta razón, y a sabiendas de que el diseño caso-control es el aspecto más decisivo en la introducción de riesgo de sesgo⁶³, los parámetros estimados en los estudios prospectivos probablemente se acercarán más a los valores reales, atribuyéndoseles un mayor peso en las conclusiones derivadas de la revisión sistemática.

Estos estudios^{8,11} consiguieron minimizar el riesgo de sesgo en cada uno de los aspectos valorados: espectro de pacientes adecuado, interpretación ciega de los resultados, prueba de referencia adecuada, descripción adecuada de las pérdidas. También podrían considerarse precisos, pues los intervalos de confianza mostraron exactitud del parámetro estimado. Así mismo, los resultados fueron relevantes en términos de magnitud, destacando una sensibilidad elevada para detectar CCR y un cociente de probabilidad negativo con evidencia concluyente para descartarlo.

Conocida la validez y magnitud relevante de los resultados de estos estudios, debemos plantearnos si serían aplicables a nuestro contexto. En este sentido, el estudio de Imperiale *et al.*⁸ destacó por su elevado tamaño muestral, si bien junto al resto de estudios^{11,13-15}, se llevó a cabo principalmente en norteamérica. Sin embargo, dado que la prevalencia de CCR en España es superior a la de EE.UU.⁴⁶, *a priori* no cabría esperar peores resultados en términos de probabilidad postprueba al aplicar el test a nuestra población.

Consecuencias en la organización e implicaciones éticas y sociales

Recientemente se ha aprobado la inclusión del cribado de CCR en la cartera básica común de servicios del SNS mediante TSOHi bienal a la población de 50 a 69 años⁴³.

En EE.UU., Cologuard™ ya ha sido incluido como prestación sanitaria en los servicios de Medicare y Medicaid, aunque el Grupo Especial de Servicios Preventivos en EE.UU. y el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), a día de hoy no recomiendan la prueba de ADN en heces como prueba de cribado de elección¹⁸.

El posible planteamiento de incluir Cologuard™ en la cartera de servicios del SNS merece tener en consideración aspectos éticos, sociales y relacionados con la organización.

La aceptabilidad de una prueba diagnóstica por parte de la población representa un determinante crítico en el impacto de un programa de cribado. Cabe esperar que una elevada participación de los pacientes y un aumento de la adherencia, tal y como predice el Instituto ECRI¹⁰, aumentarían la proporción de lesiones detectadas, con el consecuente beneficio en términos de salud que supondría (aumento del número de casos detectados precozmente). No hay que obviar, sin embargo, que estas conclusiones se preceden de predicciones y como tal, habría que considerarlas con cautela. Además, la técnica requiere un cantidad de heces (36 g) que hacen su manejo desagradable para el paciente y el laboratorio, aspecto que ha sido una barrera insalvable para otras técnicas diagnósticas y disminuyen su aceptabilidad.

Si se asume un aumento en la tasa de adherencia, cabría esperar un aumento en el número de pruebas de cribado y una mayor derivación para la realización de colonoscopias. Esto tendría consecuencias directas, en términos de consumo de recursos (aumento del coste) y en términos de beneficio en salud (aumento del número de casos detectados); y también indirectas, en términos de posibles perjuicios (aumento de falsos positivos o sobrediagnóstico)³⁸.

En primer lugar, el aumento del coste se derivaría del mayor coste fijado para Cologuard™ (\$599)¹⁹ en comparación con TSOH (\$20), y del añadido por el aumento de la demanda de colonoscopias (entre \$700 y \$3.000)¹⁰. Otro aspecto a considerar en el coste total de la implantación de Cologuard™ en un programa de cribado sería la periodicidad a la que debe realizarse el test para asegurar la detección de lesiones. La compañía que comercializa Cologuard™ ha propuesto un intervalo de tiempo entre la prueba de 3 años⁶⁴. No se hallaron estudios de evaluaciones económicas y los estudios incluidos en la presente revisión, no aportaron datos suficientes para estimar cuál sería el intervalo de tiempo entre dos cribados consecutivos⁸.

No obstante, un estudio de coste-efectividad concluyó que los test de ADN en heces (antecesor de Cologuard™) fueron menos rentables que las pruebas de sangre oculta en heces con una periodicidad anual¹⁰.

En segundo lugar, hay que considerar las posibles limitaciones de recursos, principalmente relacionadas con la disponibilidad de servicios de endoscopia y de personal altamente cualificado³⁸. Entre sus resultados de previsión, los autores del informe del Instituto ECRI¹⁰ destacaron que la implantación de Cologuard™ no interrumpiría los procesos asistenciales de cribado de CCR. Esta consideración estuvo refrendada por la naturaleza del test (prueba no invasiva realizada en la privacidad del hogar del paciente). Sin embargo, el impacto en los procesos asistenciales debería de soslayarse no tanto por la naturaleza del test sino por la disponibilidad (o no) de recursos (colonoscopias y también colonoscopistas experimentados).

En tercer lugar, si bien presumiblemente se esperarían mejoras en términos de beneficios en salud (mayor número de casos detectados), es fundamental valorar los posibles efectos perjudiciales de la implantación de esta prueba de cribado, pues se ofrece a personas sanas con las implicaciones bioéticas que eso supone. En medicina es primordial la preservación de los principios de no maleficencia, beneficencia y autonomía, por lo que la información ofrecida a la población sobre los riesgos y beneficios debería ser exhaustiva.

Esta información debería contener aspectos perjudiciales derivados de la naturaleza del test, que en este caso serían de escasa importancia por su condición de prueba no invasiva y los derivados de su capacidad de rendimiento diagnóstico dentro de un programa de cribado. En este sentido, el principal riesgo descrito para este test se ha asociado a los falsos positivos, con mayores tasas en comparación con TSOHi (3,6 — 5,1 % vs. 10,2 — 13,4 %). La consecuencia inicial sería aparición de ansiedad y uso de pruebas diagnósticas innecesarias que pueden conllevar sobrediagnóstico (cuando se detecta correctamente un caso que en su evolución natural, no habría producido ningún menoscabo a la salud del sujeto), complicaciones y efectos adversos. De hecho, se ha estimado la ocurrencia de 6,8 complicaciones graves por cada 1.000 colonoscopias realizadas⁶⁵. A ello se sumaría la aplicación de tratamientos innecesarios y el “efecto etiqueta”, es decir, ponerle a una persona la etiqueta de probablemente enfermo (la persona que se cree enferma tiene peor calidad de vida que la que se cree sana).

Por otro lado, las consecuencias derivadas de un falso negativo son menos conocidas aunque no por ello menos importantes. La demora en el diagnóstico conllevaría a un retraso en el tratamiento y a una sensación de falsa seguridad traducida probablemente en un descuido de los comportamientos saludables.

A pesar de los óptimos resultados obtenidos en cuanto a la eficacia de Cologuard™, el proceso de “validación global” de esta prueba diagnóstica no concluiría con los resultados de los estudios incluidos. Éste requiere de la

reevaluación de parámetros de rendimiento sobre la población a la que se pretende aplicar, lo que permitiría a su vez evaluar la reproducibilidad del test⁶⁶. Además, su implantación en la práctica clínica necesita de diversas respuestas del tipo: cuál sería el intervalo de tiempo entre dos cribados consecutivos, si sería una prueba diagnóstica eficiente (evaluaciones económicas de costo-efectividad), o en qué medida su integración en el programa de cribado aportaría beneficios en salud.

Limitaciones

Hay que considerar que los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión solamente de estudios publicados en las principales bases de datos referenciales pudo favorecer el sesgo de localización (no se incluyó la literatura gris). No obstante, los criterios de inclusión predefinidos no fueron especialmente estrictos (no se limitó por idioma de publicación) y la selección de los artículos incluidos fue realizada idealmente de forma independiente por dos autoras de la revisión, resolviéndose las discrepancias por consenso, o a través de consulta a experto (se contactó con uno de los autores de los estudios incluidos cuando fue necesario).

Referencias

1. Food and Drug Administration (FDA). PMA P130017: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data [Internet]. United States: FDA; 2014 [citado 11 jul 2014]. 46 p. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130017b.pdf
2. Lin JS, Webber EM, Beil TL, Goddard KA, Whitlock EP. Fecal DNA testing in screening for colorectal cancer in average risk adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (U.S.); 2012 [citado 11 jul 2014]. 52 p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0041016/pdf/TOC.pdf>
3. Cuadros M, Villegas R. Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces. Informe de síntesis de tecnología emergente. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA 2007/2-11.
4. HAYES, Inc. Septin 9 (SEPT9) methylation analysis for colorectal cancer (Structured abstract) [Internet]. Lansdale: HAYES, Inc; 2012. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000584/frame.html>
5. Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:181–206.
6. Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, Hellebrekers DM, de Hoon JP, Wouters KA, et al. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(13):916–27.
7. Zou H, Harrington JJ, Shire AM, Rego RL, Wang L, Campbell ME, et al. Highly methylated genes in colorectal neoplasia: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2686–96.
8. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370:1287–97.
9. Tierling S, Sers C, Lehmann A, Walter J. A fast, cost-efficient and sensitive approach for KRAS mutation detection using multiplexed primer extension with IP/RP-HPLC separation. *Int J Cancer.* 2012;130:567-74
10. ECRI Institute. Cologuard stool DNA test for colorectal cancer screening. Plymouth: ECRI Institute; 2014.
11. Heigh RI, Yab TC, Taylor WR, Hussain FTN, Smyrk TC, Mahoney DW, et al. Detection of colorectal serrated polyps by stool DNA testing:

- comparison with fecal immunochemical testing for occult blood (FIT). *PLoS One*. 2014;9:e85659.
12. Zou H, Allawi H, Cao X, Domanico M, Harrington J, Taylor WR, et al. Quantification of methylated markers with a multiplex methylation-specific technology. *Clin Chem*. 2012;58:375–83.
 13. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrut ZD, Oldham-Haltom RL, et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1313–8.
 14. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology*. 2012;142:248–56.
 15. Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, Zou H, Domanico M, Thibodeau SN, et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:272–7.
 16. Food and Drug Administration (FDA) [sede Web]*. United States: FDA; 2014 [actualizado 19 ago 2014; citado 16 sep 2014]. Cologuard - P130017. URL: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm410569.htm>
 17. Exact Sciences [sede Web]*. Madison, Wisconsin: Exact Sciences Corporation; 2014 [actualizado 27 mar 2014; citado 30 jul 2014]. Announces FDA Advisory Committee Unanimously Recommends Approval of Cologuard. URL: <http://investor.exactsciences.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=836121>.
 18. Food and Drug Administration (FDA) [sede Web]*. United States: FDA; 2014 [actualizado 8 ago 2014; citado 16 sep 2014]. FDA approves first non-invasive DNA screening test for colorectal cancer. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409021.htm>
 19. Exact Sciences [sede Web]*. Madison, Wisconsin: Exact Sciences Corporation; 2014 [actualizado 12 ago 2014; citado 16 sep 2014]. FDA Approves Exact Sciences' Cologuard®; First and Only Stool DNA Noninvasive Colorectal Cancer Screening Test. URL: <http://investor.exactsciences.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=865698>
 20. Gimeno-García A, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, Quintero E. Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de detección de sangre oculta en heces. *Gastroenterol práctica*. 2006;15:20–6.
 21. Barreales L, Blasco JA, Sabes R. Eficacia del cribado colorrectal (CCR) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de

- Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; 2005. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IT02/2005.
22. Calcerrada N, Valentín B, Blasco JA. Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general. Primera parte: Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/06.
 23. Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for Colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Pub. No 03-507A. August 2002.
 24. Pérez Alonso A, Llanos Méndez A. Efectividad y seguridad de los tests genéticos para el cribado de cáncer colorrectal en sangre periférica [Internet]. Madrid: Sevilla: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012 [citado 30 jul 2014]. 58 p. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AETSA 2011 / 2-1. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2011-2-1_CribadoGen_CaColon.pdf
 25. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M. Descripción del cribado de cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AATRM núm. 2006/01.
 26. Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for Colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Pub. No 03-507A. August 2002.
 27. Paz L, Atienza G. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Avalia-t; 2003. Serie Avaliación de Tecnologías. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: INF2003/02.
 28. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2003.

29. National Institute for Health and Care Excellence. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) [Internet]. Manchester: NICE; 2005 [citado 30 jul 2014]. NICE interventional procedure guidance 129. 10 p. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg129/resources/guidance-computed-tomographic-colonography-virtual-colonoscopy-pdf>
30. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, and Kuntz KM. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) [Internet]. United States: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009 [citado 30 jul 2014]. 61 p. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/colocancer/colcanes2.pdf>
31. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259:393–405.
32. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003;349:2191–200.
33. Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:1207–17.
34. Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ruano-Raviña A. Utilidad clínica de la cápsula endoscópica en el sangrado gastrointestinal de origen oscuro [Internet]. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t N° 2006/02 [citado 30 jul 2014]. URL: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/InfCapEndoscop.pdf>
35. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759–67.
36. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687–96.
37. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18:133–40.
38. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. [Internet]. Luxemburgo: Comisión Europea [citado 28 sept 2014]. URL: <http://www.kolorektum.cz/res/file/guidelines/CRC-screening-guidelines-EC-2011-02-03.pdf>

39. Makkar R, Pai R, Burke C. Sessile serrated polyps: cancer risk and appropriate surveillance. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:865–71.
40. Bacchiddu S, Álvarez-Urturri A, Bessa-Caserras X. Pólipos colorrectales. *FMC*. 2012;19:472–80.
41. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines). Colorectal Cancer Screening. Version 1.2014. [Internet]. Washington: NCCN Guidelines; 2014 [citado 29 jul 2014]. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf
42. Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman M, Berrino F, Coebergh J, Damhuis R. Survival differences between European and US patients with colorectal: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut*. 2005;54:268–73.
43. Sistema Nacional de Salud. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad; 2013 [citado 30 jul 2014]. URL: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>
44. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). The Guide to Clinical Preventive Services 2014. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. United States: AHRQ; 2014 [citado 30 jul 2014]. 123 p. URL: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/guide/cpsguide.pdf>
45. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía [sitio Web*]. Andalucía: Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2014 [actualizado 9 jun 2014; citado 30 jul 2014]. Andalucía inicia la implantación del cribado de cáncer de colon y recto con 4.070 personas de entre 50 y 69 años con población diana. URL: <http://juntadeandalucia.es/organismos/igualdadsaludypoliticassociales/actualidad/noticias/detalle/90984.html>
46. GLOBOCAN 2012. Colorectal cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Base de datos en Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2014. [Citado 16 sept 2014]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
47. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:220–41.
48. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490–502.

49. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:366–78.
50. Stock C, Pulte D, Haug U, Brenner H. Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:621–30.
51. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, Giráldez-Gallego A, Cordero-Fernández C. Study of colorectal mortality in the Andalusian population. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(6):289–93.
52. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis. *Med Clin*. 2010;135:507–11.
53. Withing P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
54. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-536
55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The guidelines manual. Londres: NICE; 2012 [citado 30 jul 2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/article/pmg6/resources/non-guidance-the-guidelines-manual-pdf>.
56. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrath ZD, Oldham-Haltom RL, et al. An optimized molecular stool test for colorectal cancer screening: evaluation of an automated analytic platform and logistic algorithm [poster]. En: Eleventh Annual American Association of Cancer Research International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research; 2012; Anaheim (CA).
57. Sackett D, Haynes R. Evidence base of clinical diagnosis. The architecture of diagnostic research. *BMJ*. 2002;324:539-41.
58. Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF, Owen RA. Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant. *N Engl J Med*. 1985;312:1422–8.
59. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45:255–68.
60. Exact Sciences. Cologuard. Advisory Committee Meeting. FDA Molecular and Clinical Genetics Panel. [Internet]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/medicaldevicesadvisorycommittee/molecularandclinicalgeneticspanel/ucm391101.pdf>

61. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;(1):CD001216.
62. Meza R, Jeon J, Renehan AG, Luebeck EG. Colorectal cancer incidence trends in the United States and United kingdom: evidence of right- to left-sided biological gradients with implications for screening. *Cancer Res.* 2010;70:5419–29.
63. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999;282:1061–6.
64. ECRI Institute. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Potential high impact interventions report. Priority area 02: cancer [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2014 [citado 25 oct 2014]. 144 p. URL: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/assets/File/Cancer-Horizon-Scan-High-Impact-1406.pdf>
65. Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DSM. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control.* 2012;23:289–96.
66. Latour J. El diagnòstico. Quaderns 21 de salut pública i administració de serveis de salut. Valencia (España): Escola Valenciana d'Estudis per a Salut; 2003.

Anexos

Anexo 1. Clasificación tumoral de CCR

Clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller ^{24,38}	
A	Tumor limitado a mucosa
B1	Tumor dentro de musculares propia, sin rebasarla
B2	Tumor que rebasa musculares propia e invade grasa pericólica
B3	Adherencia o invasión a órganos o estructuras adyacentes, sin afectar a ganglios linfáticos
C1	B1 con afectación de ganglios linfáticos
C2	B2 con afectación de ganglios linfáticos
C3	B3 con afectación de ganglios linfáticos
D	Metástasis a distancia

Clasificación TNM ³⁸				
T: tumor primario	Clasificación Clínica	5ª Edición (1997)	6ª Edición (2002)	7ª Edición (2009)
TX	Tumor primario que no se puede evaluar	+	+	+
T0	No existe evidencia de tumor primario	+	+	+
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia	+	+	+
T1	Tumor que invade la submucosa	+	+	+
T2	Tumor que invade la musculares propia	+	+	+
T3	Tumor que sobrepasa la muscularis propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales	+	+	+
T4	Tumor que perfora el peritoneo visceral o invade otros órganos o tejidos	+	+	+
T4a	Perfora peritoneo visceral	-	-	+
T4b	Invade directamente otros órganos o tejidos	-	-	+
N: ganglios regionales				
NX	Nódulos linfáticos regionales que no pueden ser valorados	+	+	+
N0	Nódulos linfáticos regionales sin metástasis	+	+	+
N1	Metástasis en 1-3 nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales	+	+	+
N1a	1 nódulo	-	-	+
N1b	2-3 nódulos	-	-	+
N1c	Satélites en subserosa, con nódulos regionales	-		+
N2	Metástasis en 4 o más nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales	+	+	+
N2a	4-6 nódulos	-	-	+
N2b	7 o más nódulos	-	-	+
M: metástasis				
MX	Metástasis a distancia que no pueden ser valoradas	+	+	-
M0	No hay metástasis a distancia	+	+	+
M1	Metástasis a distancia	+	+	+
M1a	Metástasis confinadas a un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglio linfático no regional (s))	-	-	+
M1b	Metástasis en más de un órgano o en peritoneo	-	-	+

Anexo 2. Estadía de CCR

Estadía de cáncer colorrectal según TNM ³⁸						
Estadio	T – Tumor	N – Nódulo	M – Metástasis	5ª Edición (1997)	6ª Edición (2002)	7ª Edición (2009)
0	Tis	N0	M0	+	+	+
I	T1,T2	N0	M0	+	+	+
II	T3,T4	N0	M0	-	-	+
IIA	T3	N0	M0	+	+	+
IIB	T4	N0	M0	+	+	-
IIB	T4a	N0	M0	-	-	+
IIC	T4b	N0	M0	-	-	+
III	Cualquier T	N1,N2	M0	-	-	+
IIIA	T1,T2	N1	M0	+	+	+
IIIA	T1,T2	N1c	M0	-	-	+
IIIA	T1	N2a	M0	-	-	+
IIIB	T3,T4	N1	M0	+	+	-
IIIB	T3,T4a	N1/N1c	M0	-	-	+
IIIB	T2,T3	N2a	M0	-	-	+
IIIB	T1,T2	N2b	M0	-	-	+
IIIC	Cualquier T	N2	M0	+	+	-
IIIC	T4a	N2a	M0	-	-	+
IIIC	T3,T4a	N2b	M0	-	-	+
IIIC	T4b	N1,N2	M0	-	-	+
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	+	+	-
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-	+
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-	+

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

Medline

1. exp Colorectal Neoplasms/di, ep, mo, pc [Diagnosis, Epidemiology, Mortality, Prevention & Control]
2. ((colorectal or colon\$ or rectum or rectal) adj3 (cancer or neoplasm? or tumor\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or adenoma or malign\$)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. DNA Mutational Analysis/
5. DNA, Neoplasm/an [Analysis]
6. (((feces or stool?) adj3 DNA adj3 test\$) or cologuard).ti,ab.
7. 4 or 5 or 6
8. Mass Screening/
9. "Early Detection of Cancer"/
10. Screening.ti,ab.
11. 8 or 9 or 10
12. 3 and 7 and 11
13. exp "sensitivity and specificity"/
14. likelihood functions/
15. "reproducibility of results"/
16. Area Under Curve/

17. (sensitivity or specificity or (area adj3 ("curve" or "under"))
or (predictive adj3 value\$) or ("ROC" adj2 "curve") or
"likelihood ratio" or reproducibility).ti,ab.

18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17

19. 12 and 18

Embase

1. 'rectum tumor'/exp
2. colorectal:ab,ti OR colon*:ab,ti OR rectum:ab,ti OR rectal:ab,ti
3. cancer:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinom*:ab,ti OR adenocarcinom*:ab,ti OR adenoma:ab,ti OR malign*:ab,ti
4. 2 AND 3
5. 1 OR 4
6. 'nucleotide sequence'/de
7. 'dna marker'/de
8. dna:ab,ti AND neoplasm:ab,ti OR (dna:ab,ti AND mutational:ab,ti)
9. 'feces'/de OR feces:ab,ti OR stool\$:ab,ti AND ('dna'/exp OR dna:ab,ti) AND test\$:ab,ti OR cologuard:ab,ti
10. 6 OR 7 OR 8 OR 9
11. 'mass screening'/de OR 'cancer screening'/de
12. 'early diagnosis'/de
13. Screening:ab,ti
14. 11 OR 12 OR 13
15. 5 AND 10 AND 14
16. 'sensitivity and specificity'/de
17. 'reproducibility'/de
18. 'area under the curve'/de

19. 'statistical model'/de
20. sensitivity OR specificity OR area:ab,ti AND curve:ab,ti)
OR roc:ab,ti OR (predictive:ab,ti AND value*:ab,ti)
OR likelihood:ab,ti OR (false:ab,ti OR true:ab,ti AND
(positive*:ab,ti OR negative*:ab,ti)) OR reproducibility:ab,ti
21. 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20
22. 15 AND 21
23. 15 AND 21 AND [medline]/lim
24. 22 NOT 23
25. 24 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR
'editorial'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)
26. 24 NOT 25

WOK

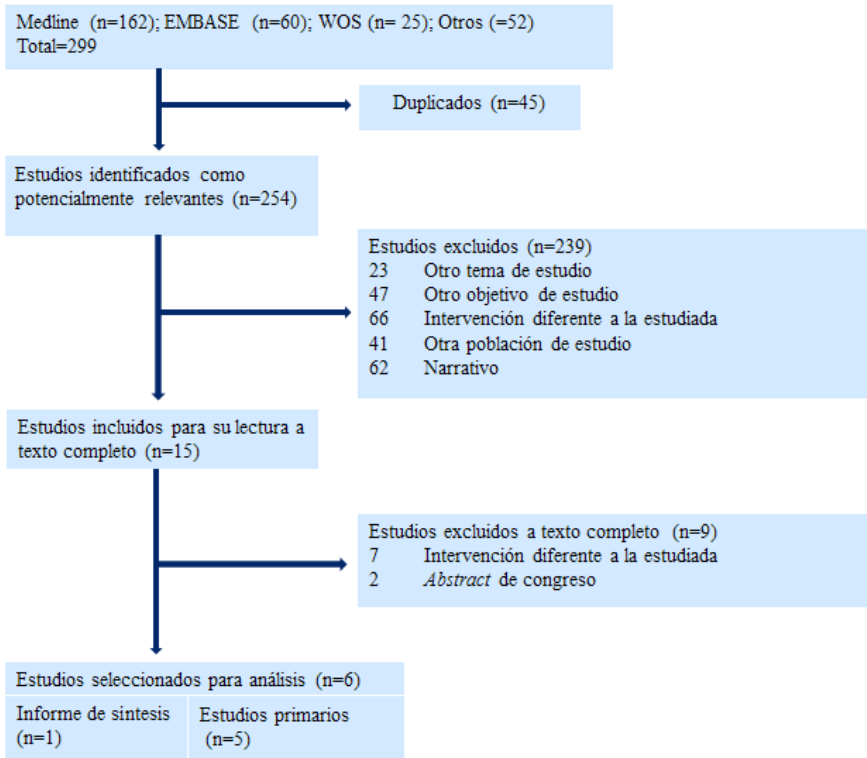
1. **Título:** (colorectal neoplasm OR (colorectal OR colon*
OR rectum OR rectal) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor*
OR tumour* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adenoma OR
malign*)) OR **Tema:** (colorectal neoplasm OR (colorectal OR
colon* OR rectum OR rectal) AND (cancer OR neoplasm* OR
tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adenoma
OR malign*))
2. **Título:** (DNA mutational analysis OR DNA neoplasm OR ((feces
OR stool*) AND (DNA) AND (test*)) OR Cologuard) OR **Tema:** (DNA
mutational analysis OR DNA neoplasm OR ((feces OR stool*) AND
(DNA) AND (test*)) OR Cologuard)
3. 2 AND 1
4. **Título:** (mass screening OR early detection of cancer OR
cancer screening OR screening) OR **Tema:** (mass screening OR
early detection of cancer OR cancer screening OR screening)

5. 4 AND 3
6. **Título:** (sensitivity AND specificity OR likelihood functions OR likelihood ratio OR reproducibility of results OR reproducibility OR area under curve OR roc curve OR predictive value*) OR **Tema:** (sensitivity AND specificity OR likelihood functions OR likelihood ratio OR reproducibility of results OR reproducibility OR area under curve OR roc curve OR predictive value)
7. 6 AND 5
8. 6 AND 5 **PUBLICATION YEARS:** (2013 OR 2014)
9. 6 AND 5 **PUBLICATION YEARS:** (2013 OR 2014) AND **[excluding]: DOCUMENT TYPES:** (EDITORIAL OR OTHER)

The Cochrane library

1. MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees
2. (colorectal or colon* or rectum or rectal) and (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinom* or adenomacarcinom* or adenoma or malign*)
3. 1 or 2
4. MeSH descriptor: [DNA Mutational Analysis] explode all trees
5. MeSH descriptor: [DNA, Neoplasm] explode all trees
6. ((feces or stool*) and DNA and test*) or cologuard
7. 4 or 5 or 6
8. MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees
10. screening
11. 8 or 9 or 10
12. 3 and 7 and 11

Anexo 4. Diagrama de flujo



Anexo 5. Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS

Calidad de los estudios (QUADAS)					
	Imperiale et al. 2014	Heigh et al. 2014	Lidgard et al. 2013	Ahlquist et al. March 2012	Ahlquist et al. February 2012
¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba de estudio en la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	No	No	No
¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	Sí	No consta	Dudoso	No consta	Dudoso
¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	No	No	No	No	No
¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	Sí	Sí	No consta	No consta	No consta
¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No	No	No	No	No
¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	Sí	No	No procede	No procede	No procede

