

Eficacia, seguridad y eficiencia de la colonografía por tomografía computerizada frente a la colonoscopia como prueba de cribado del cáncer colorrectal

Revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy, safety and efficiency of Computed Tomographic Colonography vs. colonoscopy as colorectal cancer screening test. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011/01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eficacia, seguridad y eficiencia de la colonografía por tomografía computerizada frente a la colonoscopia como prueba de cribado del cáncer colorrectal

Revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy, safety and efficiency of Computed Tomographic Colonography vs. colonoscopy as colorectal cancer screening test.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011/01

Martín López, Juliana Ester

Eficacia, seguridad y eficiencia de la colonografía por tomografía computerizada frente a la colonoscopia como prueba de cribado del cáncer colorrectal. Juliana Ester Martín López, Sergio Márquez Peláez, Daniel Adam Blanco, José Antonio Navarro Caballero, Rocío Rodríguez López y Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Colonografía Tomográfica Computerizada 2. Colonoscopia 3. Neoplasias Colorrectales / prevención y control I. Márquez Peláez, Sergio II. Adam Blanco, Daniel III. Navarro Caballero, José Antonio IV. Rodríguez López, Rocío V. Beltrán Calvo, Carmen VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Juliana Ester Martín López, Sergio Márquez Peláez, Daniel Adam Blanco, José Antonio Navarro Caballero, Rocío Rodríguez López y Carmen Beltrán Calvo.

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 Fundación Progreso y Salud, de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías 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 y Bienestar Social– JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-19-0

NIPO: 680-13-081-4

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

Eficacia, seguridad y eficiencia de la colonografía por tomografía computerizada frente a la colonoscopia como prueba de cribado del cáncer colorrectal

Revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy, safety and efficiency of Computed Tomographic Colonography vs. colonoscopy as colorectal cancer screening test.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011/01



Conflicto de Interés

Los autores y revisores 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

Parte 1. Eficacia y seguridad:

- Planificación y diseño de la investigación: Juliana Ester Martín López, y Carmen Beltrán Calvo.
- Búsqueda bibliográfica y documentación: Rocío Rodríguez López.
- Obtención de los datos: Juliana Ester Martín López.
- Análisis y presentación de resultados: Juliana Ester Martín López.
- Elaboración del manuscrito: Juliana Ester Martín López y Carmen Beltrán Calvo.

Parte 2. Eficiencia:

- Planificación y diseño de la investigación: Sergio Márquez Peláez, Daniel Adam Blanco y José Antonio Navarro Caballero.
- Obtención de los datos: Sergio Márquez Peláez, Daniel Adam Blanco y José Antonio Navarro Caballero.
- Análisis y presentación de resultados: Sergio Márquez Peláez, Daniel Adam Blanco y José Antonio Navarro Caballero.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Manuel Romero Gómez, médico especialista y *Director de la UGC de Digestivo del HU Virgen de Valme*.

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 los autores.

Índice

Acrónimos	13
Resumen Ejecutivo.....	15
Executive summary	21
Parte 1. Eficacia y seguridad	27
Introducción	29
Epidemiología del cáncer colorrectal y factores de riesgo asociados.....	29
Pólipos colorrectales e historia natural del cáncer colorrectal	29
Factores de riesgo y estratificación del riesgo de cáncer colorrectal.....	30
Opciones diagnósticas disponibles para el cribado del cáncer colorrectal .	31
Colonoscopia.....	32
La colonografía por tomografía computerizada (CTC)	33
Recomendaciones y situación actual del cribado del cáncer colorrectal ...	34
Objetivos	37
Material y métodos	39
Identificación de estudios	39
Criterios de inclusión y exclusión.....	40
Pacientes.....	40
Intervención	41
Pruebas de referencia	41
Comparación	41
Resultados.....	41
Extracción y síntesis de los datos.....	42
Tiempo transcurrido entre pruebas.....	43
Evaluación de la calidad metodológica.....	44
Análisis de los datos	48
Resultados.....	51
Resultados de la búsqueda	51
Estudios incluidos.....	52
Características de la población.....	53
Calidad Metodológica	56
Características y calidad metodológica del desarrollo de la CTC.....	58
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica	58
Resultados acumulados por paciente.....	58
Resultados acumulados por lesión.....	59
Análisis en función del tamaño del pólipo.....	60
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos entre 5 y 7 cm de diámetro.....	61
Resultados acumulados por paciente.....	61
Resultados acumulados por lesión.....	62

Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos entre 8 y 10 cm de diámetro.....	62
Resultados acumulados por paciente.....	62
Resultados acumulados por lesión.....	63
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos con más de 10 cm de diámetro.....	64
Resultados acumulados por paciente.....	64
Resultados acumulados por lesión.....	65
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones neoplásicas colorrectales.....	65
Resultados acumulados por paciente.....	65
Análisis de sensibilidad.....	68
Muestreo de sangre oculta en heces.....	69
Riesgo medio de la población.....	69
Uso de contraste intravenoso.....	69
Posición del paciente.....	70
Uso de espasmolíticos.....	70
Insuflación intestinal con CO ₂	70
Complicaciones.....	71
Discusión.....	73
Conclusiones.....	81
Referencias.....	83
Parte 2. Eficiencia.....	91
Introducción.....	93
Objetivos.....	95
Material y métodos.....	97
Extracción y síntesis de los datos.....	98
Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.....	99
Resultados.....	101
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	101
Características descriptivas de los estudios.....	101
Resultados de los estudios.....	107
Estudios coste utilidad.....	107
Resultados de los estudios coste efectividad.....	110
Resultados de otros tipos de estudios.....	122
Colonografía vs no cribado.....	126
Discusión eficiencia.....	127
Conclusiones eficiencia.....	129
Referencias.....	131
Anexos.....	135
Anexo 1: Estrategias de búsqueda utilizadas.....	135

Anexo 2: Características de lo estudios incluidos.....	135
Anexo 3: Motivos de exclusión de los estudios excluidos	140
Anexo 4: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos	141
Anexo 5: Características y calidad empleados en la aplicación de la determinantes de CTC y la colonoscopia	140
Anexo 6: Listado de artículos excluidos a texto completo y motivos de exclusión	145
Anexo 7: Evaluación de calidad evaluaciones económicas.....	146

Índice de tablas y figuras

Parte 1. Eficacia y seguridad	27
Tabla 1: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos	45
Tabla 2: Número de pacientes y lesiones incluidas en el análisis, la prueba sobre la que se evaluó la rentabilidad diagnóstica y el tipo de análisis realizado.....	52
Tabla 3: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos, riesgo de cáncer colorrectal*, edad, método de selección y criterios de inclusión	54
Tabla 4: Características de las lesiones neoplásicas no detectadas por la CTC.....	66
Tabla 5: Sensibilidad y especificidad de la CTC y la Colonoscopia resultantes del análisis por paciente	67
Tabla 6: Sensibilidad y especificidad de la CTC y la Colonoscopia resultantes del análisis por lesión	67
Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre la información a través de las diferentes fases de selección de estudios.....	51
Figura 2: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia en los estudios incluidos.....	59
Figura 3: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro)	59
Figura 4: Sensibilidad y especificidad por lesión mostrados por la CTC y la colonoscopia en los estudios incluidos	60
Figura 5: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por lesión de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro)	60
Figura 6: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones entre 5 y 7 cm de diámetro	61
Figura 7: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro comprendido entre 5-7 cm.....	62
Figura 8: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones entre 8 y 10 cm de diámetro	63
Figura 9: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro comprendido entre 8-10 cm.....	63

Figura 10: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones con más de 10 cm de diámetro	64
Figura 11: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro superior a los 10 cm.	65
Figura 12: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones neoplásicas.....	66
Figura 13: Relación entre la sensibilidad mostrada por la CTC y la colonoscopia en función del diámetro del pólipo a detecta	68
Figura 14: Relación entre la especificidad mostrada por la CTC y la colonoscopia en función del diámetro del pólipo a detectar.....	68
Figura 15: Influencia sobre la sensibilidad de la CTC de los factores considerados en el análisis de la sensibilidad.....	70
Parte 2. Eficiencia	91
Tabla 1. Resumen descriptivo de los estudios incluidos	103
Tabla 2. Resultados de Heitman <i>et al.</i>	108
Tabla 3 Resultados en términos coste-utilidad de Lee <i>et al.</i>	109
Tabla 4. Resultados en términos coste-utilidad de Regge <i>et al.</i>	110
Tabla 5. Resultados de Lucidarme <i>et al.</i>	111
Tabla 6. Resultados 100% adherencia de Vannes <i>et al.</i>	112
Tabla 7. Efectividad de cada método de cribado según Allameh <i>et al.</i>	113
Tabla 8. Coste comparativo métodos de cribado según Allameh <i>et al.</i>	113
Tabla 9. Resultados 100% adherencia de Knudsen <i>et al.</i>	114
Tabla 10. Resultados coste-efectividad de Heresbach <i>et al.</i>	116
Tabla 11. Resultados coste-efectividad de Pickhardt <i>et al.</i>	117
Tabla 12. Resultados en términos coste-efectividad de Hassan <i>et al.</i>	118
Tabla 13. Resultados coste-efectividad de Pickhardt <i>et al.</i> 2007	119
Tabla 14. Resultados de Vijan <i>et al.</i>	120
Tabla 15. Resultados de Sonneberg <i>et al.</i>	122
Tabla 16. Resultados de impacto presupuestario de Sweet <i>et al.</i>	123
Tabla 17. Coste comparativo entre métodos Hassan <i>et al.</i>	124
Tabla 18. Resultados de Lansdorp-Vogelaar <i>et al.</i>	125
Tabla 19. Síntesis resultados coste-utilidad	126
Figura 1: Diagrama de flujo	102

Acrónimos

AAA: Aneurisma aórtico abdominal.

AC: Análisis de costes.

ACB: Análisis coste-beneficio.

ACE: Análisis coste-efectividad.

ACU: Análisis coste-utilidad.

AIP: Análisis de impacto presupuestario.

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

AJCC: Comité estadounidense sobre el cáncer (*American Joint Committee on Cancer*).

AVAC: Año de vida ajustado por calidad.

AVG: Año de vida ganado.

CAD: Sistema de ayuda computerizada.

CCR: Cáncer colorrectal.

CTC: Colonografía por Tomografía Computerizada.

DARE: Base de datos de resúmenes de revisiones sobre efectos (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

DERP: Proyecto de revisión de efectividad farmacológica (*Drug Effectiveness Review Project*).

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

ECRI: Instituto de Investigación de Asistencia en emergencias (*Emergency Care Research Institute*).

EED NHS: Base de datos de Evaluación económica del Servicio Nacional de Salud.

FDA: Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*).

FIS: Test inmunológicos fecales.

HTA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias (*Health Technology Assessment*).

IC: Intervalo de confianza.

ICER: Ratio coste-efectividad incremental.
MIT: Tecnologías Mínimamente Invasivas.
PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar.
RM: Resonancia Magnética.
ROC: *Receiver Operating Characterist.*
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
SF: Simoidoscopia flexible.
SOH: Sangre oculta en heces.
TC: Tomografía Computerizada.
FDT: Prueba de ADN fecal (*Fecal DNA Testing*).
TIF: Test Inmunohistoquímico Fecal para sangre oculta.
WOK: Página web del conocimiento (*Web of Knowledge*).

Todas las abreviaturas que se han usado en este informe están incluidas en este listado salvo que la abreviatura sea bien conocida, se haya utilizado tan sólo una vez, o sea una abreviatura estandarizada y usada únicamente en las figuras, tablas o Anexos. En estos casos la abreviatura aparece en la leyenda de la figura o al pie de tabla.

Resumen Ejecutivo

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar entre los tumores diagnosticados con más frecuencia a nivel mundial en hombres y el segundo lugar en mujeres. Este tipo de neoplasia es responsable del 8% de todas las muertes por cáncer, lo que la convierte en la cuarta causa más frecuente de mortalidad por cáncer. La mayoría de las neoplasias colorrectales son atribuidas a la degeneración de pólipos adenomatosos asintomáticos. El hecho de que el cáncer colorrectal pueda evitarse mediante la extirpación de lesiones precancerosas, unido a las características propias de este tipo de neoplasia como son su larga fase preclínica, una fácil detección y una mejora en el pronóstico en los últimos años, convierten a esta enfermedad en un objetivo susceptible de un programa de detección precoz. La colonoscopia ha sido considerada la prueba idónea con este fin desde que fuera recomendada por las principales guías de práctica clínica. Sin embargo, esta técnica presenta una serie de limitaciones: Esta prueba no alcanza el segmento cecal en el 5% al 10% de las personas consideradas de riesgo medio, es una técnica que depende en gran medida de las habilidades del profesional que realiza la técnica y es invasiva, por lo que se asocia con complicaciones clínicas importantes como hemorragias y/o perforación. La Colonoscopia guiada por tomografía computerizada (TC), CTC, en cambio, es una técnica de imagen mínimamente invasiva que emplea la TC para la adquisición de las imágenes colónicas. Uno de los inconvenientes de esta técnica, a diferencia de la colonoscopia, es que implica una exposición a radiación ionizante. No obstante la CTC aporta ventajas sobre el resto de técnicas de cribado disponibles para el cáncer colorrectal ya que permite obtener imágenes de forma rápida del tracto colorrectal completo, es mínimamente invasiva, no necesita sedación y es un procedimiento de bajo riesgo con pocas complicaciones. Sin embargo, en las guías de práctica clínica actuales no existen recomendaciones específicas acerca del empleo de la CTC para la detección precoz del cáncer colorrectal. En este contexto, se ha elaborado la presente revisión sistemática y metaanálisis con el propósito de determinar la eficacia diagnóstica, seguridad y eficiencia económica de esta técnica en comparación con la colonoscopia convencional en el proceso de cribado de pacientes con cáncer colorrectal.

OBJETIVO

Determinar la eficacia (rentabilidad diagnóstica), seguridad y eficiencia de la CTC frente a la colonoscopia como prueba de cribado para el cáncer colorrectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para los aspectos de eficacia y seguridad se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura utilizando estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-Outcomes) desde 1994 hasta el 31 de Enero de 2012 y de forma específica para cada una de las bases de datos consultadas: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD que incluye las bases de datos de DARE, HTA y NHS EED), *Clinical Evidence*, *UptoDate*, *Emergency Care Research Institute* (ECRI)¹, *Drug Effectiveness Review Project* (DERP), *Hayes, Technology Evaluation Center* (TEC), *Web of knowledge* (WOK) y *Global Health Library*, además de metabuscadores como SCOPUS. Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron estrategias abiertas utilizando términos libres. Además, en las listas de referencia de los estudios identificados y de revisiones o metaanálisis relevantes se buscaron manualmente otros trabajos susceptibles de ser incluidos. Se seleccionaron aquellos estudios prospectivos comparativos en los que se incluyeran poblaciones de estudio asintomáticas con riesgo medio, moderado o elevado de sufrir cáncer colorrectal y con edad superior a 50 años que fueran sometidas a CTC y colonoscopia, en un periodo de tiempo entre pruebas inferior a 3 meses, en los que la prueba de referencia utilizada fuera el diagnóstico histopatológico de muestras y/o los resultados obtenidos por la colonoscopia y en los que se proporcionará suficiente información sobre los parámetros de rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. Se extrajeron los datos más importantes mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio, con los que se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios. Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios, para lo que se utilizó la herramienta de evaluación QUADAS, prestando especial interés a aspectos relacionados con la posición del paciente para la adquisición de las imágenes, el uso de espasmolíticos, la insuflación intestinal con CO₂, o el empleo de contraste intravenoso. Tanto la CTC como la colonoscopia se consideraron tecnologías independientes durante la elaboración del análisis. El resultado considerado de principal interés fue la rentabilidad

¹ <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>

diagnóstica de la CTC y la colonoscopia. Se utilizó Review Manager 5.0 para elaborar las gráficas para la sensibilidad y especificidad para cada prueba a partir de las tablas 2x2 y para presentar los resultados metaanalizados en una curva ROC (*receiver operating characterist*). Los datos obtenidos basados en el número de lesiones y en el número de pacientes fueron considerados de forma separada en el análisis. Los valores de la sensibilidad y especificidad por paciente y por lesión para la detección de cáncer colorrectal se resumieron utilizando un modelo de efectos aleatorios y de forma ponderada en función del tamaño muestral de pacientes incluidos. Para los cálculos estadísticos sobre las estimaciones globales de la sensibilidad y especificidad se utilizó el programa informático Meta-Disc® para Windows. Para analizar las posibles diferencias en relación a la calidad metodológica de la CTC según la posición del paciente durante el estudio, el empleo de contraste intravenoso, el tipo de insuflación o la administración de espasmolíticos, se introdujeron todas ellas como covariables en el modelo analítico que comparaba la CTC con la colonoscopia. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos establecidos en función de las tres categorías de tamaño del pólipo (entre 5 y 7 mm, entre 8-10 mm, y más de 10 mm). Posteriormente se desarrolló un análisis de sensibilidad en función de la realización de muestreo previo con pruebas de sangre oculta en heces, la existencia de determinados niveles de riesgo en la población de estudio, el empleo de contraste intravenoso, la posición del paciente durante la adquisición de las imágenes, el uso de espasmolíticos y el empleo de insuflación intestinal con CO₂.

De igual modo se realizó una revisión sistemática de literatura adaptando las búsquedas realizadas para eficacia y seguridad a localizar estudios de evaluación económica y completada mediante búsqueda en bases específicas incluyendo estudios con resultados en términos de costes, relación coste-efecto, ratio coste-efectividad, ratio coste-utilidad incremental y medidas de coste-beneficio así como de análisis de impacto presupuestario y excluyendo los estudios que analizaban únicamente costes o estudios que no compararan la CTC con otras técnicas para el cribado. Se excluyeron revisiones narrativas o los resúmenes a congresos. Las referencias localizadas fueron revisadas y seleccionadas por título y resumen obteniendo posteriormente los artículos a texto completo de las que se consideraron relevantes y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente las evaluaciones económicas incluidas fueron evaluadas mediante el cuestionario CASPe y se extrajo la información descriptiva y los resultados clasificándolos por tipo de estudio.

RESULTADOS

En aspectos de eficacia y seguridad se identificaron un total de 260 citas, de las cuales finalmente se incluyeron 9 estudios comparativos que analizaban la efectividad de ambas intervenciones, de forma prospectiva, en un total de 5.640 pacientes.

El 71,5% de los pacientes incluidos tenían riesgo medio de desarrollo de cáncer colorrectal, y el 21,5% y el 7% de riesgo moderado y alto, respectivamente. Las limitaciones metodológicas más importantes de estos estudios fueron la interpretación cegada de las pruebas a evaluar y la ausencia de información sobre la disponibilidad de los datos clínicos a la hora de llevar a cabo la interpretación. Durante la puesta en práctica de los procedimientos se detectaron deficiencias metodológicas en relación al empleo de espasmolíticos y contraste intravenoso durante la intervención. La sensibilidad acumulada por la CTC por paciente fue del 66,8%, (n=4). La sensibilidad acumulada de la colonoscopia fue del 92,5% (n=3). La heterogeneidad entre estudios (I2) fue del 40,2%. La especificidad acumulada por paciente de la CTC fue del 80,3% (n=4) y del 73,2% (n=3) para la colonoscopia. El análisis por lesión reveló que la sensibilidad acumulada mostrada por la CTC fue del 60,9% (n=2) y de 88,7% para la colonoscopia (n=2). La especificidad acumulada por lesión para la CTC fue del 25,2% (n=2) y del 90,3% (n=2) para la colonoscopia. El análisis por subgrupos en función del tamaño del pólipo mostró que la sensibilidad acumulada por paciente para la CTC fue de 77,1% con una especificidad acumulada por paciente de 87,4% para la detección de pólipos entre 5 y 7 mm de diámetro(n= 4), frente a un 86,7% y 98,0%, respectivamente para la colonoscopia. La sensibilidad y especificidad acumuladas por paciente para la detección de pólipos entre 8-10 mm de diámetro fue del 86,7%, y del 90,0% frente a un 88,5% y un 99,2% para la colonoscopia. La sensibilidad y especificidad acumulada para la CTC en la detección de pólipos de más de 10 mm de diámetro fue de 91,2 y de 87,3%, respectivamente frente al 92,9% y 91,3% para la colonoscopia. La sensibilidad acumulada por paciente para la CTC en la detección de neoplasias colorrectales fue del 100%, sin embargo estos datos no pudieron ser analizados para la colonoscopia. Los factores que contribuyeron a aumentar la sensibilidad de la CTC fueron, principalmente, la inclusión única de poblaciones con riesgo medio de desarrollar cáncer colorrectal y la realización de la insuflación colónica previa con CO₂, no influyendo de forma significativa la realización de muestreo de sangre oculta en heces, posición del paciente o el uso de contraste intravenoso o espasmolíticos. El porcentaje de efectos adversos notificados sobre el total de pacientes incluidos en el presente trabajo fue

de 0,12%, siendo estos efectos adversos la aparición de náuseas y vómitos severos durante al menos las 24 horas posteriores a la realización de la CTC, hematoquecia pospolipectomía o hemorragia y la hospitalización por bacteriemia por E coli en las 24 horas posteriores a la realización de ambas pruebas. En el 30,6% de la población total incluida, se identificó patología extracolónica, de la cual el 15,5% precisó evaluación de urgencia. En cuanto a la radiación emitida por la CTC, el 26,1% de la población de estudio fue sometida a una radiación superior a los 100 mAs por segundo. En ningún estudio se analizaron los efectos secundarios a largo plazo derivados de la radiación total emitida por la CTC.

Sobre aspectos de eficiencia económica las búsquedas localizaron un total de 234 referencias de las que se revisaron 29 a texto completo y se incluyeron en la presente revisión 19 estudios (3 ACU, 13 ACE, 1 ACB, 1 AIP y 1 AC) siendo trabajos de calidad moderada-alta. Los tres análisis coste-utilidad concluyeron que la colonografía es eficiente en términos de coste por AVAC ganado cuando se comparaba con no cribar (dominación de colonografía y resultados entre 12.500 \$ y 32.489 \$ por AVAC), si bien hay alternativas de cribado frente a no cribado con valores de coste por AVAC inferiores a los umbrales de decisión habituales de 30.000 euros o 50.000 \$ por AVAC). En términos coste-efectividad existe incertidumbre puesto que 8 estudios aportan información a favor (4.361 \$ por AVG a 23.234 \$/AVG) y 5 en contra de la colonografía por existir alternativas con mejor relación coste-efecto (el menor coste por caso de CCR evitado se obtuvo con el test de sangre oculta en heces 275-330 €). El análisis de impacto presupuestario presentaba tres opciones de cribado y realizar la CTC quinquenal sin test previo resultaba a 10 años la opción más cara pero con más beneficio para la salud. El análisis coste-beneficio mostraba a la CTC como la opción más eficiente, considerando para estimar los beneficios una disponibilidad a pagar de 100.000 \$ por AVG, obteniendo un beneficio de 1.945 \$ por persona cribada.

CONCLUSIONES

La CTC ha mostrado una menor sensibilidad que la colonoscopia como técnica de cribado del cáncer colorrectal, tanto en el análisis por paciente como en el análisis por lesión. La CTC únicamente demostró mayor sensibilidad que la colonoscopia en el subgrupo específico de lesiones con diámetro comprendido entre los 8 y 10 mm de diámetro, y según el análisis por lesión. Los resultados en cuanto a especificidad difirieron en función del tipo de análisis efectuado de forma que la CTC mostró una mayor especificidad que la colonoscopia en el análisis por paciente, al contrario de lo que ocurrió en el análisis por lesión. Ambos parámetros de rentabilidad diagnóstica aumentaron para ambas pruebas en función del

tamaño del pólipo, alcanzando los valores máximos para la detección de pólipos de más de 10 mm de diámetro. En cuanto a la seguridad de la CTC y la colonoscopia, la incidencia de efectos adversos fue muy baja, si bien este aspecto no fue recogido en todos los estudios incluidos. En más de la tercera parte de los pacientes incluidos en este estudio la CTC detectó hallazgos extracolónicos, la mitad de los cuales precisó valoración de urgencia. En ningún estudio se analizaron los efectos secundarios a largo plazo derivados de la radiación total emitida por la CTC. No obstante, la presencia de determinadas deficiencias metodológicas en los estudios incluidos como el tipo de cegamiento llevado a cabo o el empleo de una prueba de referencia inadecuada podrían contribuir a aumentar el riesgo de sesgo de los resultados obtenidos.

La evidencia sobre aspectos de eficiencia económica de la CTC frente a no cribar es favorable al cribado, sin embargo, comparada con otras técnicas de cribado en términos coste-utilidad y coste-efectividad depende de las opciones comparadas puesto que los test de SOH y la colonoscopia obtenían ratios de coste-efecto en algunos casos más bajos que la CTC, si bien se necesitan estudios que los comparen directamente en nuestro entorno.

Executive summary

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in men and the second in women worldwide with over 1.2 million new cases estimated to have occurred in 2008. About 608.000 deaths from colorectal cancer are estimated worldwide, accounting for 8% of all cancer deaths, making it the fourth most common cause of death from cancer. Most colorectal cancers are believed to arise within benign adenomatous polyps that develop slowly over the course of many years. The long preclinical phase, early detectability, and improved prognosis of colorectal cancer have made this disease an ideal candidate for an early detection program. Multiple tests are available as options for CRC screening to detect either early stage cancer or precancerous polyps, but none is infallible. Colonoscopy has become increasingly popular for screening since it was recommended for the first time in 2000 by the major clinical practice guidelines for the early detection of CRC. However, colonoscopy fails to achieve cecal segment in 5-10 % of cases, so successful depends on the skill of the endoscopist and, as an invasive procedure, is associated with a risk of complications as perforation or/and bleeding. In comparison, Computerized Tomography (CT) colonography, is minimally invasive and uses CT scanning to obtain an interior view of the colon. This new imaging technique uses thin-section helical CT to generate high-resolution two-dimensional axial images that are then reconstructed through additional software into three-dimensional images allowing the identification of colonic neoplasms and polyps. Their main limitations are related to the extracolonic findings, which often trigger further evaluation with little evidence of benefit, and the cumulative dose of radiation, that with repeated screenings, may increase cancer risk. However, CT colonography although generally requires bowel preparation, does not require sedation and does not risk bowel perforation if findings are negative; although positive findings require colonoscopy follow-up. Despite these advantages, current clinical practice guidelines do not include specific recommendations about the use of CTC for the early detection of the CRC, further than a diagnostic option for early detection of colon cancer in populations with average risk. This fact helps to increase the controversy about its usefulness as a screening test. Accordingly, we conducted a systematic review and meta-analysis to determine CTC accuracy and security in comparison to colonoscopy for detecting colorectal polyps and tumors in populations with average risk.

OBJETIVE

To assess CT colonography accuracy, security and efficiency in comparison to colonoscopy for CRC screening.

MATERIAL AND METHODS

A systematic search for CTC Security and accuracy for primary studies was conducted in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Clinical Evidence, Emergency Care Research Institute, Drug Effectiveness Review Project, Hayes, Technology Evaluation Center, Web of knowledge and Global Health Library. The search strategies combined MeSH (Medical Subject Headings), Emtree terms and text words to define the population, index test, gold standard and outcomes with restrictions related to study design (comparative and prospective studies). No language restrictions were used and searches were carried out from 1994 (when CTC was described for first time) up to January 2012. Additionally, reference lists of the final selection of articles were checked manually to identify other relevant papers. Titles and abstracts of all retrieved articles were scanned for inclusion by one reviewer with reference to a second reviewer when there was any doubt about their eligibility. When information given in title/abstracts suggested that the study: (1) included patients underwent CT colonography for the screening of colorectal polyps and cancer with subsequent colonoscopy and (2) assessed test accuracy and security, full paper articles were retrieved for further assessment. If there was doubt regarding inclusion from the title and abstract, the full article was obtained for clarification. Stringent inclusion/exclusion criteria were applied to full paper in order to obtain the final set of included studies. Inclusion criteria were prospective or randomized trials with populations without abdominal symptoms in which the average age was ≥ 50 years underwent CT colonography and colonoscopy within 3 months for CRC screening. Eligible studies needed to report the detection of colorectal polyps, advanced neoplasia and CRC and should include true-positive (TP), true-negative (TN), false-positive (FP) and false-negative (FN) values. In addition, studies were included if the reference standard test used to define the true disease status was histological diagnosis and/or colonoscopy for verification. Studies with excessively high cancer prevalence because of a priori patient selection (previous endoscopy) were excluded, as well as studies that included subjects with a confirmed CRC diagnosis. Systematic assessment of quality and documentation of the selected articles was performed. To grade the study quality, the Quality Assessment (QUADAS) tool was used with special focus on the time interval between tests, if the inclusion and exclusion criteria were described clearly and would result in a representative screening cohort (risk stratification) or whether the

reference standard was modified by CT colonography results (blinding). The technical quality of the CT colonography technology was assessed with reference to European procedure guideline, with particular reference to patient position during test, spasmolytic treatment, bowel insufflation with CO₂ or the use of intravenous contrast. Data extraction was performed using predefined data extraction forms.

For the purpose of this analysis, histologically proved cancers were considered as TP results at CT colonography if they were detected prior to colonoscopy, surgery and/or pathologic confirmation. Results at colonography were considered TP results if they were identified at initial blinded endoscopy prior to the unblinding of CT colonography results. The sensitivity of colonoscopy could be assessed only for studies where this condition was applied. CT colonography and colonoscopy were considered as independent Technologies for analysis. For the analysis per patient and per lesion, 2x2 contingency tables were constructed to be able to calculate the sensitivity and specificity values. Data were collected using the following diameter thresholds: 5-7 mm, 8-10 mm and ≥ 10 mm, based on the associated potential CRC risk. The analysis for polyps <5 mm was not considered in this work because most included studies did not report on it. Review Manager 5.0 was used to produce a methodological quality summary table and forest plots of sensitivity and specificity for each test and to present meta-analytic results in receiver operating characteristic (ROC) space. Data presented on a patient and lesion basis were considered separately in the analysis. Patient-based data were used as the basis for the main analysis and for the investigation of heterogeneity. Per patient and per lesion sensitivity and specificity values for CT colonography and colonoscopy for colorectal polyps and cancer were summarized by using the software Metadisc® (http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_htm). Heterogeneity between primary studies was assessed by using I² statistic, so that I² values equal to 25%, 50% and 75% were assumed to represent low, moderate and high heterogeneity. The aspects that could have differed between tests procedures under investigation were eligible for sensitivity analysis: patient position, routine use of intravenous contrast material, use of bowel insufflation, or use of spasmolytic drugs. Other analyses were conducted to investigate factors that may have been sources of heterogeneity related to population selection as Fecal Occult Blood Test (FOBT) results and CRC risk of population.

A systematic search for CTC Security and accuracy for economic assessment studies were conducted adapting searches strategies in specific databases for primary studies in terms of costs, cost/effect ratio, cost/effectiveness ratio, cost/instrumental utility ratio, cost benefit

measures and budget impact analysis. Studies analyzing only the CTC cost and no comparing CTC vs other screening tests were excluded. Narrative reviews and conference abstracts were also excluded. The references yielded were reviewed and selected by title and abstract. For studies meeting inclusion criteria, full paper articles were retrieved for further assessment. Quality assessment was conducted with CASPe and results were extracted regarding to study design.

RESULTS

The security and accuracy search yielded 260 articles, of which finally 9 comparative and prospective studies were included with 5.640 asymptomatic patients. The included population had different CRC risk (71,5% average risk, 21,5% moderate risk and 7% high risk). No researcher blinding during data register and interpretation and no information about clinical data during imaging interpretation were the main methodological limitations. The use of spasmolytical drugs and intravenous contrast medium were the main limitations about procedure performance. In analysis per patient, estimated pooled CT colonography (n=4) and colonoscopy (n=3) sensibility were 66,8% (n=4), and 92,5 (n=3), respectively. Heterogeneity between studies (I²) was 40,2%. Estimated pooled CT colonography specificity (n=4) was 80,3%, while estimated pooled colonoscopy specificity was 73,2% (n=3). For subgroup analysis for lesion size, CTC pooled sensibility was 77,1% and pooled specificity per patient was 87,4% for lesions screening between 5 and 7 mm in diameter (n= 4), in comparison to 86,7% and 98.0%, respectively for colonoscopy. For lesions between 8-10 mm, CTC pooled sensibility and specificity per patient were 86,7% and del 90,0%, respectively, in comparison to 88,5% and 99,2% for colonoscopy. For lesions higher than >10 mm, CTC pooled sensibility and specificity was 91,2 and 87,3%, respectively, in comparison to 92,9% and 91,3% for colonoscopy. CTC pooled sensibility per patient for colorectal neoplasia screening was 100%. Factors contributing to increase CT colonography sensitivity were the only inclusion of populations with average CRC risk and the colonic insufflation with CO₂, followed by the use of intravenous tagging and supine and prone patient positions during imaging acquisitions. Factors as FOBT before intervention or use of spasmolytic drugs did not show influence on CT colonography sensitivity. Adverse events were reported in 7 patients (0,12%). Adverse events were severe nausea and vomiting for less than 24 hours after CT colonography (1 patient), hematochezia after snare polypectomy, requiring 2 days of hospitalization, bleeding after polypectomy (3 patients) or hospitalization for Escherichia coli bacteraemia 24 hours after both procedures (1 patient). Extracolonic findings were observed in 30,6% of included population, however, only

15,5% were deemed to require either additional evaluation or urgent care. A 26.1% of included population underwent radiation dose exposure ≥ 100 mA/s. None study analyzed the long-term side effects derived from the total CT colonography radiation emitted.

Regarding to efficiency for CT colonography, 234 references were identified, 29 were reviewed in full text and finally were included 19 studies (3 ACU, 13 ACE, 1 ACB, 1 AIP y 1 AC) with moderate-high methodological quality. CT colonography was efficient in terms of cost per QALY when it was compared to no screening, although there are other alternatives for screening versus no screening cost per QALY values lower than usual decision thresholds. Budget impact analysis provided three screening options. A quinquennial CT colonography performance without other test previous was the most expensive option but the most beneficial for health. Cost/benefit analysis also showed CT colonography as the most efficient option.

CONCLUSIONS

CT colonography pooled sensitivity for CRC screening was lower than for colonoscopy, both per lesion or per patient analysis. Only in a specific subgroup with polyps between 8 and 10 mm and according to analysis per lesion CT colonography showed higher pooled sensibility than colonoscopy. The pooled specificity of CT colonography was higher than that colonoscopy according to analysis per patient, but not in analysis per lesion. Accuracy get higher according to lesion size with maximum for lesions >10 mm. Adverse effects incidence for CT colonography and colonoscopy was low. None study analyzed the long-term side effects derived from the total CT colonography radiation emitted. Interpretation of these results could be limited by bias risk detected in included studies (lack of blinding or adequate gold standard).

The evidence for CTC efficiency in comparison to no screen was favourable for CTC screening, however, in comparison to others screening tests (FOBT and colonoscopy) varied in terms of cost/utility and cost/effectivity. Studies with direct comparisons were needed in our environment.

Parte 1. Eficacia y seguridad

Introducción

Epidemiología del cáncer colorrectal y factores de riesgo asociados

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar entre los tumores diagnosticados con más frecuencia a nivel mundial en hombres y el segundo lugar en mujeres, con alrededor de 1.2 millones de nuevos casos estimados de cáncer en 2008¹. Casi el 60% de los casos tienen lugar en países desarrollados, estimándose las tasas más elevadas en regiones como Australia y Europa occidental¹. Así, se estima que la incidencia en España del cáncer colorrectal se sitúa en torno a los 22.000 casos nuevos por año en ambos sexos, con una tendencia al alza en varones (hasta el 0.5%) desde el año 2001². Según datos calculados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en España en el año 2015, siendo el cáncer colorrectal el tipo de cáncer con mayor incidencia³.

Se estima que a nivel mundial el CCR produce alrededor de 608.000 muertes, de forma que este tipo de neoplasia es responsable del 8% de todas las muertes por cáncer, lo que la convierte en la cuarta causa más frecuente de mortalidad por cáncer¹. La mortalidad de este tipo de neoplasia en España es del 12% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, según los datos obtenidos de los registros de 2006². Según el Instituto Nacional de Estadísticas (INE), en 2009, 10.846 personas fallecieron en España a consecuencia de este tipo de neoplasia⁴.

Pólipos colorrectales e historia natural del cáncer colorrectal

Los pólipos colorrectales constituyen una de las patologías que con más frecuencia afectan al tracto colorrectal. Un pólipo colorrectal es una protusión de la superficie de la mucosa intestinal hacia la luz del colon o el recto. La mayoría de los pólipos no son cancerígenos y cursan de forma asintomática. De todos los tipos de pólipos colónicos descritos, únicamente los adenomas tubulares, los adenomas vellosos y los tubulovellosos están considerados lesiones precancerosas. El pólipo hiperplásico es la forma más común de pólipo no neoplásico y no se considera una lesión premaligna. Los pólipos colorrectales pueden clasificarse en tres categorías en función de su tamaño: pequeños (≤ 5

milímetros –mm-), medianos (6–9 mm) y grandes (≥ 10 mm). Los pólipos de diámetro mayor o igual a 10 mm generalmente se consideran con significación clínica y aquellos con diámetro igual o menor a 5 mm carecen de dicha significación dado que la mayoría de estos tipos de pólipos no son adenomatosos. Por lo tanto, el umbral óptimo para la detección de pólipos de alto riesgo de malignidad podría situarse dentro del intervalo comprendido entre los diámetros de los pólipos de medio y gran tamaño.

Además, los pólipos pueden clasificarse atendiendo a sus características morfológicas en: pediculados, sesiles o planos/ulcerados. La detección de lesiones planas de gran tamaño resulta de especial importancia ya que el riesgo de que estas lesiones deriven en neoplasia es mayor que para una lesión polipoide⁵. Sin embargo, la detección de este tipo de lesiones (planas), resulta complicada. El tipo de pólipo que aparece con menos frecuencia es el veloso, el cual ha sido considerado durante años como el de mayor tendencia a la transformación neoplásica⁶.

La mayoría de las neoplasias colorrectales son atribuidas a la degeneración de pólipos adenomatosos asintomáticos. El proceso de transformación de un pólipo adenomatoso asintomático hasta el desarrollo de un cáncer colorrectal invasivo ha demostrado alcanzar los 10 años de duración, lo que proporciona un amplio periodo de tiempo para llevar a cabo la detección y extirpación de los pólipos preneoplásicos antes de convertirse en lesiones claramente neoplásicas.

Factores de riesgo y estratificación del riesgo de cáncer colorrectal

Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Aunque cada uno de estos factores supone un aumento de riesgo de forma individual, el riesgo global se ve aumentado de forma sustancial cuando varios de estos factores se presentan de forma simultánea. Estos factores de riesgo se emplean como predictores para estratificar a las poblaciones en función del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Así, la Sociedad Americana sobre el Cáncer (ACS en inglés) propuso en 1997⁷ la estratificación en tres grupos de riesgo de la población subsidiaria de un programa de cribado para la detección precoz del cáncer colorrectal. Según esta clasificación, las tres categorías establecidas en función del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal son:

Población de riesgo medio (average risk): Dentro de esta categoría se incluyen todos los pacientes cuyo único factor de riesgo es la edad (superior o igual a 50 años).

Población de riesgo moderado (moderate risk): Dentro de esta categoría se incluyen pacientes con:

- Historia familiar de cáncer colorrectal: Pacientes con un familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos) o varios familiares afectados, así como algún familiar afectado por esta enfermedad a edades tempranas (antes de los 55 años).
- Antecedentes personales de pólipos adenomatosos.
- Antecedentes personales de cáncer colorrectal.

Población de riesgo elevado (high risk): Dentro de esta categoría se incluyen pacientes con:

- Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF).
- Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Síndrome de Lynch).
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa.

A pesar de que actualmente no está disponible, la introducción de un método válido para la identificación de pacientes de riesgo moderado y alto permitiría un diagnóstico más temprano, de forma que los pacientes con mayor riesgo de cáncer colorrectal podrían ser sometidos a programas de cribado a una edad más temprana.

Opciones diagnósticas disponibles para el cribado del cáncer colorrectal

El pronóstico del cáncer colorrectal está relacionado con la fase de la enfermedad en la que se lleva a cabo el diagnóstico y, por tanto, la detección precoz de lesiones preneoplásicas o en un estadio oncológico inicial es una condición indispensable para planificar y llevar a cabo el tratamiento con éxito⁸. El hecho de que el cáncer colorrectal pueda evitarse mediante la extirpación de lesiones precancerosas, unido a las características propias de este tipo de neoplasia como son su larga fase preclínica, una fácil detección y una mejora en el pronóstico en los últimos años, convierten a esta enfermedad en un objetivo susceptible de un programa de detección precoz⁹. Los programas de cribado para el cáncer colorrectal tienen como objetivo la reducción de la incidencia o el retraso de la progresión de este tipo de neoplasia y, por tanto, de la morbilidad y

mortalidad derivadas mediante la detección precoz y extirpación de las lesiones precursoras (polipectomía)¹⁰.

Existen varios métodos de cribado para el cáncer colorrectal, cada uno de los cuales presenta ventajas y desventajas. No existe una técnica infalible y hay una necesidad de mejora continuada en el desarrollo de los métodos de cribado actuales. Sin embargo, al igual que otras técnicas de cribado, la técnica de cribado ideal para el cáncer colorrectal debería ser factible, eficaz, segura, aceptable y costo efectiva. Actualmente, existe un amplio abanico de opciones tecnológicas para la detección precoz de cáncer colorrectal para la población de riesgo medio. Podemos clasificar estas tecnologías en tres grandes categorías:

- Pruebas de imagen:
 - Colonoscopia virtual mediante:
 - Tomografía computerizada (TC) (Colonografía por TC).
 - Resonancia magnética (RM) (Colonografía por RM).
 - Cápsula endoscópica.
 - Enema de bario de doble contraste.
- Pruebas de muestras fecales:
 - Test Inmunoquímico Fecal para sangre oculta (TIF).
 - Test de ADN Fecal (FDT).
 - Test de sangre oculta en heces.
- Pruebas endoscópicas:
 - Colonoscopia óptica.
 - Sigmoidoscopia flexible.

Colonoscopia

La colonoscopia ha sido considerada la prueba diagnóstica principal desde que fuera recomendada por primera vez en el año 2000 por las principales guías de práctica clínica para la detección precoz del cáncer colorrectal. Permite la observación directa de la mucosa del colon completo, la toma directa de muestras y el tratamiento definitivo de las lesiones encontradas. Se acompaña de preparación colónica previa y puede precisar de sedación con el fin de mejorar la tolerancia a la prueba por parte del paciente. Sin embargo, esta técnica presenta una serie de limitaciones. Aunque la colonoscopia permite visualizar el interior de la válvula ileocecal ayudando a detectar un alto porcentaje de pólipos adenomatosos preneoplásicos y de neoplasias colorrectales potencialmente curables, esta técnica no alcanza el segmento cecal en el 5% al 10% de las personas consideradas de riesgo medio. Las razones que impiden la visualización cecal mediante

colonoscopia son múltiples y entre ellas destacan la existencia de malrotaciones o tortuosidades colónicas, diverticulitis o diverticulosis, espasmos intestinales, colitis isquémica, modificaciones anatómicas colónicas debidas a cirugía previa, tumores obstructivos, compresión externa por masas o hernias¹¹. Además, es una técnica que depende en gran medida de las habilidades del profesional que realiza la técnica y es invasiva por lo que se asocia con complicaciones clínicas importantes como hemorragias y/o perforación. Sin embargo, estos riesgos son mínimos y se relacionan con más frecuencia a la polipectomía y/o biopsia¹², si bien, este riesgo se ve aumentado en presencia de ciertas circunstancias como la enfermedad diverticular o isquémica, la colitis o la radiación previa.

La colonografía por tomografía computerizada (CTC)

La CTC es una técnica de imagen mínimamente invasiva (MIT) que emplea la TC para la adquisición de las imágenes colónicas. Es una de las técnicas consideradas como colonoscopia virtual, al igual que la colonografía por resonancia magnética (RM). Se trata de una técnica relativamente reciente que usa la TC helicoidal para obtener imágenes de alta resolución en dos y tres dimensiones y un software especializado que genera una imagen completa y continua del colon que permite la identificación de neoplasias colónicas y pólipos. Introducida a mediados de la década de los 90, ha sufrido importantes avances, mejorando la calidad de las imágenes obtenidas¹³, aumentando la rapidez en su lectura y disminuyendo la cantidad de radiación recibida por el paciente. La preparación del paciente para la realización de la CTC es similar a la que se realiza para la colonoscopia. Este procedimiento se realiza de forma secuencial y consta de cuatro pasos^{14,15}:

1. Limpieza intestinal: Los restos fecales o los fluidos intestinales retenidos pueden dar lugar a errores significativos a la hora de realizar la adquisición de la imagen. Esta limpieza se realiza con una preparación osmóticamente activa administrada de forma aislada o combinada con contraste baritado.
2. Insuflación colónica con dióxido de carbono vía rectal. Un requisito crucial para obtener unas imágenes de alta calidad mediante CTC es llevar a cabo una distensión colónica previa adecuada.
3. Obtención de la imagen mediante movimientos helicoidales del foco emisor del haz de rayos X alrededor del paciente. Generalmente se utiliza una secuencia de imágenes con el paciente

en supino y posteriormente en prono¹⁶. El paciente debe mantener una pausa respiratoria o apnea. No precisa contraste intravenoso.

4. Procesamiento e interpretación de las imágenes, mediante paquetes informáticos que obtienen imágenes bidimensionales en tres planos (axial, coronal y sagital); e imágenes endoluminales en tres dimensiones de forma simultánea.

Uno de los inconvenientes de esta técnica, a diferencia de la colonoscopia es que implica una exposición a radiación ionizante¹⁷. Esta radiación está producida por ondas de alta energía que penetran en las células, ionizan átomos y moléculas y producen radicales libres que interactúan con el ADN celular. Esta serie de eventos puede producir daños en los tejidos afectados y puede, además, dar lugar a cambios y mutaciones en el ADN que a su vez pueden conllevar al desarrollo de cáncer. La intensidad del daño está directamente relacionada con la cantidad de radiación recibida por el tejido.

No obstante la CTC aporta ventajas sobre el resto de técnicas de cribado disponibles para el cáncer colorrectal ya que permite obtener imágenes de forma rápida del tracto colorrectal completo, es mínimamente invasiva, no necesita sedación y es un procedimiento de bajo riesgo con pocas complicaciones¹⁸.

Recomendaciones y situación actual del cribado del cáncer colorrectal

Las guías de práctica clínica desarrolladas por consenso entre la *American Cancer Society*, la *U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*, y la *American College of Radiology*, incluye la CTC como opción diagnóstica para la detección precoz del cáncer de colon en poblaciones de riesgo medio. Sin embargo, otras sociedades como la *U.S. Preventive Services Task Force*, no incluyen actualmente el empleo de la CTC como prueba par el cribado del cáncer colorrectal alegando motivos relacionados con la existencia de datos insuficientes sobre los riesgos y beneficios que se pueden derivar del empleo de esta técnica¹⁹. Otra guía elaborada por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ²⁰ mediante un consenso en 2010, recomienda la colonoscopia cada 10 años, cuando esté disponible, como opción de cribado de referencia. Las alternativas propuestas son la detección anual de pruebas de heces o la sigmoidoscopia cada cinco años con o sin detección anual de pruebas de heces. La NCCN recomienda el enema de bario únicamente cuando no se puede realizar la

colonoscopia y no ha llegado a un consenso claro respecto al empleo de la CTC.

No existen, por tanto, en las guías de práctica clínica actuales recomendaciones específicas acerca del empleo de la CTC para la detección precoz del cáncer colorrectal. Además, estas guías hacen referencia al diagnóstico precoz de esta patología en poblaciones con distinto riesgo de sufrir cáncer colorrectal, lo que contribuye a aumentar la controversia sobre su utilidad como prueba de cribado.

En este contexto, y puesto que la evidencia relativa a la eficacia y seguridad de la CTC en la detección precoz del cáncer colorrectal no está firmemente establecida, se ha elaborado la presente revisión sistemática y metaanálisis con el propósito de determinar la eficacia diagnóstica y seguridad de esta técnica en comparación con la colonoscopia convencional para de cribado de pacientes con cáncer colorrectal.

Objetivos

Determinar la eficacia (rentabilidad diagnóstica) y seguridad de la CTC frente a la colonoscopia como prueba de cribado para el cáncer colorrectal en base a la evidencia actual sobre el tema.

Material y métodos

Identificación de estudios

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura utilizando estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-Outcomes) para identificar los principales estudios relevantes relacionados con la rentabilidad diagnóstica de la CTC en comparación con la colonoscopia para la detección precoz del cáncer colorrectal. Las búsquedas se llevaron a cabo desde 1994 (año en que la CTC fue descrita por primera vez) hasta el 31 de Enero de 2012. El desarrollo de dichas estrategias de búsqueda fue específico para cada una de las bases de datos consultadas: MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED)^b, EMBASE (Evidence Based Medicine)^c, *Cochrane Library*^d, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD que incluye las bases de datos de DARE, HTA y NHS EED)^e, *Clinical Evidence*^f, *UptoDate*^g, *Emergency Care Research Institute (ECRI)*^h, *Drug Effectiveness Review Project (DERP)*ⁱ, *Hayes*^j, *Techonology Evaluation Center (TEC)*^k, *Web of knowledge (WOK)*^l y *Global Health Library*^m. Además, se utilizaron metabuscadores como SCOPUSⁿ. Las estrategias de búsqueda empleadas en Medline y Embase se muestran en el Anexo 1.

Se utilizaron para ello las palabras clave que definían la población (sospecha de cáncer colorrectal) y las pruebas diagnósticas a comparar (CTC y colonoscopia) según el tesoro MESH para MEDLINE y Cochrane, y según *Emtree* para EMBASE, todas ellas combinadas

^b <http://gateway.ovid.com/>

^c <http://embase.com/>

^d <http://www.thecochranelibrary.com>

^e <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

^f <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>

^g <http://www.uptodate.com/online/content/search.do>

^h <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>

ⁱ <http://derp.ohsu.edu/about/final-products.cfm>

^j <http://www.hayesinc.com/hayes/>

^k <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/tec-assessments.html>

^l <http://www.accesowok.fecyt.es/>

^m <http://www.globalhealthlibrary.net/php/index.php>

ⁿ <http://www.scopus.com/scopus/home.url>

mediante diferentes operadores booleanos. Para la búsqueda en el resto de bases de datos y metabuscadores se utilizaron estrategias abiertas utilizando términos libres. Además, en las listas de referencia de los estudios identificados y de revisiones o metaanálisis relevantes se buscaron manualmente otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

La búsqueda se limitó a humanos y por el tipo de diseño de estudio a estudios prospectivos y comparativos, sin ningún otro tipo de limitación por tiempo o por idioma y sin que se incluyeran datos no publicados.

Los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas en estas búsquedas fueron analizadas en detalle para decidir su inclusión en el presente trabajo. Así, en los casos en los que la información proporcionada por el título sugiriera que el estudio (1) incluía a pacientes con riesgo de padecer cáncer colorrectal, (2) incluía a pacientes en los que se realizaba colonoscopia y CTC para el diagnóstico precoz de pólipos o cáncer colorrectal y (3) tenía como objetivo evaluar la rentabilidad diagnóstica y seguridad de esta técnica, se obtenía el texto completo del mismo para un posterior análisis y evaluación en profundidad. Además, también se obtuvieron los artículos completos de las referencias que carecían de datos suficientes en el título o en el resumen para tomar una decisión clara sobre su inclusión. Posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de forma estricta a todos los artículos a texto completo para obtener el conjunto final de estudios incluidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos a texto completo obtenidos tras una primera selección fueron revisados posteriormente con el objetivo de decidir su inclusión definitiva en función de una serie de criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta revisión fue llevada a cabo por un revisor que contaba con otro revisor de referencia en los casos en los que existieran dudas sobre la inclusión de algún estudio. Los criterios empleados para la selección de los estudios en esta revisión fueron los siguientes:

Pacientes

Se incluyeron los estudios que incluyeran pacientes asintomáticos con riesgo medio, moderado o elevado de sufrir cáncer colorrectal y con una edad media superior a 50 años. Se excluyeron los estudios en los que existiera una prevalencia elevada de cáncer colorrectal como consecuencia de una selección realizada a priori de pacientes con patologías detectadas mediante endoscopias previas. Así mismo, se excluyeron los estudios que

incluyeran pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal o en los que la población de estudio fuera inferior a 30 pacientes.

Intervención

Se incluyeron los estudios en los que la población de estudio fuera sometida a CTC (simple o multidetector) y colonoscopia, con cualquier tipo de preparación intestinal previa o insuflación colónica (con aire o dióxido de carbono) y en los que ambos procedimientos fueran realizados en un periodo de tiempo inferior a 3 meses. Se excluyeron los estudios en los que se realizaba cromoendoscopia como modalidad de la colonoscopia o en los que se realizase CTC o colonoscopia de forma aislada.

Pruebas de referencia

Se incluyeron los estudios en los que la prueba de referencia utilizada para definir el diagnóstico real de la enfermedad tumoral y discriminar entre lesión benigna o maligna fuera el diagnóstico histopatológico de muestras (obtenidas por biopsia durante la colonoscopia o por intervención quirúrgica), y/o los resultados obtenidos por la colonoscopia. Se excluyeron los estudios en los que no se proporcionaban suficientes detalles sobre la prueba de referencia utilizada, o los que empleaban otras pruebas como única técnica de referencia.

Comparación

Se incluyeron únicamente los estudios en los que cada uno de los sujetos que formaban la población de estudio era sometido tanto a CTC como a colonoscopia, ya que las comparaciones directas entre las dos pruebas que están siendo estudiadas eliminan las diferencias en los potenciales factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de la técnica. Se incluyeron los estudios que comparaban los resultados en cuanto a rentabilidad diagnóstica, tiempo de intervención y complicaciones de la CTC frente a los obtenidos por la colonoscopia como pruebas de cribado del cáncer colorrectal, además de la prueba de referencia. Se excluyeron los estudios en los que se establecía una comparación con otras técnicas no indicadas para el cribado del cáncer colorrectal que no incluyera las sometidas al presente estudio. También fueron excluidos los estudios que comparaban únicamente distintas modalidades de colonoscopia (cromoendoscopia), así como las comparaciones entre técnicas sin la utilización de una prueba de referencia.

Resultados

Se incluyeron los estudios en los que se proporcionaba suficiente información sobre medidas de cuantificación visual a partir de las cuales se

podían calcular los parámetros de rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia para la detección de lesiones colorrectales (pólipos y masas), es decir, el número de casos: verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). Fueron excluidos los estudios que analizaban el tipo de captación de pacientes o los campos de indicación de la CTC o en los que el objetivo de la realización de las pruebas fuera el seguimiento de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal.

Diseño de estudios

Se incluyeron aquellos estudios con diseño comparativo y de tipo prospectivo así como metaanálisis elaborados a partir de este tipo de estudios. Se incluyeron las series de pacientes consecutivas y no consecutivas. Se excluyeron las series de casos, revisiones narrativas o los resúmenes a congresos.

Las discrepancias acontecidas entre ambos investigadores durante el proceso de inclusión de estudios se resolvieron por consenso y, en los casos en los que no pudieran ser resueltas por consenso o no existiera suficiente información disponible, se contaba con la colaboración de un tercer revisor que tomaba la decisión final. Los estudios que cumplieron estos criterios fueron analizados y evaluados posteriormente para extraer sus resultados y establecer su calidad metodológica.

Extracción y síntesis de los datos

Tras una lectura detallada de los artículos incluidos, se extrajeron los resultados mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio, de forma que para cada estudio analizado, se extrajeron y registraron los siguientes datos:

- Año de publicación y autor.
- Detalles de los participantes.
 - Número de pacientes incluidos.
 - Método de selección.
 - Media o rango de edad.
 - Estratificación del riesgo de cáncer colorrectal.
 - Ámbito geográfico y local (único o multicéntrico) del estudio.
 - Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

- Existencia y tipo de preparación previa del paciente.
- Realización previa de pruebas de muestras fecales.
- Características de la prueba diagnóstica:
Características de la adquisición de la imagen: Para la realización de la CTC se registró el profesional encargado de llevar a cabo la técnica y experiencia, el tipo de TC utilizada, empleo de contraste intravenoso, colimación, posición del paciente durante la captación de las imágenes, intervalo de reconstrucción y modo de imagen empleado así como la radiación emitida. Para la realización de la colonoscopia se recogieron datos relacionados con el profesional encargado de realizarla y su experiencia, así como el uso de medicación concomitante.

Tiempo transcurrido entre pruebas

- Evaluación e interpretación de la imagen: Se registraron las descripciones de las interpretaciones de las pruebas diagnósticas. Esto incluyó el informe de:
 - a. Los criterios de clasificación de las lesiones como malignas/benignas, incluyendo el diámetro del pólipa a detectar considerado como umbral.
 - b. Profesional/es responsable/s de interpretar los resultados.
 - c. Existencia de cegamiento al resultado de otras pruebas de imagen o el estudio histopatológico.
- Prueba de referencia utilizada para definir el estadio verdadero de la enfermedad: Diagnóstico histológico (de muestra quirúrgica o biopsia) y/o seguimiento clínico o por imagen.
- Medida de resultados y resultados finales sobre los datos de rentabilidad diagnóstica de la prueba. Se extrajeron los datos relacionados con:
La rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia (sensibilidad, especificidad). Para ello se elaboraron tablas 2x2 a partir de los datos proporcionados por cada estudio sobre el número de casos obtenidos falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos, para calcular posteriormente los principales parámetros de rentabilidad diagnóstica relacionados con el análisis por paciente o el análisis por lesión y sus correspondientes intervalos de confianza. Además de los datos relativos a las estimaciones globales, se establecieron tres intervalos en función del diámetro del pólipa

detectado: menores de 7 mm, de 8-10 mm, y más de 10 mm. En los casos en los que el estudio proporcionara datos estratificados por unidad de diámetro del pólipo o en intervalos distintos de los establecidos en este trabajo, se seleccionaron los resultados correspondientes al diámetro más próximo al límite inferior del intervalo analizado.

- Los efectos secundarios y complicaciones derivadas del empleo de ambas técnicas.
- El tiempo medio empleado para la elaboración de cada una de las técnicas (prueba índice y prueba de referencia).

Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios y que están recogidas en el Anexo 2.

Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la herramienta de evaluación QUADAS (*Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies*)²¹. Esta herramienta consta de catorce preguntas cerradas (sí/no/no evaluable/indeterminado) que evalúan la calidad de criterios metodológicos como la selección de los pacientes, el uso de una prueba estándar o el cegamiento y la validez externa, entre otros aspectos. Además, se valoró como un aspecto importante para la calidad del estudio el tiempo transcurrido entre la realización de la CTC y la colonoscopia o la representatividad de la población de estudio (estratificación del riesgo) o si la realización de la colonoscopia se vio modificada por los resultados derivados de la CTC (cegamiento segmentario), por los posibles sesgos que esto podría conllevar en las estimaciones obtenidas sobre la rentabilidad diagnóstica de las pruebas. En la Tabla 1 se detallan los criterios utilizados para la valoración de cada uno de los ítems del cuestionario QUADAS. La calidad de la realización de la CTC se evaluó siguiendo las directrices de la guía europea de procedimiento recomendada para este tipo de tecnología²², mediante una serie de criterios adicionales sobre la realización de la técnica relacionados con la posición del paciente para la adquisición de las imágenes, el uso de espasmolíticos, la insuflación intestinal con CO₂, o el empleo de contraste intravenoso, dada la alta probabilidad de introducción de sesgo sobre los resultados obtenidos por cada uno de estos factores.

Tabla 1: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Ítem QUADAS	Definición
Espectro de pacientes	<p>Las poblaciones de estudio que, de forma total o parcial, se consideraron como representativas de los pacientes que en la práctica diaria tienen indicación de cribado del cáncer colorrectal debían cumplir cuatro requisitos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ser seleccionados de forma consecutiva. 2. Carecer de sintomatología gastrointestinal o sistémica que pudiera estar relacionada con la presencia de cáncer colorrectal. 3. Estar formada por al menos un 50% de sujetos con edad superior a 50 años. 4. Estar constituida por al menos un 50% de sujetos con riesgo medio de sufrir cáncer colorrectal. <p>No se consideraron representativas las poblaciones de estudio constituidas en su mayor parte por sujetos de moderado o elevado riesgo de cáncer colorrectal o que no fueran seleccionados de forma consecutiva o en las que no se determinara el método de selección empleado.</p>
Criterios de selección claramente descritos	<p>Se consideraron adecuados los estudios que incluían una definición clara de los criterios de inclusión y exclusión sobre la población de estudio.</p> <p>No se consideraron adecuados los estudios sin una clara descripción de los criterios de inclusión o de exclusión o que no utilizara criterios de inclusión relacionados con la edad de los pacientes o la presencia de síntomas.</p>
Prueba de referencia adecuada	<p>Se consideró adecuada como prueba de referencia el estudio histopatológico de las lesiones detectadas y obtenidas tanto durante la realización de la colonoscopia como de forma intraoperatoria.</p> <p>Se consideró una prueba de referencia inadecuada los resultados obtenidos por la colonoscopia, ya que esta prueba se ha establecido como comparador.</p>
Periodo de tiempo entre pruebas aceptable	<p>Se consideró aceptable un intervalo de tiempo entre la realización de la CTC y la colonoscopia inferior a 1 mes, y entre estas pruebas y el estudio histopatológico ≤ 3 meses.</p> <p>La ausencia de datos al respecto se clasificó como "indeterminado".</p>
Aplicación de la prueba de referencia	<p>La verificación se consideró adecuada únicamente cuando se aplicaba la prueba de referencia a todos los pacientes o, en su defecto, a una muestra de la misma a partir de una selección al azar.</p> <p>No se consideró una aplicación adecuada en los casos en los que se aplicó la prueba de referencia tan sólo a una parte de la población de estudio.</p>
Independencia de la prueba de referencia	<p>Debido a la naturaleza del proceso diagnóstico propio de las neoplasias y al diseño prospectivo de todos los estudios incluidos, el estudio con CTC y colonoscopia se hizo de forma previa a la realización de la prueba de referencia (estudio histopatológico). Se consideró independiente la prueba de referencia cuando su realización no fue establecida en función de los resultados obtenidos por la prueba índice (CTC), y no fue realizada únicamente en aquellos en los que se detectaron lesiones mediante la CTC.</p> <p>Por tanto, no se consideró independiente la prueba de referencia cuando se practicaba el estudio histopatológico únicamente en los pacientes en los que existieran lesiones dudosas o en los casos en los que se hubiera detectado previamente por la CTC.</p>

Tabla 1: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Continuación

Ítem QUADAS	Definición
Ejecución de la prueba índice	Para considerar en esta evaluación una descripción clara y suficientemente detallada de la CTC, fue necesaria la descripción mínima de ciertas variables específicas como el tipo de detector utilizado (simple o multidetector), la posición del paciente para la adquisición de las imágenes, así como el intervalo de reconstrucción utilizado y la radiación emitida.
Ejecución de la prueba de referencia	Los criterios para considerar una descripción suficiente sobre la realización de la prueba de referencia fueron las descripciones de los informes histopatológicos en el caso de que dicha prueba fuera el estudio histopatológico, y la descripción del tipo de endoscopio utilizado y el uso de medicación concomitante en el caso de que se utilizase la colonoscopia como prueba de referencia. La ausencia de descripción de los mismos se consideró negativamente.
Interpretación cegada de la prueba índice	Debido a la naturaleza del proceso diagnóstico propio de las neoplasias y al diseño prospectivo de todos los estudios incluidos, la interpretación de las imágenes obtenidas por la CTC resultó cegada de forma natural puesto que el diagnóstico de la prueba de referencia (histología) se asignó después de la realización de dichas pruebas. En los casos en que la prueba de referencia fuera la colonoscopia, se consideró adecuada la realización de la misma de forma posterior a la realización de la CTC, considerándose no adecuada en el caso contrario.
Interpretación cegada de la prueba de referencia	Puesto que la atención al paciente es prioritaria, el estudio histopatológico en ningún caso se llevó a cabo de forma cegada a los resultados iniciales de ninguna de las pruebas de imagen con el objetivo de minimizar el riesgo de realizar un diagnóstico incorrecto y empeorar el pronóstico de los pacientes. En el caso del empleo de la colonoscopia como prueba de referencia, se consideró adecuado este ítem cuando se practicaba este procedimiento de forma completa sin el conocimiento de los resultados obtenidos por la CTC. Aunque, por razones éticas, se consideró adecuada la visualización posterior de las imágenes obtenidas por la colonoscopia en busca de hallazgos discordantes entre ambas pruebas (cegamiento optimizado). No se consideró adecuado el llamado “cegamiento segmentario” en el que el endoscopista desconoce en un primer momento los resultados obtenidos previamente por la CTC hasta finalizar la exploración de un segmento colónico. Una vez revisado dicho segmento los hallazgos identificados por la CTC son desvelados y, en el caso en el que existan discordancias entre los resultados obtenidos por ambas pruebas, se revisa de nuevo dicho segmento mediante colonoscopia.
Información clínica disponible	Para evaluar si la información clínica estaba disponible durante el proceso de interpretación de la prueba índice, este ítem se consideró adecuado en el caso de que los autores mencionaran el empleo de datos clínicos o de pruebas de imagen previas. Puesto que la falta de conocimiento de datos clínicos es infrecuente en la práctica clínica habitual, se evaluó negativamente este ítem cuando no existieran referencias explícitas en el estudio sobre el conocimiento de datos clínicos relevantes.

Tabla 1: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Continuación

Ítem QUADAS	Definición
Resultados interpretables, determinados y no intermedios	La interpretación de los resultados se consideró adecuada cuando los resultados se expresaron en forma de casos VP, VN, FP y FN o, en su defecto, con medidas de sensibilidad o especificidad a partir de las cuales se pudieran extraer datos brutos sobre rentabilidad diagnóstica, al menos, derivada de la CTC.
Descripción y justificación de las pérdidas	Este ítem se valoró positivamente cuando se describían de forma explícita el número de pérdidas acontecidas durante la realización del estudio y las causas de las mismas, valorándose de forma negativa en el caso contrario.
CRITERIOS DE EVALUACIÓN ADICIONALES ESPECÍFICOS DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR (CTC)	
Posición del paciente	Siguiendo las directrices de la guía europea de procedimiento recomendada para la CTC ²² , se consideró aceptable la adquisición de las imágenes con el paciente en posición supino y prono. Se consideró no adecuada en los estudios en los que únicamente se utilizó una de ambas posiciones o no se especificó con suficiente detalle este aspecto.
Uso de espasmolíticos	Se consideró adecuado este ítem en los estudios en los que se emplearon espasmolíticos para la realización de la CTC, según la guía de procedimiento europea ²² . Se valoró de forma negativa este ítem en los estudios en los que no se empleó este tipo de medicación para la realización de la CTC.
Insuflación intestinal	Se consideró este ítem adecuado en los estudios en los que la insuflación intestinal realizada de forma previa a la realización de la CTC se hiciera con CO ₂ , ya que se considera el método de elección según la guía de procedimiento europea para la CTC ²² . En los estudios en los que dicha insuflación se llevase a cabo con aire ambiental, este ítem se valoró de forma negativa.
Empleo de contraste intravenoso	Se consideró adecuada la no utilización de contraste intravenoso para la realización de la CTC así como la ausencia de información sobre este aspecto, ya que según la guía de procedimiento europea para este tipo de tecnología, el contraste intravenoso está recomendado únicamente en pacientes sintomáticos. Por tanto, se valoró negativamente el empleo de contraste intravenoso para la realización de la CTC.

Análisis de los datos

Tanto la CTC como la colonoscopia se consideraron tecnologías independientes durante la elaboración del análisis. El resultado considerado de principal interés fue la rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia. Se utilizó Review Manager 5.0 para elaborar una tabla que resumiera la calidad metodológica de los estudios, las gráficas para la sensibilidad y especificidad para cada prueba a partir de las tablas 2x2 y para presentar los resultados metaanalizados en una curva ROC (*receiver operating characterist*). Los datos obtenidos basados en el número de lesiones y en el número de pacientes fueron considerados de forma separada en el análisis. Los datos basados en pacientes se usaron como base para el análisis principal y para el estudio de heterogeneidad. Para los datos basados en pacientes, cada paciente constituyó la unidad de análisis, mientras que, para los datos basados en lesiones, la unidad de análisis fue cada una de las lesiones con sospecha de enfermedad. La sensibilidad de la CTC para el cáncer colorrectal fue definida para cada estudio primario como la proporción de casos verdaderos positivos diagnosticados por paciente para la CTC entre el número total de cánceres detectados por pacientes usando la prueba de referencia considerada. La sensibilidad de la colonoscopia para el cáncer se definió para cada estudio primario que utilizara cegamiento posprueba o segmentario como la proporción de casos verdaderos positivos diagnosticados por paciente por la colonoscopia entre el número total de cánceres detectados por paciente usando la prueba de referencia considerada. Los valores de la sensibilidad y especificidad obtenidos por la CTC y la colonoscopia por paciente y por lesión para la detección de cáncer colorrectal se resumieron utilizando un modelo de efectos aleatorios y de forma ponderada en función del tamaño muestral de pacientes incluidos. Para los cálculos estadísticos sobre las estimaciones globales de la sensibilidad y especificidad se utilizó el programa informático Meta-Disc[®] para Windows. Para evitar errores de cálculo en las estimaciones globales debidas a que alguno de los parámetros de rentabilidad diagnóstica fuera igual a cero, se añadió 0.5 a todos ellos. La heterogeneidad entre los estudios primarios se evaluó usando la estadística I^2 , que proporciona una estimación del grado de variabilidad debido a la heterogeneidad. Los valores de I^2 iguales al 25%, 50% y el 75% fueron considerados como baja, moderada y alta heterogeneidad, respectivamente. Para analizar las posibles diferencias en relación a la calidad metodológica de la CTC según la posición del paciente durante el estudio, el empleo de contraste intravenoso, el tipo de insuflación o la administración de espasmolíticos, se introdujeron todas ellas como

^o http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm

covariables en el modelo analítico que comparaba la CTC con la colonoscopia. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos establecidos en función de las tres categorías de tamaño del pólipo (entre 5 y 7 mm, entre 8-10 mm, y más de 10 mm). El análisis para pólipos de diámetro inferior a 5 mm no fue considerado en este trabajo puesto que la mayoría de autores no proporcionaron información sobre este tipo de lesiones.

Posteriormente, con el propósito de eliminar el sesgo asociado a la existencia de diferentes métodos de selección de los pacientes, se llevó a cabo un análisis en el que se consideraron aspectos como:

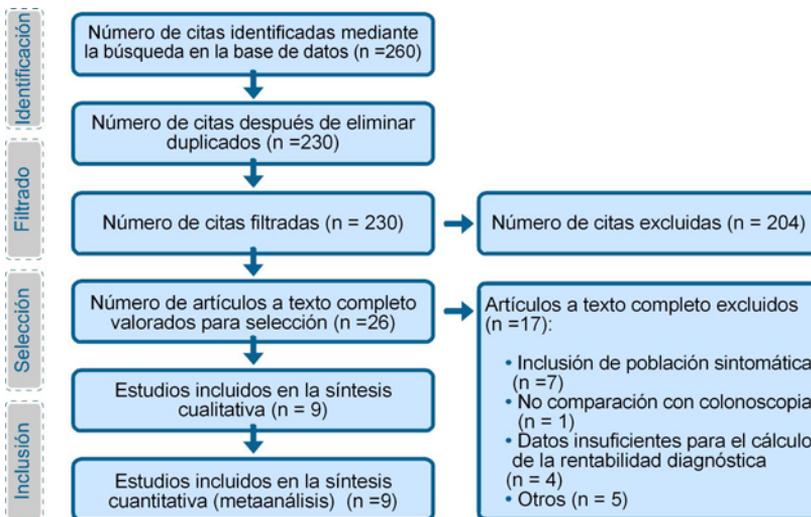
- La realización de muestreo previo con pruebas de sangre oculta en heces.
- La existencia de determinados niveles de riesgo en la población de estudio.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda descrita, y tal y como se muestra en la Figura 1, se obtuvo un total de 260 citas relacionadas con la rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para el cribado de cáncer colorrectal, de las cuales 30 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 230 referencias restantes, 204 fueron excluidas según el título, las palabras clave y el resumen por no estar relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión. Después del cribado inicial, 26 estudios fueron potencialmente relevantes por lo que fueron obtenidos a texto completo para ser revisados. Finalmente, 17 de estos estudios, entre ellos tres metaanálisis²³⁻²⁵, cumplieron criterios de exclusión como la inclusión de pacientes sintomáticos, la no utilización de la colonoscopia como comparador o la aportación de datos insuficientes para calcular los parámetros de rentabilidad diagnóstica, entre otros motivos detallados en el Anexo 3 para cada uno de los estudios excluidos. Finalmente se incluyeron 9 estudios comparativos que analizaban, de forma prospectiva, la rentabilidad diagnóstica y las complicaciones derivadas del empleo de la CTC y/o la colonoscopia para el cribado del cáncer colorrectal.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre la información a través de las diferentes fases de selección de estudios



Estudios incluidos

Los nueve estudios incluidos contenían información sobre la efectividad y seguridad de la CTC y la colonoscopia relevante para el presente estudio; tres eran de origen alemán²⁶⁻²⁸, cinco eran norteamericanos²⁹⁻³³ y uno de origen italiano³⁴. Dos de los estudios incluidos fueron multicéntricos^{31,32} (22%). Todos ellos se desarrollaron en poblaciones de estudio asintomáticas con distintos estratos de riesgo: cuatro en poblaciones de riesgo medio^{13,27,28,33}, una en población de riesgo moderado²⁶ y cuatro en poblaciones de riesgo medio, moderado y alto en distintos porcentajes^{13,29,31,34}. La evaluación simultánea de las tasas de detección de cáncer por la CTC y la colonoscopia fue posible en 6 estudios^{13,26-29,31} (66%), mientras que la ausencia de verificación posterior a la realización de la colonoscopia imposibilitó la evaluación de la rentabilidad diagnóstica de la colonoscopia en los restantes 3 estudios³²⁻³⁴. Las pruebas de referencia utilizadas fueron el diagnóstico histopatológico de muestras de las lesiones detectadas (por colonoscopia o cirugía) en 3 estudios^{13,28,29}, los resultados de la colonoscopia en 2 estudios^{26,31} y una combinación de ambas en los restantes cuatro estudios. Todos los trabajos estudiaron la rentabilidad diagnóstica de la CTC multidetector, a excepción de uno de ellos³⁴ en el que no se especificó el tipo de detector utilizado. Cuatro^{26,27,29,34} estudios proporcionaron datos sobre la sensibilidad y especificidad global de la CTC y/o la colonoscopia, si bien el resto únicamente aportó resultados sobre rentabilidad diagnóstica en función del tamaño del pólipo detectado. Aunque en la mayoría de los estudios incluidos se llevó a cabo un análisis de la rentabilidad diagnóstica de la CTC por paciente y por lesión, tan sólo un estudio²⁸ proporcionó datos suficientes para el cálculo de la sensibilidad y especificidad en ambos tipos de análisis. En la Tabla 2 se muestra el número de pacientes y lesiones incluidas en el análisis, el riesgo de la población de estudio de sufrir cáncer colorrectal según la ACS, la prueba sobre la que se evaluó la rentabilidad diagnóstica y el tipo de análisis realizado por cada uno de los estudios incluidos.

Tabla 2: Número de pacientes y lesiones incluidas en el análisis, la prueba sobre la que se evaluó la rentabilidad diagnóstica y el tipo de análisis realizado

	Nº análisis		Prueba evaluada		Tipo de análisis	
	Pacientes	Lesiones	CTC	Colonoscopia	Por paciente	Por lesión
Graser, 2009 ²⁷	307	511	√	√	√	
Johnson, 2007 ³⁰	150	186	√	√	√	
Johnson, 2008 ³²	2531	547	√		√	

Tabla 2: Número de pacientes y lesiones incluidas en el análisis, la prueba sobre la que se evaluó la rentabilidad diagnóstica y el tipo de análisis realizado. Continuación

	Nº análisis		Prueba evaluada		Tipo de análisis	
	Pacientes	Lesiones	CTC	Colonoscopia	Por paciente	Por lesión
Juchems, 2010 ²⁸	58	218	√	√	√	√
Kim, 2008 ²⁹	241	421	√	√	√	
Macari, 2004 ³³	68	98	√		√	
Pickhardt, 2003 ³¹	1233	1310	√	√	√	
Regge, 2009 ³⁴	937	347	√		√	
Vogt, 2004 ²⁶	115	150	√	√		√

Características de la población

Las características de las poblaciones de pacientes en los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3. En los estudios incluidos se consideraron un total de 5.640 pacientes. El número de pacientes incluidos por estudio osciló entre los 2.600 y los 68 pacientes con una población media de 691 pacientes. La edad media de las poblaciones de estudio fue de 59,4 años, con un intervalo entre los 57 años y los 65 años. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba síntomas en el momento de su entrada en el estudio, de manera que esta población representa el perfil típico de las poblaciones susceptibles de ser sometidas a un programa de cribado. El 71,5% de los pacientes incluidos tenían riesgo medio de desarrollo de cáncer colorrectal, y el 21,5% y el 7,1 % de riesgo moderado y alto, respectivamente. Todos los estudios incluyeron poblaciones mixtas de hombres y mujeres a excepción de un estudio³³ que únicamente incluyó a varones. La selección de los pacientes se hizo de forma consecutiva en 6 de los 9 estudios incluidos. En el resto, no se refirió el método de selección empleado^{13,28} o se contactó con los pacientes a través de familiares diagnosticados de cáncer colorrectal a edades tempranas³⁴. Los criterios de inclusión fueron heterogéneos en cuanto a la comorbilidad, la edad y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, aunque todos coincidieron en la necesidad de la ausencia de síntomas para que el participante entrara en el estudio. Los motivos de exclusión más frecuentes fueron la presencia de enfermedades que contraindicaran la realización de preparación intestinal, los antecedentes de pólipos adenomatosos, PAF, cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o EII.

Tabla 3: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos, riesgo de cáncer colorrectal*, edad, método de selección y criterios de inclusión				
	Edad media (años)	Estratificación del riesgo*	Método de selección	Criterios de inclusión
Graser, 2009 ²⁷	60,5	Medio	Consecutivo	Asintomáticos. Edad > 50 años.
Johnson, 2007 ³⁰	65,0	Medio	Consecutivo	Asintomáticos. Edad ≥ 40 años.
Johnson, 2008 ³²	58,3	Medio (89%), moderado (10%) y alto (1%)	No descrito	Asintomáticos. Edad ≥ 50 años. Con programación de colonoscopia.
Juchems, 2010 ²⁸	62,6	Medio	No descrito	Asintomáticos. Edad 55 a 75 años. No antecedentes de adenomas colónicos y/o cáncer colorrectal o familiares de primer grado con cáncer colorrectal antes de los 60 años.
Kim, 2008 ²⁹	57,6	Moderado (95%) y alto (5%)	Consecutivo	Edad ≥ 50 años y riesgo moderado o más de 40 años con antecedentes familiares.
Macari, 2004 ³³	55,0	Medio	Consecutivo	Edad ≥ 50 años, Asintomáticos Resultados negativos al test de sangre oculta en heces. No antecedentes familiares de cáncer de colon. No antecedentes de pólipos colorrectales o sigmoidoscopia.

* Estratificación del riesgo según las recomendaciones de la ACS.

Tabla 3: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos, riesgo de cáncer colorrectal*, edad, método de selección y criterios de inclusión. Continuación				
	Edad media (años)	Estratificación del riesgo*	Método de selección	Criterios de inclusión
Pickhardt, 2003 ³¹	57,8	Medio (97,4%) y moderado (2,6%)	Consecutivo	Edad 50-79 años con riesgo medio o Edad 40 a 79 años con historia familiar de cáncer colorrectal.
Regge, 2009 ³⁴	60,0	Moderado (63%) y alto (37%)	Contacto a través de familiares	Grupo 1: antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorrectal avanzado antes de los 60 años y con edad entre los 40 y 65 años. Grupo 2: pacientes en seguimiento por extirpación endoscópica de adenomas colorrectales con edad entre los 18 y los 70 años. Grupo 3: pacientes con <i>test</i> de sangre oculta en heces positivo con edades entre 59-69 años que participan en un programa de cribado de cáncer colorrectal.
Vogt, 2004 ²⁶	58,0	Moderado	Consecutivo	Riesgo medio derivados a colonoscopia por síntomas no específicamente abdominales.

* Estratificación del riesgo según las recomendaciones de la ACS.

Calidad Metodológica

Los nueve estudios incluidos fueron sometidos a lectura crítica y posterior evaluación mediante la aplicación de la herramienta QUADAS. Los resultados de dicha evaluación y las deficiencias halladas según estos criterios para cada uno de los estudios se recogen en el Anexo 4. Aproximadamente, las dos terceras partes ($n = 6$) de los estudios incluidos²⁷⁻³² fueron considerados estudios que incluían un espectro representativo de la población real. No obstante, y aunque todos ellos incluyeron pacientes asintomáticos con edad superior a 50 años (requisitos necesarios para el cribado de cáncer colorrectal), las poblaciones de estudio de tres de los estudios incluidos no se consideraron representativas a causa de la inclusión única de sujetos con riesgo moderado o alto^{26,34} o de pacientes de un mismo sexo³³(varones) o de la selección no consecutiva de la población de estudio³⁴. Los criterios de inclusión y exclusión fueron definidos con claridad en ocho de los nueve estudios incluidos. Tan sólo un estudio²⁶ no describió con suficiente detalle este aspecto por no especificar de forma concreta si los pacientes presentaban síntomas, el motivo de derivación de los mismos o la estratificación de riesgo que presentaban en el momento de su inclusión en el estudio. Más de la mitad de los estudios incluidos ($n=5$) utilizaron una prueba de referencia considerada adecuada (estudio histopatológico de muestras quirúrgicas), mientras que el resto^{26,31,33,34} empleó los resultados de la colonoscopia como referencia para evaluar la rentabilidad diagnóstica de la CTC. La colonoscopia no es una prueba de referencia adecuada para detectar lesiones neoplásicas. Sus características técnicas la convierten en una prueba susceptible de influenciarse por los resultados detectados mediante pruebas previas, sesgando sus resultados. Sin embargo, todos los estudios utilizaron una única prueba de referencia para establecer el diagnóstico por lo que el riesgo de sesgo de verificación diferencial para cada uno de los estudios estuvo ausente. En todos los estudios la realización de la CTC tuvo lugar antes de la realización de la colonoscopia y del estudio histopatológico. El periodo de tiempo transcurrido entre la CTC y la colonoscopia fue inferior a 30 días en todos los estudios incluidos y todos ellos aplicaron la prueba de referencia a toda la población de estudio de forma independiente a los resultados obtenidos por la CTC, de forma que el riesgo de sesgo de verificación parcial fue bajo. La prueba de referencia utilizada se consideró independiente de la CTC en todos los estudios, tanto cuando se consideraba como prueba de referencia la histología como para la colonoscopia. La ejecución de la prueba índice fue descrita con suficiente detalle como para permitir su reproductibilidad en todos los estudios incluidos, si bien la ausencia de datos relacionados con el uso de

medicación concomitante o con el tipo de endoscopio utilizado, limitaron la descripción de ejecución de la prueba de referencia en tres estudios en los que se utilizó la colonoscopia como prueba de referencia^{13,30,33}. El cegamiento durante la interpretación de los resultados obtenidos por la CTC sucedió de forma natural, puesto que al tratarse de estudios prospectivos, el diagnóstico de la prueba de referencia (tanto por colonoscopia como por histología) se asignaba después de la realización de la CTC. El cegamiento durante la interpretación de la prueba de referencia estuvo presente en los tres estudios en los que se utilizó la histología como prueba de referencia²⁸⁻³⁰, y en tres estudios entre los que utilizaron la colonoscopia como prueba de referencia^{27,31,34}. En los restantes tres estudios^{13,26,33} la interpretación de la colonoscopia no se realizó bajo la ausencia completa de conocimiento sobre los resultados de la CTC. En estos estudios, esta ausencia de cegamiento real fue sustituido por el llamado “cegamiento segmentario”, en el que los resultados obtenidos por la CTC se desvelan después del examen con colonoscopia de cada uno de los segmentos intestinales considerados, dando lugar a la necesidad de repetir, en el caso de incorondancias, la colonoscopia. Así, el uso inadecuado de la colonoscopia como prueba de referencia ha podido dar lugar a una sobreestimación potencial de la sensibilidad de la colonoscopia, que es aún mayor en los casos en los que no existió cegamiento para el endoscopista que realizó la colonoscopia. Ninguno de los estudios incluidos refería de forma explícita la interpretación de los resultados de la CTC con el conocimiento de información clínica relevante (historia clínica previa del paciente y resultados de pruebas de imagen previas). Esto pudo conllevar en estos estudios a una infraestimación de la evaluación de la rentabilidad diagnóstica añadida de la CTC y/o la colonoscopia en la práctica clínica habitual. Los resultados obtenidos en los estudios fueron interpretables, determinados y directos en todos los trabajos a excepción de tres^{30,33,26} en los que el establecimiento de subgrupos en función de los tamaños de las lesiones detectadas, dificultó el proceso de la extracción de datos para la elaboración de las tablas 2x2. La descripción y justificación de las pérdidas se consideró con bajo riesgo de sesgo en cuatro^{13,26,27,31}, mientras que el resto de estudios incluidos no informó sobre las mismas o no justificó su existencia.

Características y calidad metodológica del desarrollo de la CTC

Los resultados de calidad de los cuatro factores relacionados con la tecnología empleada y considerados claves para evaluar la calidad de la técnica se muestran en el Anexo 4. Las características y los determinantes de calidad empleados en la aplicación de la CTC y la colonoscopia empleados en los estudios incluidos se muestran en el Anexo 5. La puesta en práctica de la CTC en función de la posición del paciente en el momento de la adquisición de las imágenes se consideró adecuada en todos los estudios incluidos, a excepción de dos^{26,29} en los que únicamente se realizó la adquisición de las imágenes con el paciente en prono y supino, respectivamente. Tan sólo dos estudios^{28,34} utilizaron espasmolíticos (butilescopolamina) para la realización de la CTC tal y como recomienda la guía de procedimiento europea²² sobre la puesta en práctica de esta técnica. Aunque en todos los estudios se practicó insuflación intestinal, sólo cuatro^{13,27,29,34} la llevaron a cabo con CO₂, mientras que el resto empleó aire ambiental a pesar de que este medio se recomienda como segunda opción frente al empleo del CO₂²².

Resultados sobre rentabilidad diagnóstica

Un total de 5.640 pacientes fueron sometidos a CTC y colonoscopia con el objetivo de determinar la efectividad de estas técnicas para el cribado del cáncer colorrectal. A continuación se presentan los resultados obtenidos expresados por paciente y por lesión.

Resultados acumulados por paciente

Cuatro^{27-29,34} estudios analizaron los resultados en cuanto a rendimiento diagnóstico obtenidos por la CTC, de los cuales tres²⁷⁻²⁹ proporcionaron además datos relativos al rendimiento diagnóstico de la colonoscopia en función del número de pacientes estudiados. La Figura 2 muestra los datos de los estudios individuales de forma pareada y la Figura 3 muestra las curvas ROC para los estudios que comparan los resultados de la CTC con la colonoscopia. La heterogeneidad entre estudios (I^2) fue del 40,2%. En estos estudios, la sensibilidad de la CTC varió entre un 55,3% y un 88,9%. La sensibilidad acumulada por la CTC por paciente fue del 66,8%, (95% intervalo de confianza (IC) 62,7%-70,8%). La sensibilidad de la

colonoscopia varió entre un 88,0% y un 93,7% con una sensibilidad acumulada del 92,5% (95% IC 89,0% y 95,2%).

Figura 2: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia en los estudios incluidos

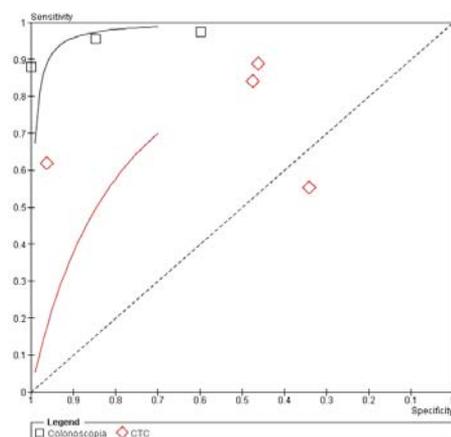
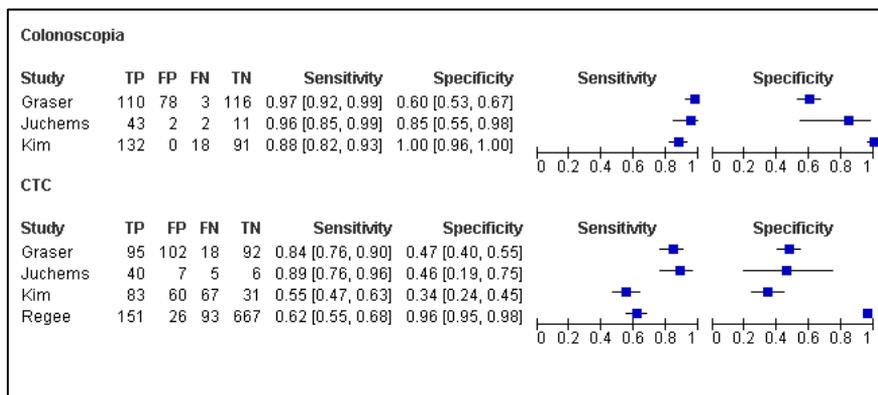


Figura 3: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro)

Resultados acumulados por lesión

El análisis por lesión se elaboró a partir de los datos obtenidos por los dos únicos estudios que analizaron la rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia^{26,28}. La sensibilidad acumulada por lesión mostrada por la CTC fue del 60,9% (95% IC 53,4%-68,0%) y de 88,7% para la colonoscopia (95% IC 83,3%-92,8%).

La especificidad acumulada por lesión para la CTC fue del 25,2% (95% IC 17,5%-34,4%) y del 90,3% (95% IC 82,9%-95,2%) para la

colonoscopia. La Figura 4 muestra los datos de los estudios individuales y la Figura 5 muestra las curvas ROC que muestran los resultados de rentabilidad diagnóstica obtenidos por la CTC y la colonoscopia en un análisis por lesión.

Figura 4: Sensibilidad y especificidad por lesión mostrados por la CTC y la colonoscopia en los estudios incluidos

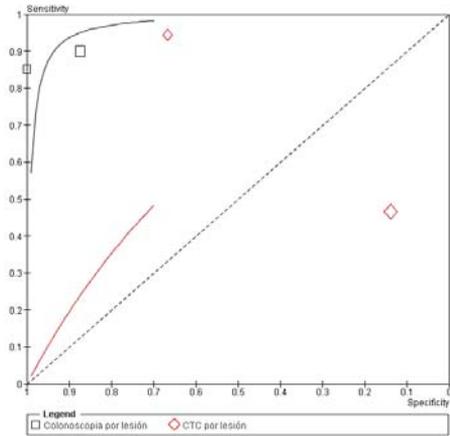
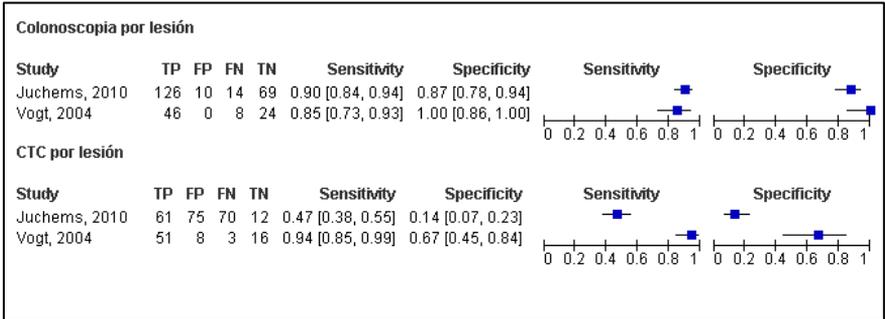


Figura 5: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por lesión de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro)

Análisis en función del tamaño del pólipo

Se realizaron análisis posteriores del rendimiento diagnóstico de la CTC para investigar los potenciales factores que podían tener alguna influencia en el rendimiento diagnóstico de la prueba. El principal factor detectado fue el diámetro del pólipo detectado. A continuación se muestran los resultados obtenidos por este análisis de subgrupos.

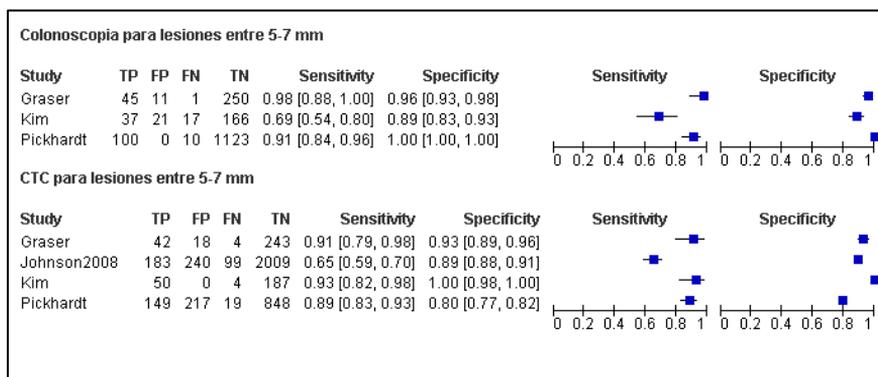
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos entre 5 y 7 cm de diámetro

Resultados acumulados por paciente

Los resultados sobre sensibilidad y especificidad acumulada por paciente para la detección de lesiones entre 5 y 7 cm de diámetro para la CTC y la colonoscopia se presentaron en 4 estudios y 3 estudios, respectivamente. La sensibilidad acumulada obtenida para la CTC considerando los datos proporcionados por los estudios que analizaron el número de pólipos detectados con un diámetro comprendido entre los 5 y 7 cm (n= 4), fue de 77,1% (95% IC 73,3%-80,5%). De ellos, sólo tres estudios proporcionaron además datos sobre la sensibilidad y especificidad para la colonoscopia. Así, la sensibilidad acumulada para la colonoscopia fue del 86,7% (95% IC 81,3%-91,0%), variando en un rango entre el 65% y el 93%.

La especificidad acumulada para la CTC para la detección de lesiones intestinales con diámetro comprendido entre los 5 y 7 cm fue de 87,4% (95% IC 86,3%-88,4%) con un intervalo entre el 80% y el 100% frente a una especificidad de la colonoscopia fue del 98,0% (95% IC 97,1%-98,6%). Los datos de los estudios utilizados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad acumuladas y las figuras con la curva ROC de rendimiento de las pruebas se muestran en la Figuras 6 y 7, respectivamente.

Figura 6: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones entre 5 y 7 cm de diámetro



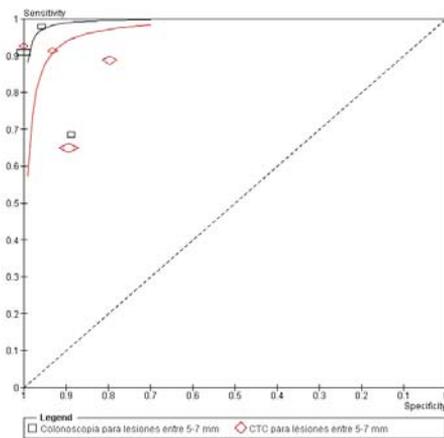


Figura 7: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro comprendido entre 5-7 cm.

Resultados acumulados por lesión

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre el número de lesiones con un diámetro comprendido entre 5 y 7 cm detectadas por la CTC, por lo que no se pudo desarrollar el análisis por lesión correspondiente a este subgrupo.

Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos entre 8 y 10 cm de diámetro

Resultados acumulados por paciente

La sensibilidad y especificidad acumulada para la CTC para la detección de pólipos entre 8 y 10 cm de diámetro (n=5) fue del 86,7%, (95% IC 81,7%-90,7%) y la especificidad del 90,0% (95% IC 89,1%-91,0%).

Cuatro de estos estudios proporcionaron además datos sobre el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia para la detección de este tipo de lesiones, mostrando una sensibilidad y especificidad acumuladas para esta prueba del 88,5% (95% IC 81,5%-93,6%) y del 99,2% (95% IC 98,6%-99,5%), respectivamente. Los datos de los estudios utilizados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad acumuladas y las figuras con la curva ROC de rendimiento de las pruebas se muestran en la Figuras 8 y 9, respectivamente.

Figura 8: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones entre 8 y 10 cm de diámetro

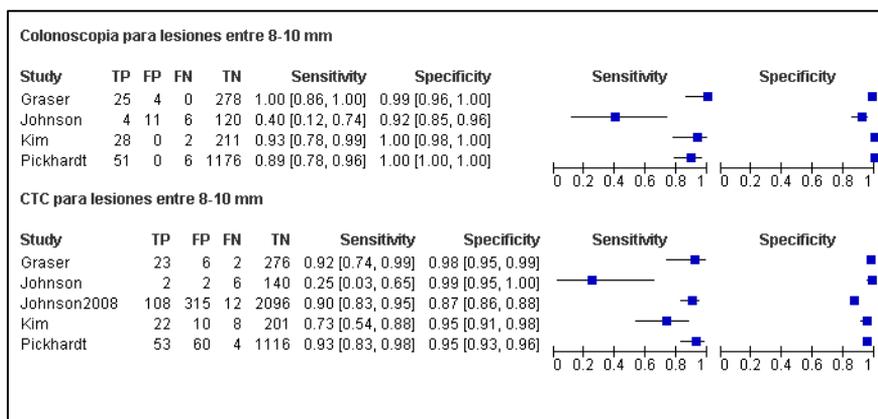
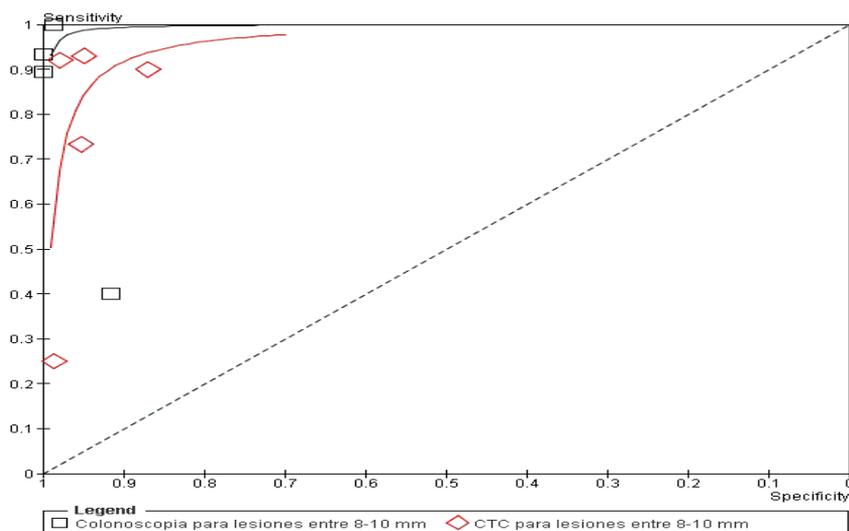


Figura 9: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro comprendido entre 8-10 cm.



Resultados acumulados por lesión

Tan sólo un estudio²⁶ proporcionó datos en relación a la sensibilidad de la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones con diámetro comprendido entre los 8 y los 10 cm de diámetro. La sensibilidad y

especificidad obtenida para la CTC fue del 99,0% (95% IC 98,0%-100%) y del 85,0% (95% IC 69,0%-94,0%), respectivamente y del 85% (95% IC 69,0%-94,0%) y 100% (95% IC 91,0%-100%) para la colonoscopia de forma respectiva.

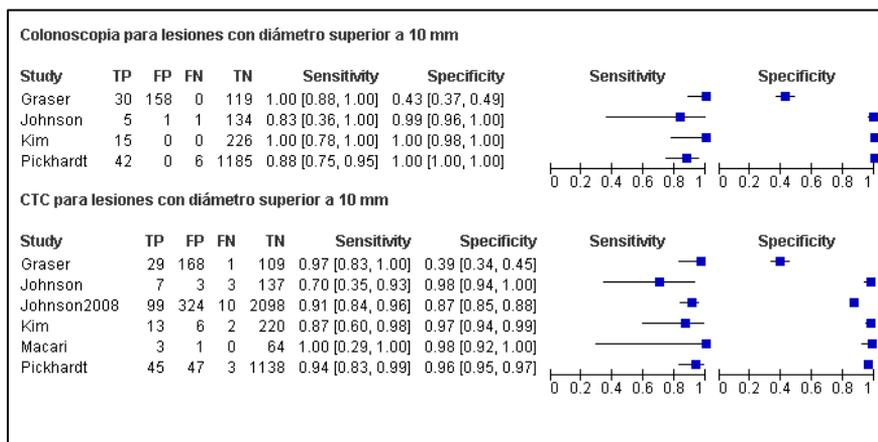
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para pólipos con más de 10 cm de diámetro

Resultados acumulados por paciente

La sensibilidad y especificidad acumulada para la CTC en los estudios incluidos (n=6) fue de 91,2 (95% IC 86,5%-94,6%) y de 87,3% (95% IC 86,2%-88,3%), respectivamente.

Los valores mostrados de estos parámetros para la colonoscopia en la detección de lesiones superiores a los 10 cm de diámetro fueron una sensibilidad acumulada de 92,9% (95% IC 86,0%-97,1%) y una especificidad acumulada de 91,3% (95% IC 89,9%-92,5%). Los datos de los estudios utilizados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad acumuladas y las figuras con la curva ROC de rendimiento de las pruebas se muestran en la Figuras 10 y 11, respectivamente.

Figura 10: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones con más de 10 cm de diámetro



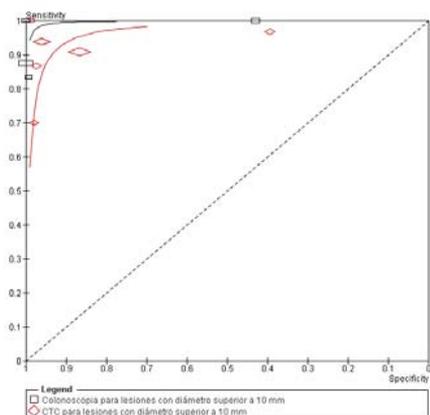


Figura 11: Curva ROC correspondiente al rendimiento diagnóstico por paciente de la CTC (en rojo) y la colonoscopia (en negro) para lesiones con diámetro superior a los 10 cm.

Resultados acumulados por lesión

Tan sólo un estudio²⁶ proporcionó datos en relación a la sensibilidad de la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones con diámetro superior a los 10 cm de diámetro. La sensibilidad y especificidad obtenida para la CTC fue del 100% (95% IC 72,0%-100%) y del 97,0% (95% IC 90,0%-100%), respectivamente y del 82,0% (95% IC 48,0%-98,0%) y 100% (95% IC 95,0%-100%) para la colonoscopia de forma respectiva.

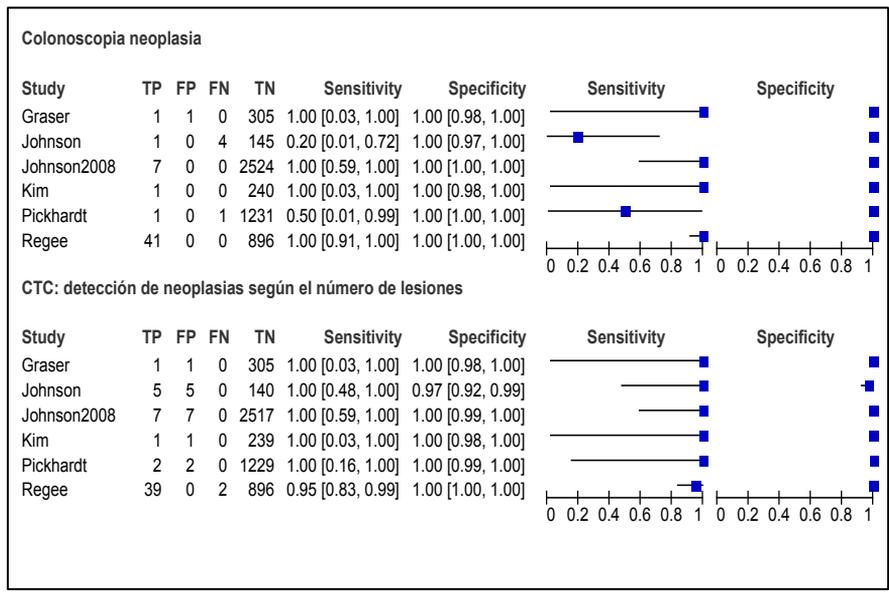
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones neoplásicas colorrectales

Resultados acumulados por paciente

Siete de los nueve estudios incluidos (77,7%) encontraron lesiones neoplásicas en la población de estudio. La sensibilidad acumulada para la detección de lesiones neoplásicas fue del 96,8% (95% CI: 89,0%, 99,6%). Las características de las dos únicas lesiones neoplásicas que no pudieron ser detectadas por la CTC se muestran en la Tabla 4. Seis estudios proporcionaron datos suficientes para la sensibilidad y especificidad de la colonoscopia para la detección específica de lesiones neoplásicas, resultando del 91,2% (95% CI 80,7%, 97,1%) y del 100% (95% CI: 99,9%, 100%), respectivamente. Los datos de los estudios utilizados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad acumuladas se muestran en la Figura 12.

Tabla 4: Características de las lesiones neoplásicas no detectadas por la CTC			
Autor	Localización	Morfología	Tamaño
Regge ³⁴	Colon sigmoide	Masa en protrusión	30 mm
Regge ³⁴	Colon cecal	Sésil	20 mm

Figura 12: Sensibilidad y especificidad por paciente mostrados por la CTC y la colonoscopia para la detección de lesiones neoplásicas



En las tablas 5 y 6 se recogen los resultados obtenidos de forma general y en función del diámetro de la lesión para la CTC y la colonoscopia, según el análisis por paciente y según el análisis por lesión, respectivamente. En las Figuras 13 y 14 se muestra la relación existente entre el tamaño del diámetro del pólipo y la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas, de forma respectiva.

Tabla 5: Sensibilidad y especificidad de la CTC y la Colonoscopia resultantes del análisis por paciente

	CTC	Colonoscopia
Global		
Sensibilidad	66,8% (62,7%-70,8%)	92,5% (89,0%-95,2%)
Especificidad	80,3% (77,7%-82,8%)	73,2% (67,7%-78,1%)
Detección de lesiones entre 5 y 7 mm de diámetro		
Sensibilidad	77,1% (73,3%-80,5%)	86,7% (81,3%-91,0%)
Especificidad	87,4% (86,3%-88,4%)	98,0 (97,1%-98,6%)
Detección de lesiones entre 8 y 10 mm de diámetro		
Sensibilidad	86,7% (81,7%-90,7%)	88,5% (81,5%-93,6%)
Especificidad	90,0% (89,1%-91,0%)	99,2% (98,6%-99,5%)
Detección de lesiones con diámetro superior a 10 mm		
Sensibilidad	91,2% (86,5%-94,6%)	92,9% (86,0%-97,1%)
Especificidad	87,3% (86,2%-88,3%)	91,3% (89,9%-92,5%)

Tabla 6: Sensibilidad y especificidad de la CTC y la Colonoscopia resultantes del análisis por lesión

	CTC	Colonoscopia
Global		
Sensibilidad	60,9% (53,4%-68,0%)	88,7% (83,3-92,8%)
Especificidad	25,2% (17,5%-34,4%)	90,3% (82,9%-95,2%)
Detección de lesiones entre 8 y 10 mm de diámetro		
Sensibilidad	99,0% (98,0%-100%)	85,0% (69,0%-94,0%)
Especificidad	85,0% (69,0%-94,0%)	100% (91,0%-100%)
Detección de lesiones con diámetro superior a 10 mm		
Sensibilidad	91,2% (86,5%-94,6%)	92,9% (86,0%-97,1%)
Especificidad	87,3% (86,2%-88,3%)	91,3% (89,9%-92,5%)
Detección de lesiones neoplásicas		
Sensibilidad	95,7% (85,5%-99,5%)	100% (40%-100%)
Especificidad	65,5% (56,0%-74,2%)	100% (95,0%-100%)

Figura 13: Relación entre la sensibilidad mostrada por la CTC y la colonoscopia en función del diámetro del pólipa a detectar

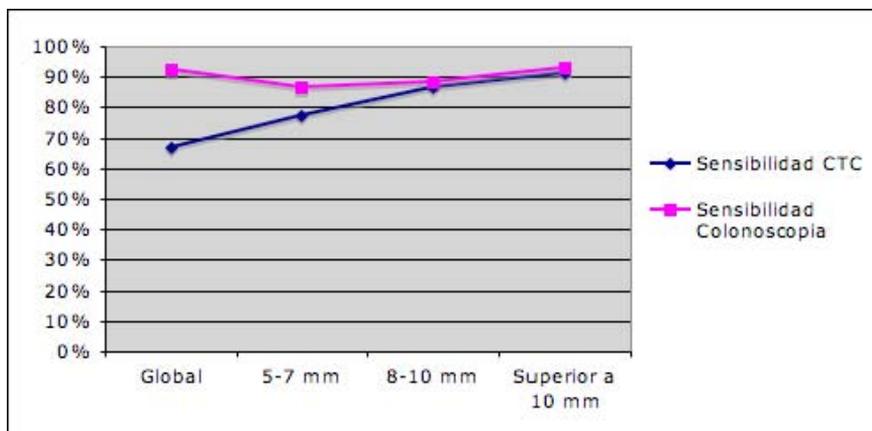
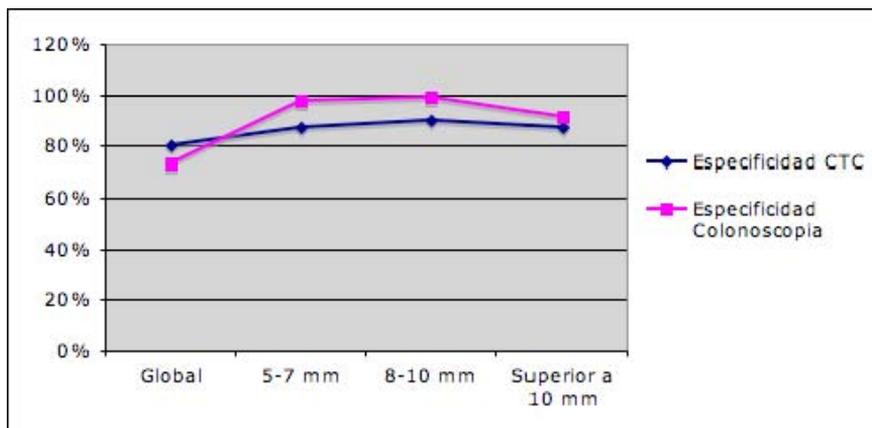


Figura 14: Relación entre la especificidad mostrada por la CTC y la colonoscopia en función del diámetro del pólipa a detectar



Análisis de sensibilidad

La realización de análisis posteriores del rendimiento diagnóstico de la CTC y la colonoscopia para investigar los factores que podían tener influencia en el rendimiento diagnóstico de ambas pruebas reveló los resultados que se recogen a continuación y que se muestran en la Figura 15:

Muestreo de sangre oculta en heces

La sensibilidad global acumulada para la CTC y la colonoscopia en los estudios en los que se utilizó el muestreo de sangre oculta en heces fue de 68,9% (95% IC: 63,8%-73,7%) (n=2) y del 97,0% (95% IC:92,0%-99,0%) (n=1) frente a una sensibilidad de ambas del 63,1% (95% IC: 55,9%-69,9%) (n=2) y el 89,7% (95% IC: 92,0%-99,0%)(n=2), respectivamente. La especificidad para la CTC y la colonoscopia, considerando los estudios en los que se empleó este muestreo, fue de 85,6% (95% IC: 83,1%-87,8%) y de 60,0% (95% IC: 53,0%-67,0%), respectivamente.

Para la detección de lesiones de diámetro superior a los 10 mm de diámetro, la sensibilidad global de la CTC y la colonoscopia mostrada por los estudios en los que se realizó muestreo de sangre oculta en heces, fue de 92,3% (95% IC:86,6%-96,1%) y de 100% (95% IC: 80,0%-100%), respectivamente, frente a un 89,9% (95% IC:79,5%-95,1%) y un 89,9% (95% IC: 80,2%-95,8%) de sensibilidades mostradas por la CTC y la colonoscopia respectivamente en los estudios en los que no se llevó a cabo este procedimiento.

Riesgo medio de la población

La sensibilidad global acumulada considerando los estudios que analizaron poblaciones de estudio en las que todos los sujetos fueron considerados de riesgo medio fue de 85,4% (95% IC: 79,0%-90,5%) para la CTC (n=2) y de 96,8% (92,8%-99,0%) para la colonoscopia (n=2). La sensibilidad acumulada para los estudios en los que las poblaciones de estudio de riesgo mixto o de riesgo moderado o alto fue de 59,4% (95% IC: 54,4%-64,3%) (n=2) para la CTC y 87,0 (95% IC: 60,0-98,0) (n=2) para la colonoscopia.

Para las lesiones con diámetro superior a 10 mm, la sensibilidad acumulada para la población de riesgo medio fue de 90,7% (95% IC: 77,9%-97,4%) (n=3) para la CTC y de 97,2% (95% IC: 85,5%-99,7%) (n=2) frente a 91,3% (95% IC: 96,0%-95,0%) (n=3) y 90,5% (80,4%-96,4%) (n=2), respectivamente, considerando únicamente los estudios con poblaciones de riesgo mixto o de riesgo moderado o alto.

Uso de contraste intravenoso

Tan sólo un estudio empleó contraste intravenoso²⁹. La sensibilidad acumulada de forma global de la CTC excluyendo dicho estudio del análisis fue de 71,1% (95% IC: 66,4%-75,5%) y una especificidad acumulada global de 85,0% (95% IC: 82,5%-87,3%) (n=3).

Posición del paciente

Dos estudios realizaron la captación de imágenes para la CTC en una única posición del paciente (supino²⁶ o prono²⁹). Excluyendo ambos estudios del análisis, la sensibilidad global acumulada fue de 71,1% (95% IC: 66,4%-75,5%) para la CTC y una especificidad acumulada global de 85,0% (95% IC: 82,5%-87,3%) (n=3).

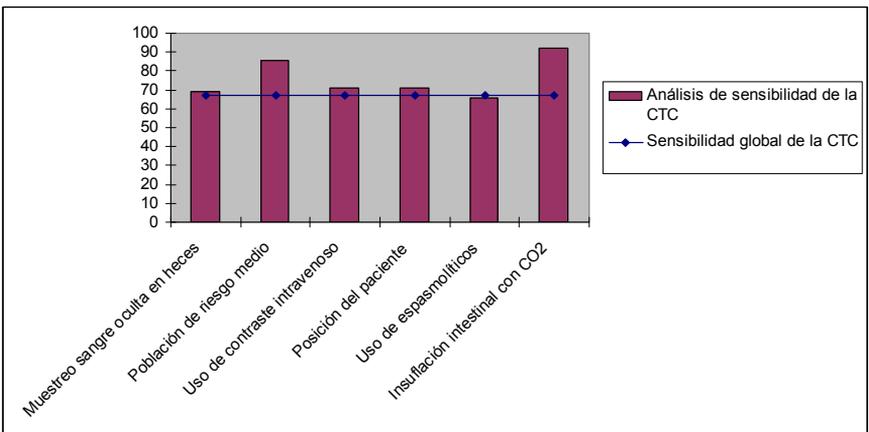
Uso de espasmolíticos

La sensibilidad y especificidad global acumulada para la CTC considerando únicamente los estudios en los que se emplearon espasmolíticos^{28,34} fue de 66,1% (95% IC: 60,3%-71,5%) y de 95,3% (95% IC: 93,5%-96,8%) (n=2), respectivamente.

Insuflación intestinal con CO₂

La sensibilidad y especificidad global acumulada para la CTC considerando los estudios en los que la preparación intestinal incluía la insuflación colónica con CO₂^{27,29}, fue de 92,0% (95% IC: 88,1%-95,0%) y 72,6% (95% IC: 67,1%-77,7%) (n=2).

Figura 15: Influencia sobre la sensibilidad de la CTC de los factores considerados en el análisis de la sensibilidad



Complicaciones

El porcentaje de efectos adversos notificados sobre el total de pacientes incluidos en el presente trabajo fue de 0,12%, si bien uno de los estudios³³ no proporcionó información sobre la aparición de efectos secundarios y dos estudios^{27,28} negaron la aparición de efectos adversos derivados de ambas intervenciones. Los efectos adversos detectados en los estudios incluidos fueron la aparición de náuseas y vómitos severos durante al menos las 24 horas posteriores a la realización de la CTC (1 paciente)³², hematoquecia pospolipectomía que requirió dos días de hospitalización o hemorragia pospolipectomía³⁴ (3 pacientes) y la hospitalización por bacteriemia por *E coli* en las 24 horas posteriores a la realización de ambas pruebas (1 paciente)³². También se notificaron reacciones alérgicas en dos pacientes derivadas del empleo de contraste intravenoso para la realización de la CTC²⁹. No se notificó la aparición de perforaciones colónicas durante la realización de la colonoscopia.

La presencia de artefactos endoluminales a la hora de interpretar los resultados de la CTC fue notificada en 28 pacientes^{26,30} (0,49% de la población total incluida en el estudio), de los cuales 5 pacientes quedaron sin un diagnóstico por imagen a consecuencia de la existencia de estos artefactos. Las circunstancias que imposibilitaron la realización de la colonoscopia de forma completa tuvieron lugar en 4 pacientes (0,07% de la población total incluida en el estudio) y estuvieron relacionadas con la existencia de cáncer obstructivo (1 paciente), de vólvulos intestinales redundantes (2 pacientes) o de adherencias intestinales posquirúrgicas (1 paciente)³².

Tan sólo dos estudios informaron sobre la aparición de hallazgos extracolónicos casuales detectados por CTC con importancia clínica. En un total de 1.727 pacientes^{31,32}, el 30,6% de la población total incluida, se identificó patología extracolónica, de los cuales el 15,5% precisó evaluación de urgencia³². Las patologías que conformaron los hallazgos extracolónicos de mayor importancia clínica fueron el cáncer extracolónico no sospechado (linfoma, carcinoma broncogénico, cáncer de ovario y cáncer renal), el cual fue comprobado únicamente en 5 pacientes, y la presencia de aneurismas abdominales de aorta³¹. Los hallazgos extracolónicos de la CTC con menor importancia clínica detectados con más frecuencia fueron la nefrolitiasis (1,73% del total de pacientes incluidos en este trabajo) y los cálculos biliares (1,22% del total de pacientes incluidos en este trabajo)³¹. En el resto de estudios incluidos no se proporcionó información sobre la aparición de hallazgos extracolónicos.

En cuanto a la radiación emitida por la CTC en los pacientes incluidos en el presente trabajo, tan sólo dos estudios^{29,31}, lo que supone el

26,1% de la población de estudio, fue sometida a una radiación superior a los 100 mA por segundo. En ningún estudio se analizaron los efectos secundarios a largo plazo derivados de la radiación total emitida por la CTC.

Discusión

A la vista de los resultados, la sensibilidad y especificidad acumuladas para la detección de lesiones colónicas en pacientes asintomáticos y según un análisis considerando el número total de pacientes diagnosticados, fue de 66,8% y 80,3% para la CTC y de 92,5% y 73,2% para la colonoscopia, ambas de forma respectiva. El análisis por subgrupos en función del tamaño del pólipo reveló que, en el caso de la CTC, la sensibilidad aumentó conforme lo hizo el diámetro del pólipo a detectar alcanzando los valores más elevados (91,2%) para la detección de pólipos con diámetro superior a los 10 mm de diámetro. La especificidad también aumentó conforme lo hacía el diámetro del pólipo, aunque en menor medida que la sensibilidad, alcanzando su máximo valor (90,0%) en lesiones con diámetro entre los 8 y los 10 mm de diámetro. En cuanto a la sensibilidad de la colonoscopia, esta relación descrita entre el aumento de este parámetro y el diámetro del pólipo a detectar, no es tan marcada y se mantiene constante dentro de un rango comprendido entre 86,7% (para lesiones entre 5 y 7 mm de diámetro) y 92,9% (para lesiones con diámetro superior a los 10 mm). Para la especificidad de la colonoscopia, en cambio, el valor máximo se obtiene en el caso de lesiones entre 8 y 10 mm de diámetro (99,2%), mientras que para lesiones mayores esta especificidad disminuye a valores de 91,3%. Con esto, y a falta de estudios sobre el efecto directo del uso de la CTC sobre la mortalidad general por cáncer colorrectal, se puede deducir que esta prueba, de forma global, posee una especificidad más elevada que la colonoscopia para la detección de lesiones colónicas con un valor acumulado de 73,2%, especialmente para detectar aquellos pólipos con un diámetro comprendido entre los 8 y 10 mm de diámetro. No obstante, la colonoscopia ha mostrado una mayor sensibilidad para la detección de lesiones colónicas, tanto en el análisis de forma global como en el estratificado en función del diámetro de la lesión a detectar. Por otra parte, considerando el análisis realizado por el número de lesiones detectadas, la sensibilidad de la CTC resulta superior a la de la colonoscopia (99,0% vs 85,0%) únicamente para lesiones con diámetro comprendido entre los 8 y 10 mm de diámetro, si bien tanto su sensibilidad como especificidad resulta inferior para todos y cada uno de los análisis restantes efectuados.

El propósito de este estudio no fue restringir los criterios de inclusión a un tipo concreto de técnica CTC, con el propósito de que nuestras estimaciones tuvieran aplicación a la práctica clínica diaria. Esta decisión dio lugar a una amplia variedad de combinaciones de diferentes técnicas (única o multidetector), empleo variable de pruebas de sangre oculta en

heces o material de contraste o a distintas posiciones del paciente durante la adquisición de imágenes (prono o supino). Con el objetivo de analizar la influencia de cada uno de estos factores sobre los resultados obtenidos se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. Este análisis reveló que algunos factores podían estar implicados en las amplias diferencias detectadas entre las sensibilidades proporcionadas por cada estudio incluido. En primer lugar, factores relacionados con la población de estudio como la realización de muestreo de sangre en heces o la inclusión única de participantes que estuvieran considerados de riesgo medio parecieron tener influencia en los resultados obtenidos. En el primer caso, la sensibilidad y especificidad acumulada tanto para la colonoscopia como para la CTC tanto de forma global como para detectar lesiones con diámetro superior a 10 mm aumentaron. En el segundo caso, en contra de lo que cabría esperar, la sensibilidad global para la CTC aumentó al considerar únicamente los estudios con poblaciones de riesgo medio, si bien disminuyó en el subgrupo de lesiones con diámetro superior a 10 mm de diámetro. En segundo lugar, ciertos factores relacionados con la ejecución de la CTC demostraron influir en los resultados obtenidos, de forma que la no utilización de contraste intravenoso, la posición en prono y supino del paciente durante la adquisición de las imágenes o la insuflación intestinal con dióxido de carbono hicieron aumentar la sensibilidad (y la especificidad en los dos primeros casos) de la CTC a la hora de detectar lesiones colorrectales de cualquier tamaño. Otros factores relacionados con la técnica como el empleo de espasmolíticos no supusieron cambios importantes ni en la sensibilidad ni en la especificidad de la CTC. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución porque el número de estudios en el que se basan es muy limitado.

A pesar de la considerable variabilidad demostrada en relación a la ejecución técnica de la CTC y de la colonoscopia, la heterogenicidad en cuanto a la sensibilidad global de esta técnica fue baja en ambos casos (inferior al 50% y el 25%, respectivamente), lo que implica que ambos procedimientos tienen la suficiente robustez para la detección de lesiones colorrectales, independientemente de la técnica utilizada.

Los resultados obtenidos por nuestro estudio son similares a los mostrados por estudios previos. Un metaanálisis²³ elaborado en 2009 a partir de 47 estudios prospectivos que cumplieran determinados criterios de diseño metodológico y de procedimiento, independientemente de la existencia de síntomas en las poblaciones de estudio, mostró una sensibilidad global por paciente de la CTC del 69% (66%-72%) y una especificidad global de 83% (81%-84%). Otro metaanálisis²⁵ llevado a cabo en 2011 a partir de 6 estudios prospectivos y con poblaciones de

estudio en las que al menos de 50 pacientes carecían de síntomas, reveló una sensibilidad por paciente de la CTC para pólipos y adenomas del 68,1% y el 78,6%, respectivamente y del 83,3% y 87,9% para pólipos y adenomas con diámetro superior o igual a 10 mm. Para otros estudios, sin embargo, como el desarrollado en 2011 por Pickhardt *et al.*²⁴, la sensibilidad de la CTC y de la colonoscopia para la detección de neoplasias colorrectales fue del 96,1% (95% IC: 93,8%-97,7%) (n=49) y del 94,7% (95% IC: 90,4%-97,2%) (n=25), respectivamente, de forma que la CTC resultó ser más sensible que la colonoscopia para la detección de neoplasias colorrectales, lo que podría estar en contradicción con los resultados expuestos en el presente trabajo. Estas diferencias podrían estar justificadas por la inclusión en los estudios citados de poblaciones de estudio sintomáticas o con cierto grado de heterogenicidad en cuanto al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Los autores de este trabajo realizaron un análisis de un subgrupo de la población en el que se consideraron únicamente poblaciones asintomáticas. Los resultados mostraron que a pesar de que la prevalencia de neoplasias colorrectales aumentaba 10 veces en este tipo de subpoblación, la sensibilidad de la CTC mantenía valores altos independientemente de la prevalencia de la enfermedad. Esta independencia de la sensibilidad de la CTC con respecto a la prevalencia del cáncer colorrectal podría explicar el aumento de sensibilidad que ha mostrado esta técnica en el presente trabajo en la subpoblación de pacientes con riesgo medio, donde, a priori, la prevalencia de la enfermedad es menor que en grupos donde el riesgo es moderado o alto.

La principal limitación metodológica encontrada en los distintos estudios analizados fue la ausencia de información relacionada con la disponibilidad sobre datos clínicos a la hora de interpretar las imágenes obtenidas por ambos procedimientos, ya que ninguno de los estudios proporcionó información al respecto. Este aspecto resulta crucial ya que en la práctica clínica estos datos están disponibles para los profesionales que realizan los procedimientos y la ausencia de los mismos podría estar infraestimando los resultados obtenidos. Otras limitaciones metodológicas importantes fueron la ausencia de cegamiento, el uso de la colonoscopia como prueba de referencia o la descripción de la pérdida de pacientes durante la realización del estudio. En los estudios analizados se emplean dos tipos de cegamiento, el “cegamiento segmentario” en el cual los hallazgos de la CTC se informan después de que el médico endoscopista haya examinado cada segmento colónico, y el “cegamiento optimizado” en el que se visualizan de nuevo las imágenes obtenidas por la colonoscopia en busca de hallazgos discordantes entre ambas pruebas. Aunque ninguno

de estos métodos asegura el examen reiterado de cada segmento colónico ni evita la pérdida de detección de lesiones existentes³⁵, el segundo método supone un menor riesgo de sesgo para los resultados obtenidos, por lo que fue considerado adecuado ante la imposibilidad de llevar a cabo un cegamiento real por razones éticas. Con lo que respecta al empleo de los resultados obtenidos por la colonoscopia como referencia para analizar los resultados obtenidos por la CTC, a pesar de haber demostrado ser la prueba de cribado con mayor sensibilidad para la detección del cáncer colorrectal³⁶, la colonoscopia carece de la capacidad de detectar pólipos menores de 6 mm en el 27% de los casos^{37,38} (aunque sólo el 1,2% de los pólipos menores de 6 mm presentan displasias de alto grado³⁹) y se desconoce la tasa de detección para pólipos menores de 5 mm. Además, existe evidencia de que esta prueba no detecta entre el 6-12% de los adenomas de gran tamaño (mayores de 10 mm de diámetro)^{37,40} dando lugar a posibles casos de falsos negativos. Puesto que la colonoscopia es una prueba de referencia imperfecta, la sensibilidad obtenida para la CTC en los estudios en los que se utilizó esta prueba como referencia, puede estar siendo infraestimada.

Otras limitaciones metodológicas detectadas con menor frecuencia tienen relación con la representatividad de la población de estudio (principalmente por razones de selección no consecutiva de los pacientes o estratificación del riesgo de sufrir cáncer colorrectal), la interpretabilidad de los resultados o la ejecución de la prueba de referencia por ausencia de información al respecto. Por otra parte, la ausencia de datos en los estudios incluidos imposibilitó la realización de un análisis estratificado de la rentabilidad diagnóstica de ambas técnicas en función de factores como las características morfológicas del pólipo o la edad de los pacientes, a pesar de que ambas variables pueden ser de gran importancia a la hora de conocer la efectividad de una técnica en el cribado de cáncer colorrectal.

La implementación de la CTC se ve dificultada por aspectos relacionados con la seguridad, la detección de hallazgos extracolónicos, y a la puesta en práctica de los datos teóricos sobre la población. En última instancia, dicha implementación se verá determinada por la valoración que realicen los clínicos y los gestores de estas áreas de incertidumbre y del grado de importancia que otorguen a los costos o consecuencias de asumir el empleo de una técnica que requiere más investigación. En cuanto a la seguridad de la prueba, y según los resultados obtenidos, los efectos secundarios de la CTC a corto plazo parecen ser poco frecuentes (0,12%). No obstante, los efectos a largo plazo se desconocen, especialmente aquellos asociados a la radiación sistémica de personas asintomáticas y el riesgo de cáncer asociado al mismo. Se estima que el riesgo de cáncer tras

la realización de CTC es de un 0,14% y que un 2% de los cánceres en Estados Unidos han podido ser inducidos por TC diagnósticas⁴¹. Estos riesgos constituyen un aspecto muy importante para una prueba de cribado y suponen un problema ético a tener en cuenta. El riesgo de cáncer inducido por la radiación como resultado de un estudio con CTC es de 0,14% en un paciente de 50 años de edad⁴². Aunque estos datos son similares a la tasa de perforación colónica registrada en algunas series de pacientes⁴² durante el cribado con colonoscopia, cabe esperar que la mortalidad por cáncer sea mayor que la derivada de la perforación colónica. Por ello, para que la CTC se convirtiera en una herramienta de cribado masivo, la dosis de radiación emitida por la misma debería ser baja y se debería limitar el número de exploraciones a lo largo del tiempo. La detección de patología extracolónica durante la realización de la CTC supone otro problema a la hora de plantear su empleo como técnica de cribado. En nuestro estudio, la CTC identificó patología extracolónica en el 30,6% de la población total incluida, de la cual el 15,5% precisó evaluación de urgencia por ser diagnosticada de hallazgos potencialmente importantes (aneurismas vasculares o nódulos pulmonares mayores). Estos hallazgos fortuitos podrían suponer costes adicionales relativos al seguimiento derivado de las mismas, ya que estudios previos han mostrado que entre un 7% y un 16% de los pacientes a los que se les realiza CTC serán sometidos posteriormente a pruebas diagnósticas de seguimiento o cirugía^{32,43}. Se desconoce el grado de beneficio o daño que estos hallazgos aportan en términos de salud y el coste aproximado derivado de los mismos.

No obstante, hay ciertas limitaciones en el presente trabajo. Ante el fracaso de un primer intento de incluir únicamente población de riesgo medio por contar con un número de estudios limitado (n=4), se incluyeron poblaciones con diversos estratos de riesgo. Finalmente el 71,5% de los pacientes incluidos fue considerado de riesgo medio frente al 21,5% y el 7% de riesgo moderado y alto, respectivamente. Sin embargo, se puede asumir que estos porcentajes podrían ser aplicables a la población real que, en la práctica clínica diaria, es objeto del cribado de cáncer colorrectal (no todos los pacientes se someten a una valoración previa del riesgo) y que es poco probable que el pequeño porcentaje de los pacientes con riesgo moderado o alto tengan un marcado impacto en los resultados obtenidos. Por otra parte, no se analizó la rentabilidad diagnóstica de la CTC en relación a otras variables relacionadas con aspectos inherentes a dicha técnica (imágenes 2D, 3D) o los tipos de colimador, o por el grado de experiencia del profesional que llevó a cabo cada procedimiento o que interpretó los resultados, dándose prioridad en el análisis a aquellos

aspectos comunes a la CTC y la colonoscopia (riesgo de cáncer colorrectal, por ejemplo). Aunque podría haber sido interesante, por falta de datos en los estudios primarios, no fue posible llevar a cabo un análisis de la rentabilidad diagnóstica de ambos procedimientos para la determinación específica de adenomas y/o pólipos colónicos. Otra limitación importante es el escaso número de estudios incluidos, lo que podría limitar la interpretación de los resultados obtenidos, especialmente en los relacionados con el análisis de subgrupos. No obstante, estos resultados coinciden en gran medida con los obtenidos por otros estudios similares ya descritos.

A pesar de las limitaciones descritas, y aun cuando el número de revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con la eficacia de la CTC es amplio, no se ha identificado ningún estudio que incluyese de forma exclusiva poblaciones asintomáticas. En este trabajo, ninguno de los pacientes incluidos presentaba síntomas en el momento de su entrada en el estudio, de manera que esta población representa el perfil típico de las poblaciones susceptibles de ser sometidas a un programa de cribado. Este estudio proporciona, por tanto, la posibilidad de conocer el valor diagnóstico de la CTC y la colonoscopia en una población con características propias de un programa de cribado.

En cuanto a la eficiencia, el cribado de cáncer colorrectal es una estrategia de salud pública y prevención que, con los resultados obtenidos en la presente revisión, puede considerarse una intervención eficiente frente al no cribado. Las ratios de coste por año de vida o coste por año de vida ajustado por calidad se encuentran bajo los umbrales de disponibilidad a pagar habitualmente considerados en la literatura. Sin embargo, dada las posibles alternativas de realización del cribado resulta conveniente compararlas entre sí y no únicamente frente a no cribar.

Los resultados obtenidos sugieren que la colonografía puede ser una alternativa de cribado eficiente en términos coste-efectividad y coste utilidad especialmente cuando se valoran conjuntamente otros hallazgos clínicos fuera del colon o el aneurisma aórtico abdominal puesto que la colonografía permite la detección de ellos y, por consiguiente, evita las complicaciones asociadas.

Sin embargo, muchos trabajos indican que la colonoscopia o incluso el cribado mediante el test de sangre oculta en heces permiten obtener resultados de efectividad comparables a la colonografía a un coste menor. Los resultados han de tomarse con cautela pues los estudios comparan opciones muy distintas con frecuencia (horizonte temporal amplio frente a modelos a corto plazo, distintos periodos temporales para el cribado encontrándonos anuales, bianuales, quinquenales y diferentes porcentaje

de adherencia a los programas de cribado). Estos parámetros tan dispares alteran los resultados de forma que la colonografía puede llegar a ser una alternativa con mejor relación coste-consecuencia en función de las consideraciones al respecto, por lo que la implementación de un cribado sería conveniente que se adaptara a las condiciones existentes de cribado en el sistema de salud y requeriría un estudio pormenorizado de la alternativas existentes.

En otros de revisión trabajos anteriores (van Gils *et al.* 2009⁶⁰) los resultados son coincidentes con los hallados en la presente revisión, además se indicaba que es recomendable que las asunciones de eficacia en la detección fuesen realistas y que los estudios se hicieran desde la perspectiva social (incluyendo coste sanitarios directos e indirectos y costes no sanitarios). En la presente revisión sólo dos estudios incluidos se realizaron con la perspectiva social y por tanto, pueden mantenerse los citados comentarios indicados por van Gils *et al.* 2009⁶⁰ al respecto.

Finalmente, la transferibilidad de resultados y aplicabilidad de los estudios a distintos entornos debe hacerse de forma juiciosa por cuanto existen diferencias notables en la configuración de los sistemas de salud de los distintos países.

Por último, es necesario recordar que, además del rendimiento diagnóstico, la eficiencia y la seguridad, para conocer la eficacia real de ambas técnicas es necesario tener en cuenta otros aspectos. Estos aspectos incluyen las preferencias del paciente, las cuales pueden diferir dependiendo de factores como la presencia de síntomas o el nivel de riesgo. Según un estudio llevado a cabo en 2008⁴⁴ con pacientes de alto riesgo de sufrir cáncer colorrectal, un 49,8% prefirió la realización de la CTC frente a la colonoscopia. Otros factores a tener en cuenta son las ventajas inherentes a ambos procedimientos. Hasta el momento, la colonoscopia es la técnica recomendada para el cribado del cáncer colorrectal. Aporta ventajas demostradas: permite un examen completo del colon así como el diagnóstico y tratamiento de las lesiones detectadas en una única sesión mediante polipectomía y su tolerancia por el paciente puede mejorar cuando se realiza con sedación. La CTC, por su parte, ha demostrado menor riesgo de perforación⁴⁵ y es menos invasiva para el paciente. Teniendo todo esto en cuenta, no se puede considerar la CTC equivalente a la colonoscopia como prueba de cribado puesto que, aunque ha mostrado mayor especificidad, la sensibilidad global es menor que la mostrada por la colonoscopia para la detección precoz de lesiones colónicas en pacientes asintomáticos. A la vista de estos resultados la CTC se podría plantear como alternativa a pacientes que rechacen la colonoscopia o en los casos en que esta prueba esté contraindicada o no

sea concluyente y se propone en el futuro como un posible filtro selectivo para la colonoscopia terapéutica en la detección de neoplasia avanzada.

Conclusiones

En el presente trabajo fueron incluidos nueve estudios comparativos prospectivos que comparaban la eficacia y seguridad de la CTC con la colonoscopia para el cribado del cáncer colorrectal en poblaciones asintomáticas con distintos estratos de riesgo de desarrollar la enfermedad.

La CTC, según un análisis por paciente, ha mostrado una menor sensibilidad que la colonoscopia como técnica de cribado del cáncer colorrectal en este tipo de población, tanto en el análisis por paciente como en el análisis por lesión. La CTC únicamente demostró mayor sensibilidad que la colonoscopia en el subgrupo específico de lesiones con diámetro comprendido entre los 8 y 10 mm de diámetro y según el análisis por lesión.

Los resultados en cuanto a especificidad difirieron en función del tipo de análisis efectuado de forma que la CTC mostró una mayor especificidad que la colonoscopia en el análisis por paciente, al contrario de lo que ocurrió en el análisis por lesión en el que la colonoscopia resultó ser más específica.

Ambos parámetros de rentabilidad diagnóstica aumentaron para ambas pruebas en función del tamaño del pólipo, alcanzando los valores máximos para la detección de pólipos de más de 10 mm de diámetro.

Los factores que contribuyeron a aumentar la sensibilidad de la CTC fueron, principalmente, la inclusión única de poblaciones con riesgo medio de desarrollar cáncer colorrectal y la realización de la insuflación colónica previa con CO₂, seguidos de la posición del paciente en supino y prono durante la captación de las imágenes y el empleo de contraste intravenoso. La influencia de factores como el muestreo previo de sangre oculta en heces o el uso de espasmolíticos fue mínimo.

En cuanto a la seguridad de la CTC y la colonoscopia, la incidencia de efectos adversos fue muy baja, si bien este aspecto no fue recogido en todos los estudios incluidos. Los efectos adversos notificados incluyeron las reacciones alérgicas derivadas del empleo de contraste intravenoso y las náuseas y vómitos severos posteriores a la realización de la CTC. Los efectos adversos asociados a la colonoscopia fueron las hemorragias derivadas de la polipectomía. En más de la tercera parte de los pacientes incluidos en este estudio la CTC detectó hallazgos extracolónicos, la mitad de los cuales precisó valoración de urgencia. En ningún estudio se analizaron los efectos secundarios a largo plazo derivados de la radiación total emitida por la CTC.

No obstante, la presencia de determinadas deficiencias metodológicas en los estudios incluidos como el tipo de cegamiento llevado a cabo o el empleo de una prueba de referencia inadecuada podrían contribuir a aumentar el riesgo de sesgo de los resultados obtenidos. No se describieron aspectos como la disponibilidad de los datos clínicos de los pacientes a la hora de interpretar las imágenes, lo que pudo dar lugar a una infraestimación de los resultados obtenidos. Además, la aplicabilidad de los resultados obtenidos podría verse limitada por el pequeño número de estudios incluidos y, en menor medida, por la heterogeneidad en la estratificación del riesgo de las poblaciones de estudio incluidas en los estudios considerados.

En cuanto a la eficiencia, los resultados de la presente revisión muestran que el cribado de CCR es una alternativa eficiente en términos coste-utilidad con los umbrales de decisión habituales, en cualquiera de sus modalidades frente a no cribar a la población. Son necesarios más estudios que comparen directamente las alternativas de cribado de CCR (colonografía frente a colonoscopia) y estimen las ratios de coste-efectividad y coste-utilidad entre las mismas en nuestro entorno.

Referencias

1. Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM, Ferlay J. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year. Anonymous. Anonymous.
2. B. Pérez-Gómez N, Aragonés M, Pollán G, López-Abente A, Cabanes. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Anonymous. Anonymous. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
3. Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) Cancer Working Group. El cáncer en España. *Clin Transl Oncol*. 2011;14:160.
4. INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. 2009. Instituto Nacional de estadística [sitio web]. Madrid: INE. [Consulta: 8 de Febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.2012.
5. Summers RM, Frenzt SM. Current status of CT colonography. *Acad Radiol* 13 (12):1517-1531.
6. Shinya H, WWI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg*. 1979;190:679-83.
7. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47:154-60.
8. Farraye FA, Adler DG, Chand B, Conway JD, Diehl DL, Kantsevov SV, *et al*. Update on CT colonography. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;69:393-8.
9. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-Analysis: Computed Tomographic Colonography. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142:635-50.
10. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, *et al*. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.

11. Sosna J, Kruskal JB, Raptopoulos V, Farrell RJ, Morrin MM, Copel L. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology* 244 (2):471-478.
12. Pasha TM, Leighton JA, Anderson ML. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10- year study. *Am J Gastroenterol.* 2000, 95 (12):3418-3422.
13. C. D. Johnson, M. H. Chen, A. Y. Toledano, J. P. Heiken, A. Dachman, M. D. Kuo, C. O. Menias, B. Siewert, J. I. Cheema, R. G. Obregon, J. L. Fidler, P. Zimmerman, K. M. Horton, K. Coakley, R. B. Iyer, A. K. Hara, R. A. Halvorsen, Jr., G. Casola, J. Yee, B. A. Herman, L. J. Burgart, and P. J. Limburg. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N.Engl.J.Med.*2008, 359 (12):1207-1217.
14. Fante R, Losi L, Di GC, Micheli A, Benatti P *et al*, Roncucci L. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *European Journal of Cancer.* 1996; 32A(2):295-302.
15. Barnes SE, DiPalma JA, DiPalma AM. Patient participation in colon cancer screening programs. *J. South Med.*1998; 91 (4):342-344.
16. Taylor SA, Halligan S, Bartram CI, Morgan PR, Talbot IC, Fry N *et al*. Multi-detector row CT colonography: effect of collimation, pitch, and orientation on polyp detection in a human colectomy specimen. *Radiology.* 2003;229:109-18.
17. U.S. Food and Drug Administration. What are the radiation risks from CT? [Internet]. [updated 2008; cited 2009 Jan 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalX-Rays/ucm115329.htm> 2012
18. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, *et al*. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329:1977-81.
19. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Colorectal cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2010 May. 27 p.: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Colorectal cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2010 May. 27 p., (2012).

20. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, Ford JM, *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:8.
21. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, 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.
22. Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. Eur Radiol. 2007;17:575-9.
23. Chaparro M, Gisbert JP, Del CL, Cantero J, Mate J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: A systematic review and meta-analysis. Digestion. 2009;80:1-17.
24. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R, Pickhardt PJ, Hassan C, *et al.* Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. [Review]. Radiology. 2011;259:393-405.
25. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J, de Haan MC, *et al.* Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. European Radiology. 2011;21:1747-63.
26. Vogt C, Cohnen M, Beck A, vom DS, Aurich V, Modder U, *et al.* Detection of colorectal polyps by multislice CT colonography with ultra-low-dose technique: comparison with high-resolution videocolonoscopy. Gastrointest Endosc. 2004;60:201-9.
27. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schafer C, Horst D, Becker CR, *et al.* Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. Gut. 2009;58:241-8.
28. Juchems M, Rompp A, Kestler HA, Ernst A, Brambs H-J, Adler G, *et al.* A prospective comparison of video colonoscopy and CT colonography in asymptomatic patients screened for colorectal cancer. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2010;135:1656-61.
29. Kim YS, Kim N, Kim SH, Park MJ, Lim SH, Yim JY, *et al.* The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-row multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in

- an asymptomatic population in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:791-8.
30. Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, Mandrekar JN, Harmsen WS, Limburg PJ, *et al*. Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:672-80.
 31. 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.
 32. Johnson CD, Chen MH, 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.
 33. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, *et al*. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology*. 2004;230:629-36.
 34. Regge D, Laudi C, Galatola G, Della MP, Bonelli L, Angelelli G, *et al*. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2009;301:2453-61.
 35. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:343-50.
 36. Butterly LF PH. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. 2008; 358(1): 89. *The New England journal of medicine*. 2008;358:89.
 37. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, *et al*. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. 1997; 112(1): 24-8. *Gastroenterology*. 1997;112:24-8.
 38. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006. 2012;101:343-50.
 39. Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy

- screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*. 2008;135:1100-005.
40. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, *et al*. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008;40:284-90.
 41. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.
 42. Brenner DJ, Georgsson MA. Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology*. 2005;129:328-37.
 43. David H, Kim PJP. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:1403-12.
 44. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149:638-58.
 45. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American college of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;104:739-50.
 46. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Deutekom M, Fockens P, Bossuyt PM, *et al*. Study protocol: population screening for colorectal cancer by colonoscopy or CT colonography: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterology*. 2010;10:47.
 47. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Essink-Bot ML, *et al*. Burden of colonoscopy compared to non-cathartic CT-colonography in a colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *Gut*. 2011.
 48. El-Maraghi RH, Kielar AZ. CT Colonography Versus Optical Colonoscopy for Screening Asymptomatic Patients for Colorectal Cancer. A Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) Analysis. *Academic Radiology*. 2009;16:564-71.
 49. Heresbach D, Djabbari M, Riou F, Marcus C, Le SA, Pierredon-Foulogne MA, *et al*. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut*. 2011;60:658-65.

50. Keegan N, Goldgar C, Keahey D, Keegan N, Goldgar C, Keahey D. Colorectal cancer and computed tomography colonography: a new screening option?. [Review]. *J Physician Assist Educ.* 2010;21:35-42.
51. Leksowski K, Rudzinska M, Rudzinski J. Computed tomographic colonography in preoperative evaluation of colorectal tumors: A prospective study. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2011;25:2344-9.
52. Liedenbaum MH, De Vries AH, Van Rijn AF, Dekker HM, Willemssen FEJA, van Leerdam ME, *et al.* CT colonography with limited bowel preparation for the detection of colorectal neoplasia in an FOBT positive screening population. *Abdominal Imaging.* 2010;35:661-8.
53. Macari M, Milano A, Lavelle M, Berman P, Megibow AJ. Comparison of time-efficient CT colonography with two- and three-dimensional colonic evaluation for detecting colorectal polyps. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1543-9.
54. Martin-Lopez JE, Carlos-Gil AM, Luque-Romero L, Flores-Moreno S. Efficacy of CT colonography versus colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Radiologia.* 2011;53:355-63.
55. Medical AS. Computed tomographic (CT) colonography for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2009.
56. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc.* 1999;50:309-13.
57. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van BM, Nio CY, *et al.* A randomized controlled trial comparing participation and diagnostic yield in colonoscopy and CT-colonography for population based colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2011;140:S74.
58. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van BM, Nio CY, *et al.* Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:55-64.

59. White TJ, Avery GR, Kennan N, Syed AM, Hartley JE, Monson JR, *et al.* Virtual colonoscopy vs conventional colonoscopy in patients at high risk of colorectal cancer--a prospective trial of 150 patients. *Colorectal Disease*. 2009;11:138-45.
60. Van GP, van den BM, van KH, de Wit AG. A literature review of assumptions on test characteristics and adherence in economic evaluations of colonoscopy and CT-colonography screening. [Review] [37 refs]. *European Journal of Cancer*. 2009;45:1554-9.

Parte 2. Eficiencia

Introducción

Una vez revisada la evidencia sobre eficacia y seguridad sobre la CTC frente a colonoscopia como prueba de cribado para el cáncer colorrectal, es necesario para complementar la información para la toma de decisiones con los aspectos de eficiencia económica. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura específica sobre artículos de evaluación económica completa, si bien ha de tenerse en cuenta la información contenida en el apartado 1 del presente informe. Resulta complejo realizar algún tipo de evaluación económica completa a la luz de los resultados de rentabilidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) puesto que la CTC, según un análisis por paciente, ha mostrado una menor sensibilidad que la colonoscopia como técnica de cribado del cáncer colorrectal en este tipo de población. Sin embargo, la CTC únicamente ha demostrado mayor sensibilidad que la colonoscopia en el subgrupo específico de lesiones con diámetro comprendido entre los 8 y 10 mm de diámetro y según el análisis por lesión. Los resultados en cuanto a especificidad difirieron en función del tipo de análisis efectuado de forma que la CTC mostró una mayor especificidad que la colonoscopia en el análisis por paciente, al contrario de lo que ocurrió en el análisis por lesión en el que la colonoscopia resultó ser más específica.

Objetivos

Determinar la eficiencia económica de la CTC frente a la colonoscopia como prueba de cribado para el cáncer colorrectal sobre la base de la evidencia disponible.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura relevante utilizando estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-Outcomes) al objeto de identificar los estudios relacionados con la eficiencia económica de la colonografía por tomografía computerizada (CTC) en comparación con la colonoscopia para la detección precoz del cáncer colorrectal. Las búsquedas incluyeron los documentos publicados hasta el 13 junio de 2012. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED)¹⁶, EMBASE (Evidence Based Medicine)¹⁷, las bases de datos específica de evaluaciones económicas del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD)¹⁸, y el registro CEA Registry¹⁹. Se utilizó, además, el metabuscador SCOPUS²⁰. Las estrategias de búsqueda empleadas en Medline y Embase se muestran en el Anexo 1.

Para las distintas estrategias de búsqueda se utilizaron palabras clave para definir la población (sospecha de cáncer colorrectal) y las pruebas diagnósticas a comparar (CTC y colonoscopia) según el tesauro *MESH* para MEDLINE y según el tesauro *Emtree* para EMBASE, combinadas mediante diferentes operadores booleanos. Para la búsqueda en el resto de bases de datos y metabuscadores se utilizaron estrategias abiertas utilizando términos libres. El proceso se completó con búsquedas manuales a partir de las referencias incluidas en los estudios identificados.

La búsqueda no se limitó por año de inicio ni por idioma.

Los títulos y resúmenes de las referencias localizadas en estas búsquedas fueron consideradas en detalle para decidir su inclusión en la revisión. En los casos en los que la información proporcionada por el título o resumen sugiriera que el estudio (1) incluía a pacientes con riesgo de padecer cáncer colorrectal, (2) incluía a pacientes en los que se realizaba colonoscopia y CTC para el diagnóstico precoz de pólipos o cáncer colorrectal, (3) tenía como objetivo evaluar económicamente la técnica de forma comparativa, (4) y presentaba resultados en términos económicos, se procedía a la obtención del texto completo del mismo para su análisis y evaluación y, tras una primera selección, fueron objeto de su inclusión

¹⁶ <http://gateway.ovid.com/>

¹⁷ <http://embase.com/>

¹⁸ <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

¹⁹ <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>

²⁰ <http://www.scopus.com/scopus/home.url>

definitiva en función de una serie de criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, mediante un procedimiento llevado a cabo por dos revisores. Los criterios empleados fueron similares a los efectuados para la revisión de la rentabilidad diagnóstica, pero adaptados en cuanto a resultados y diseño:

Resultados

Se incluyeron estudios con resultados en términos de costes, relación coste-efecto, ratio coste-efectividad, ratio coste-utilidad incremental y medidas de coste-beneficio así como de análisis de impacto presupuestario.

Diseño de estudios

Se incluyeron los estudios de tipo análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio y estudios de impacto presupuestario.

Fueron excluidos los estudios que analizaban únicamente costes o estudios que no compararan la CTC con otras técnicas para el cribado. Se excluyeron revisiones narrativas o los resúmenes a congresos.

Extracción y síntesis de los datos

Se procedió a una lectura detallada de los artículos incluidos en la revisión y los resultados fueron extraídos utilizando formularios diseñados específicamente para el presente estudio. Para cada estudio se extrajeron y registraron los siguientes datos:

- Año de publicación y autor.
- Tipo de estudio.
- País.
- Moneda y año.
- Cohorte de pacientes.
- Medida de resultados utilizada.
- Tipo de modelo y horizonte temporal.
- Tasa de descuento.
- Existencia de análisis de sensibilidad y tipo.

Con estos datos se construyeron tablas con las principales características descriptivas de los estudios y, posteriormente, tablas de evidencia donde se sintetizaron los resultados más relevantes según el tipo de estudio.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando la metodología empleada en la realización de los distintos estudios, utilizándose la lista de comprobación propuesta por el grupo de trabajo CASP adaptada para España²¹.

²¹ Disponible en <http://redcaspe.org>

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron un total de 234 referencias relacionadas con la evaluación económica de la CTC y la colonoscopia para el cribado de cáncer colorrectal, de las cuales 47 fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 187 referencias restantes, 158 fueron excluidas por el título, las palabras clave y/o el resumen, al no estar relacionadas directamente con el objeto de estudio (3 por no coincidir con el objetivo, 2 por no presentar las medidas de resultado buscadas, 1 por no tratar la intervención estudiada, 146 por el tipo de estudio y 6 por no ser evaluables al no tener resumen). Con ello, 29 estudios potencialmente relevantes fueron recuperados a texto completo para su revisión, de los que 19 cumplieron los criterios de selección establecidos. En el Anexo 1 se listan los 10 artículos excluidos a texto completo y el motivo. De los estudios finalmente seleccionados 13 trabajos fueron clasificados como análisis coste efectividad (ACE), 3 como análisis coste utilidad (ACU), 1 como análisis coste beneficio (ACB), 1 como análisis de costes (AC) y 1 como análisis de impacto presupuestario (AIP). El proceso de selección se representa en la figura 1.

Características descriptivas de los estudios

En la tabla 1 se sintetizan las características descriptivas más sobresalientes de los 19 trabajos incluidos en la revisión, ordenados a partir del más reciente. La mayor parte de los mismos fueron análisis del tipo coste-efectividad. Doce trabajos se realizaron en Norteamérica, cinco en Europa (ninguno de ellos en España), uno en Australia y el restante en Irán. En su mayoría parten de una cohorte hipotética de pacientes (de 10.000 en el caso de Pickhardt *et al.* 2007 y 100.000 en el resto) que se ven sometidos a distintas formas de cribado para el cáncer de colon: colonoscopia, colonografía (CTC), test de sangre oculta en heces (SOH), sigmoidoscopia flexible (SF), enema de bario y ecografía, con distintos escenarios temporales y, en algunos casos, considerando combinaciones de técnicas.

El horizonte temporal considerado en los modelos varió entre 3 años (Heitman *et al.*, 2005)¹ hasta 50 años (Hassan *et al.*, 2009)² o bien consideraron la vida del paciente³⁻⁸. Sin embargo, en siete estudios no se

utilizó tasa de descuento para costes ni efectos, o no se indicó^{3,8-13}. El análisis de sensibilidad para comprobar la estabilidad de los resultados estuvo presente en todos los trabajos con una sola excepción, el trabajo de Allameh *et al.*⁹.

Todos estos aspectos, así como los descritos en las tablas de evaluación realizadas basadas en la lista de comprobación propuesta por el grupo CASPe y recogidas en el Anexo 2, nos indican que la calidad general de los trabajos puede considerarse moderada-alta.

Figura 1: Diagrama de flujo

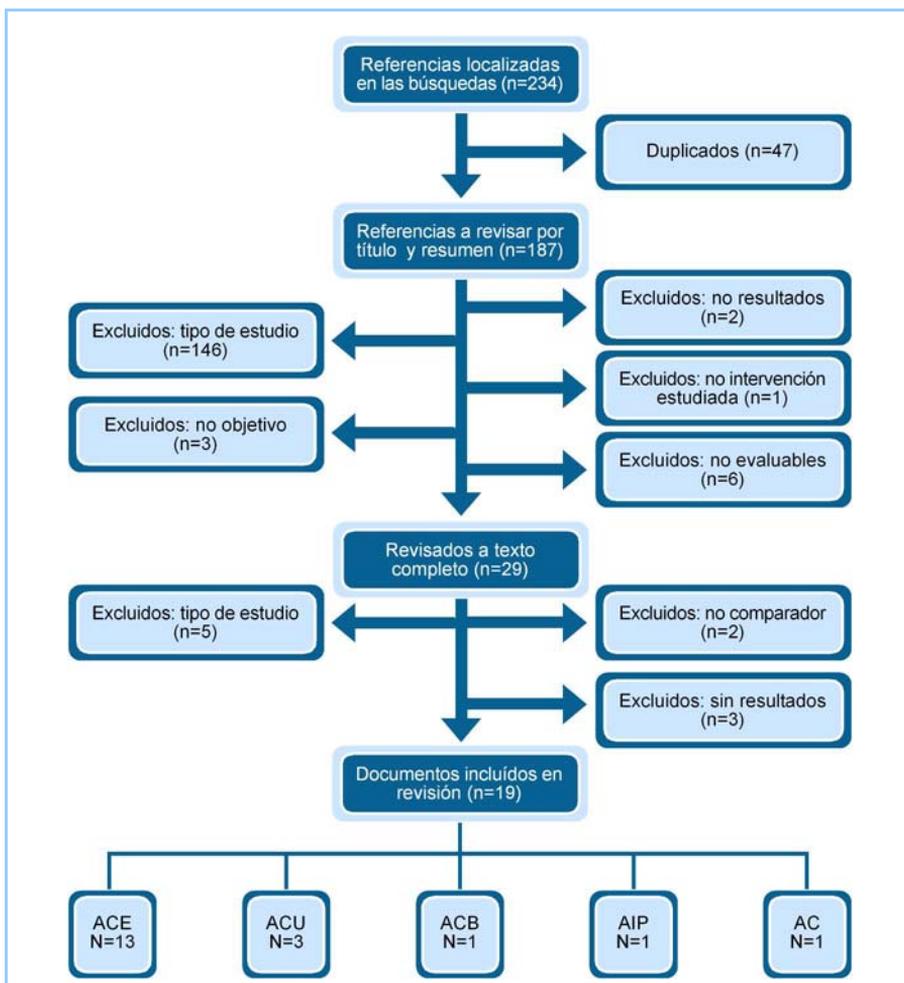


Tabla 1. Resumen descriptivo de los estudios incluidos							
Referencia País	Tipo de estudio/ Perspectiva	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población (edad)	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Lucidarme <i>et al.</i> , 2012, Francia	ACE Sistema	Euro 2007	Colonografía SOH Colonoscopia	10.000 (50 años)	Markov 10 años	ND	Probabilístico Montecarlo
Sweet <i>et al.</i> , 2011, Reino Unido	AIP Sistema	Libras UK 2007	SOH+ colonoscopia SOH+Colonografía+colonoscopia Colonografía+colonoscopia	100.000 (<50 años)	Markov 10 años	No aplicable	Determinístico
Vaness <i>et al.</i> , 2011, Estados Unidos	ACE Sistema	Dólar EEUU 2007	Colonografía SOH+SF ó TIF+SF Colonoscopia No cribado	ND (50-80 años)	Micro simulación Vida paciente	3%	Determinístico a 2 escenarios
Allameh <i>et al.</i> , 2011, Irán	ACE Costes directos	Rial iraní 2011	Colonoscopia, colonografía, SF, SOH	100.000 (45-65 años)	ND 20 años	ND	No presenta
Heitman <i>et al.</i> , 2010, Canadá	ACU Sistema	Dólar canadiense 2008	Colonografía colonoscopia, SOH, SF, TIF, No cribado	ND. (50-75)	Markov Vida paciente	5%	Probabilístico Montecarlo

ACE: Análisis coste-efectividad. AIP: análisis de impacto presupuestario. ND: no disponible. SOH: sangre oculta en heces. SF: Simoidoscopia flexible. TIF: Test inmunohistoquímico fecal.

Tabla 1. Resumen descriptivo de los estudios incluidos. Continuación							
Referencia País	Tipo de estudio/ Perspectiva	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población (edad)	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Knudsen <i>et al.</i> , 2010, Estados Unidos	ACE Pagador	Dólar EEUU 2007	Colonografía Colonoscopia SF, SOH	Tres modelos (65 años)	ND Vida paciente	3%	Umrales determinístico
Heresbach <i>et al.</i> , 2010, Francia	ACE Pagador	Euros 2007	Colonografía SOH SOH inmunológico	100.000 (50-74 años)	ND 30 años	3%	Probabilístico Montecarlo
Lee <i>et al.</i> , 2010, Reino Unido	ACU Sistema	Libras UK 2007	Colonografía SOH, SF Colonoscopia	100.000 (60-69 años)	Markov Vida paciente	3,5%	Probabilístico, probabilístico
Hassan <i>et al.</i> , 2009, Estados Unidos	ACB Sistema	Dólar EEUU 2008	Colonografía, Colonoscopia, SF, enema de barro	100.000 (50 años)	Markov ND	3%	Determinístico y probabilístico
Lansdorp-Vogelaar <i>et al.</i> , 2009, Estados Unidos	AC Sistema	Dólar 2007	Colonoscopia Colonoscopia	ND (50-80 años)	Simulación Horizonte vital	3%	Determinístico

ACE: Análisis coste-efectividad. AIP: análisis de impacto presupuestario. ND: no disponible. SOH: sangre oculta en heces. SF: Simoidoscopia flexible. TIF: Test inmunohistoquímico fecal.

Tabla 1. Resumen descriptivo de los estudios incluidos. Continuación							
Referencia País	Tipo de estudio/ Perspectiva	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población (edad)	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Regge <i>et al.</i> , 2009, Estados Unidos	ACU Social	Dólar EEUU 2007	Colonografía Colonografía+CAD SF, Colonoscopia	100.000 (50 años)	Markov Horizonte vital	3%	Determinístico y probabilístico de Monte Carlo
Pickhardt <i>et al.</i> , 2009, Estados Unidos	ACE Social	Dólar EEUU 2008	Colonografía (5 y 10 años), colonoscopia. No cribado	100.000 (>65 años)	Markov Horizonte vital	3%	Determinístico y probabilístico
Hassan <i>et al.</i> , 2008, Estados Unidos	ACE Sistema	Dólar EEUU 2006	Colonografía Colonoscopia Colonoscopia +Ecografía	100.000 (50 años)	Markov 50 años	3%	Probabilístico Montecarlo
Hassan <i>et al.</i> , 2007, Italia	ACE Sistema	Euros 2006	Colonografía Colonoscopia, SF	100.000 (50 años)	Markov 30 años	3%	Determinístico y probabilístico
Pickhardt <i>et al.</i> , 2007., Estados Unidos	ACE Sistema	Dólar EEUU 2000	Colonografía Colonoscopia SF	10.000 (50 años)	Markov 10 años	3%	Determinístico y probabilístico

ACE: Análisis coste-efectividad. AIP: análisis de impacto presupuestario. ND: no disponible. SOH: sangre oculta en heces. SF: Simoidoscopia flexible. TIF: Test inmunohistoquímico fecal.

Tabla 1. Resumen descriptivo de los estudios incluidos. Continuación							
Referencia País	Tipo de estudio/Perspectiva	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población (edad)	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Vijan <i>et al.</i> , 2007, Estados Unidos	ACE Pagador Social	Dólar EEUU 2003	Colonografía-2D y 3-D, SF, SOH, Colonoscopia No cribado	ND (50 años)	Markov Hasta 100 años	3%	Determinístico, probabilístico Montecarlo
Walleser <i>et al.</i> , 2007, Australia	ACE Sistema	Dólar Australia no 2007	Colonografía Colonoscopia	ND(ND)	Árbol decisión. Horizonte vital	ND	Determinístico
Heitman <i>et al.</i> , 2005, Canadá	ACE Sistema	Dólar Canadá 2005	Colonoscopia Colonografía	100.000 (50 años)	Modelización analítica 3 años	3%	Determinístico y probabilístico
Sonnenberg <i>et al.</i> , 1999, Estados Unidos	ACE Pagador	Dólar EEUU 1998	Colonografía Colonoscopia	100.000 (50 años)	Markov Horizonte vital	3%	Determinístico, probabilístico Montecarlo

ACE: Análisis coste-efectividad. AIP: análisis de impacto presupuestario. ND: no disponible. SOH: sangre oculta en heces. SF: Simoidoscopia flexible. TIF: Test inmunohistoquímico fecal.

Resultados de los estudios

Los resultados se presentan agrupando los estudios en tres bloques para facilitar su comparación según su tipo (análisis coste utilidad, análisis coste-efectividad y un tercer bloque de otros estudios con información económica, que incluyen análisis de costes, análisis de impacto presupuestario y análisis coste-beneficio). Dentro de cada bloque los estudios se analizan siguiendo un orden cronológico a partir del más reciente. A su vez, para cada estudio se aportó un resumen con la información más relevante y una tabla con los resultados en términos de costes y efectos.

Estudios coste utilidad

Heitman *et al.* (2010)¹⁴ realizaron un estudio basado en un modelo de Markov comparando diversas técnicas: test de SOH, SF, tests inmunoquímicos fecales (TIF), ADN fecal (FDT), colonoscopia y colonografía. Estas técnicas se clasificaron según su eficacia de acuerdo con la literatura, considerándose niveles altos y bajos en el test SOH, nivel de eficacia TIF bajo, medio y alto, y también se tuvo en cuenta el test de ADN fecal de primera generación y segunda generación, indicando la sensibilidad y especificidad utilizadas. Los sujetos fueron divididos en dos grupos de riesgo: de 50 a 64 años y de 65 a 75. Los autores aportaron detalladamente las probabilidades de transición y las utilidades usadas en el modelo, así como las fuentes de donde se obtuvieron. Concluyeron que el cribado anual con el test inmunohistoquímico fecal (con eficacia media) resultó más efectivo y menos costoso que el resto de estrategias, representando este test importantes ventajas frente al tradicional de sangre oculta en heces.

Los resultados estimados se muestran en la tabla 2, en términos de coste medio de cribado en dólares canadienses, AVAC de cada alternativa y el ICER respecto a la primera opción (TIF eficacia media), el trabajo presenta detalladamente el resto de ratios incrementales entre opciones. Si bien el test inmunohistoquímico dominaba al resto de opciones comparadas, la comparación de la colonografía frente a otras alternativas mostraba que todos los ICER se encontraban por debajo de 50.000 dólares canadienses por AVAC (entre 12.500 y 32.489). Los autores concluyeron que el TIF podría ser la alternativa de elección en Norteamérica, pues el escenario de cribado resultaba más barato por el ahorro obtenido en tratamientos de cáncer que compensaba el mayor gasto lógico de cribar con cualquier técnica frente a no cribar.

Tabla 2. Resultados de Heitman et al.

Método	Coste (CAN \$)	AVAC	ICER* (\$/AVAC)
TIF -medio	1.833	11,300	--
Sin cribado	1.901	11,255	Dominado
TIF -alto	2.004	11,302	85.150
TIF -bajo	2.005	11,282	Dominado
SOH-alto	2.084	11,267	Dominado
Colonoscopia	2.100	11,296	Dominado
SOH-bajo	2.195	11,271	Dominado
SF	2.263	11,291	Dominado
Colonografía	2.409	11,296	Dominado
FDT-SDT2	2.491	11,278	Dominado
FDT-SDT1	2.720	11,265	Dominado

*ICER calculado respecto a TIF medio. FDT: test de ADN fecal de primera y segunda generación. (SDT1 y SDT2).

Lee *et al.* (2010)⁵ calcularon los diferentes costes y efectos que conllevarían estrategias alternativas en el Servicio Nacional de Salud británico (NHS) disponibles en el momento de elaboración del estudio. El análisis se basó en un modelo de Markov con una cohorte de 100.000 pacientes, que tomó como base el año 2007 y donde se consideró un 60% de adherencia y un 3,5% como tasa de descuento. El trabajo, además, presentó las preferencias de 90 pacientes para estimar la utilidad de las diferentes alternativas.

Las estrategias comparadas fueron colonoscopia, sigmoidoscopia flexible y colonografía, realizadas cada diez años, frente al test de sangre oculta en heces realizado cada dos años y que constituía la práctica en uso en el NHS. Los autores concluyeron que la estrategia basada en la colonografía cada 10 años resultaba en un ahorro de recursos económicos en el cribado frente al test de SOH bianual y la SF, fundamentado en la obtención de un mayor número de AVAC a coste inferior. En la tabla 3 se detalla el ICER estimado de la colonoscopia frente a la colonografía que, a diferencia de otros autores, concluyeron que la colonoscopia era una técnica más costosa y más efectiva, obtenía más AVAC (ICER de 34.002 £ por AVAC ganado) estando las otras dos alternativas dominadas por la colonografía. Sin embargo los análisis de sensibilidad realizados sobre el valor de los parámetros mostraron que los resultados eran sensibles a variaciones de determinados parámetros (la tasa de adherencia al cribado y el coste de la prueba), lo que implica la existencia de cierta incertidumbre respecto a los resultados.

Tabla 3 Resultados en términos coste-utilidad de Lee *et al.*

Intervención	Coste medio por paciente (£)	Años de vida por paciente	AVAC por paciente	Coste efectividad vs. Test SOH		ICER (£/AVAC)
				Por años de vida	Por AVAC	
Colonografía	434	18,586	16,862	-918	-568	ND
Test SOH	445	18,574	16,842	ND	ND	Dominado
SF	452	18,585	16,861	606	360	Dominado
Colonoscopia	518	18,588	16,865	5.430	3.321	34.002

ND: No disponible.

El tercer trabajo que incluía resultados en términos coste-utilidad es el realizado por Regge *et al.* (2009), que mostró los datos de un modelo de Markov basado en una cohorte de 100.000 individuos de entre 50 y 100 años para comparar los resultados de cribado de la colonografía con y sin sistema de ayuda computerizada (CAD), la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia. Se asumió una estrategia centrada en la realización del cribado cada diez años. La perspectiva del estudio fue social, incluyéndose como costes indirectos los salarios dejados de percibir, mientras que los costes directos fueron los aplicados para el año 2007 por Medicare, el programa de cobertura de seguridad social para mayores de 65 años administrado por el gobierno de Estados Unidos. Los efectos se presentaron en términos de utilidad que fueron descontados, al igual que los costes, a una tasa del 3%. La adherencia fue considerada del 70%. Los análisis de sensibilidad fueron determinísticos y probabilísticos, realizados mediante simulaciones de Montecarlo y se consideraron dos tipos de situaciones: una en la que el personal sanitario sería experimentado en la técnica de colonografía y otra en la que no. Los autores concluyeron que la utilización de los sistemas CAD en el cribado mediante colonografía mejoró las tasas de prevención de cáncer colorrectal, resultando una alternativa ventajosa en términos de eficiencia económica. Como puede verse en la tabla 4, los ICER calculados para las distintas alternativas de cribado fueron inferiores a 24.000 \$ por AVAC frente al no cribado, por lo que pueden bajo los umbrales habituales de disponibilidad a pagar considerarse eficientes, siendo el más reducido de 12.080 \$ por AVAC, correspondiente a la SF frente al no cribado. Sin embargo, al comparar alternativas de cribado entre sí en vez de frente a no cribar, los autores encontraron valores como 498.668 \$ por AVG de la colonoscopia frente a la colonografía con CAD realizada por personal experimentado.

Tabla 4. Resultados en términos coste-utilidad de Regge *et al.*

Intervención	Coste total (\$)	AVG (AVAC)	ICER vs no cribado \$/AVG (\$/AVAC)
No cribado	204.319.642
SF	273.875.213	8.194 (5.758)	8.489 \$ (12.080 \$)
CTC Personal sanitario experimentado	317.473.877	10.331(7.174)	10.953 \$(15.772 \$)
CTC Personal sanitario no experimentado	327.385.334	8.247(5.897)	14.922 \$(20.869 \$)
CTC con CAD Personal sanitario experimentado	332.519.965	10.576 (7.345)	12.121 \$(17.454 \$)
CTC con CAD Personal sanitario no experimentado	338.269.265	9.504 (6.437)	14.094 \$(20.089 \$)
Colonoscopia	378.964.158	10.669 (7.425)	16.369 \$(23.521 \$)

Las cifras se corresponden con el coste total, AVG y AVAC totales para los 100.000 sujetos analizados.

Los resultados de los tres estudios coste-utilidad analizados permiten concluir que la colonografía es una intervención económicamente eficiente frente a la colonoscopia, si bien existen otras alternativas con un coste también por debajo de los umbrales habituales de disponibilidad a pagar por AVAC, y que fueron incluso valores del ICER inferiores al de la colonografía, por lo que deben también considerarse como alternativas de cribado.

Resultados de los estudios coste efectividad

El artículo de Lucidarme *et al.* (2012)¹¹ evaluó qué método de cribado sería más coste-efectivo en Francia comparando colonografía, colonoscopia y el test de SOH. Para ello se consideró una cohorte hipotética de individuos asintomáticos de entre 50 y 74 años aplicando un modelo de Markov a diez años. El artículo no menciona el uso de una tasa de descuento. Como medida de resultado se utilizó el coste por caso de cáncer colorrectal (CCR) evitado, y se consideraron las tasas de adherencia al cribado desde 0 al 100% (de diez en diez, si bien se han seleccionado dos para simplificar la información). En la tabla 5 se resumen los datos obtenidos para el 50% y el 100% de adherencia, obteniéndose 806 y 1.377 € por CCR evitado mediante la colonoscopia, y 561 y 931 € para la colonografía, siendo la opción del test de SOH, con valores de 330 y 275 €, la que obtiene el menor coste medio por caso evitado. Los autores indicaron que la CTC fue siempre la opción más efectiva pero no la más eficiente.

Tabla 5. Resultados de Lucidarme *et al.*

Intervención	Adherencia	Costes por persona (€)	Tasa de CCR*	Coste medio € por CCR evitado
Colonoscopia	50%	801±2.028	70	806±244
	100%	1.375±939	17	1.377±941
Test SOH	50%	328±2.563	82	330±2.585
	100%	274±1.570	40	275±1.578
Colonografía	50%	558±1.797	63	561±1.809
	100%	931±781	2	931±781

*La tasa de CCR incluye los cánceres que ocurrirían en los individuos no cribado y los falsos negativos.

El estudio de Vannes *et al.* (2011)⁷ se basó en tres modelos diferentes validados por el *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* (CISNET) denominados MISCAN, CRC-SPIN y SimCRC, que fueron desarrollados por la *Erasmus University Medical Center* de Rotterdam con el objetivo de estimar la relación coste-efectividad de la colonografía para el cribado del cáncer colorrectal en sujetos asintomáticos de 50 años. Los tres modelos compararon tres estrategias recomendadas: sigmoidoscopia flexible cada cinco años más un test de SOH o test inmuno-histoquímico anual, una colonoscopia cada diez años y, finalmente, una colonografía cada cinco o diez años, seguida de una colonoscopia para posibles casos positivos. Además se simuló cada estrategia con dos escenarios diferentes según el nivel de adherencia de la cohorte a los cribados 50% y 100%. Los costes se extrajeron de las tarifas de Medicare para 2007 y sus fórmulas de reembolso y, además, reajustaron los costes de la colonoscopia considerando la necesidad de repetir un 5% de las mismas. Tanto los costes como los efectos en salud fueron descontados al 3%.

Según los autores, el cribado a 5 y 10 años mediante la colonografía fue una alternativa más costosa y menos efectiva que el test de SOH más la simoidoscopia flexible en los tres modelos, tanto al 100 como al 50% de adherencia. Lo mismo ocurrió con la colonoscopia, que resultó más costosa y menos efectiva que el test de SOH con simoidoscopia flexible, excepto en el caso de una adherencia al 100% del modelo CRC-SPIN, donde se obtuvo una ratio coste-efectividad incremental de 26.300\$ por año de vida ganado. El cribado mediante colonografía a 5 ó 10 años y la colonoscopia presentaron beneficio neto comparado con no cribar en todos los modelos y escenarios planteados, si bien no fueron las alternativas más eficientes.

Allameh *et al.* (2011)⁹ realizaron un estudio comparando la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible (SF), la colonografía y el test de SOH para determinar la relación coste-eficacia de cada método,

diferenciando los costes del sector privado y el público. Se basó en un modelo que consideraba 100.000 ciudadanos aparentemente sanos entre 45 años y 65 años. Para la sensibilidad y especificidad de las pruebas se recurrió a una revisión de la literatura. Los autores no justificaron la fuente de los costes utilizados. El modelo consideró la realización de una colonoscopia cada diez años y una colonografía cada cinco años, mientras que el test de SOH se realizaría anualmente durante diecinueve años.

Este trabajo no presentó como medida de resultado la ratio coste-efectividad incremental sino la ratio coste-efectividad media, obtenida dividiendo el coste total de una técnica entre los casos totales.

Tabla 6. Resultados 100% adherencia de Vannes <i>et al.</i>				
Modelo	Estrategia de cribado	Coste total*	Años de vida medios total*	ICER
CRC-SPIN	No cribado	1.982 \$	19.301	...
	Test SOH+SF	2.316 \$	19.414	3.000 \$
	CTC10	2.323 \$	19.398	Dominada
	Colonoscopia	2.405 \$	19.418	26.300 \$
	TIF+SF	2.421 \$	19.414	Dominada
	CTC5	2.900 \$	19.409	Dominada
MISCAN	No cribado	2.180 \$	18.637	...
	Test SOH +SF	3.299 \$	18.711	Débilmente dominada
	CTC10	3.324 \$	18.733	12.000 \$
	Colonoscopia	3.358 \$	18.729	Dominada
	TIF+SF	3.404 \$	18.733	Dominada
	CTC5	3.854 \$	18.725	Dominada
SimCRC	No cribado	2.459 \$	19.224	...
	Test SOH +SF	2.565 \$	19.362	800 \$
	CTC10	2.664 \$	19.362	Dominada
	Colonoscopia	2.708 \$	19.339	Dominada
	TIF+SF	2.743 \$	19.361	Dominada
	CTC5	3.221 \$	19.353	Dominada

CTC: colonografía a 10 o 5 años. TIF: test inmuno-histoquímico. SF: simoidoscopia flexible. SOH: sangre oculta en heces. *Las cifras tienen aplicada la tasa de descuento anual considerada por los autores.

La información aportada se resume en las tablas 6 y 7, relativas a la efectividad y el coste de cada estrategia de cribado, respectivamente. El coste por cáncer detectado en 20 años de cribado desde el punto de vista del sistema de salud en riales (moneda de Irán) fue de 0,28 billones, 0,22 billones y 0,42 billones para la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible y el test de SOH respectivamente. No se ofrece el dato de la colonografía al no ser realizada en el sector público (en el privado era de 2,58 billones). Conociendo que 1 IRR equivale aproximadamente a 0,0000626894 €, el coste medio estimado fue aproximadamente de 17.552 €, 13.790 € y 26.327 € para colonoscopia, la simoidoscopia flexible, y el test de SOH respectivamente, siendo el del cribado mediante colonografía por parte del sector privado de 161.690 € aproximadamente. Los resultados muestran que la colonografía es el método más efectivo (en términos de número de pacientes detectados), pero no coste-efectivo. El método de simoidoscopia flexible resultó más coste-efectivo para el sector público y el test de SOH para el sector privado.

Tabla 7. Efectividad de cada método de cribado según Allameh *et al.*

Método	Número de pacientes detectados por 100.000	Número de pacientes no detectados	Número de colonoscopias realizadas en 20 años	Número de tests que deberían ser realizados en 20 años
Test de SOH	201,36	328,64	8.7831,6	791.497,37
SF	274,92	255,08	25.420,85	359.695,25
Colonografía	289,38	240,62	40.245,60	333.330,28
Colonoscopia	252,95	277,05	0	199.974,82

Tabla 8. Coste comparativo métodos de cribado según Allameh *et al.*

Método	Coste en el sector público (rials)	Coste en el sector privado (rials)
Colonoscopia	357.680	1.951.680
SF	147.060	1.144.560
Colonografía	(no se ofrece servicio)	2.003.000
Test de SOH	68.500	191.000

El artículo Knudsen *et al.* (2010)⁴, al igual que el trabajo descrito de Vannes *et al.*, se basó en tres modelos de microsimulación: MISCAN, SimCRC y CRC-SPIN para cohortes de individuos americanos que consideraban toda la vida de los mismos. Las técnicas comparadas fueron el no cribado, dos tipos de hemocultivo anuales, el test de SOH anual, la sigmoidoscopia flexible quinquenal con biopsia o sin biopsia, hemocultivos combinados con sigmoidoscopia flexible y biopsia, colonoscopia cada 10 años y colonografía cada 5 años con dos esquemas de colonografía distintos, todos con la perspectiva del pagador.

Para calcular los costes se recurrió a los pagos de Medicare en 2007, y la medida de resultados considerada fue el total de años de vida ganados, que fueron descontados al 3%. Los análisis de sensibilidad fueron de tipo determinístico y se partió de una situación de adherencia al cribado del 57%. En los análisis de sensibilidad, asumiendo adherencia al cribado perfecta.

Los autores concluyeron que la colonografía podría considerarse una opción coste-efectiva para el cribado de cáncer colorrectal entre los usuarios de Medicare si la tasa de reembolso por prueba fuese sustancialmente más baja que la de la colonoscopia, o bien, si una gran proporción de las personas no sometidas a cribado se sometieran a ella. La tabla 9 recoge los resultados más relevantes a efectos de la comparación con otros estudios.

Tabla 9. Resultados 100% adherencia de Knudsen *et al.*

Modelo	Estrategia de cribado	Coste total (millones \$)	Años de vida medios total	ICER
MISCAN-SPIN	No cribado	2,71	0	Dominada
	Test SOH anual	2,77	80,1	Dominada
	SF 5 años con biopsia	2,82	75,0	Dominada
	SF 5 años	2,81	76,7	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años con biopsia	3,02	88,1	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años	2,99	88,1	988.700
	Colonoscopia 10	2,91	86,7	Dominada
	CTC DoD 5	3,47	85,3	Dominada
	CTC NCTC 5	3,48	81,3	Dominada

CTC: colonografía a 5 años esquema de National CT Colonography Trial o esquema Department of Defense. sigmoidoscopia flexible. SOH: sangre oculta en heces. SOH: sangre oculta en heces. Las técnicas fueron dominadas (más costosas y menos efectivas que el uso de hemocultivo anuales usado como referencia. Las cifras tienen la tasa de descuento anual aplicada por los autores.

Tabla 9. Resultados 100% adherencia de Knudsen *et al.* Continuación

Modelo	Estrategia de cribado	Coste total (millones \$)	Total Años de vida medios ¹	ICER
SimCRC	No cribado	2,37	0	Dominada
	Test SOH anual	2,12	59,9	Dominada
	SF 5 años con biopsia	2,17	81,1	Dominada
	SF 5 años	2,15	79,8	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años con biopsia	2,24	65,2	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años	2,24	69,1	Dominada
	Colonoscopia 10	2,17	92,3	27.700
	CTC DoD 5	2,67	92,8	Dominada
	CTC NCTC 5	2,71	93,8	Dominada
CRC-SPIN	No cribado	1,98	0	Dominada
	Test SOH anual	1,57	84,7	Dominada
	SF 5 años con biopsia	1,72	75,8	Dominada
	SF 5 años	1,63	80,4	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años con biopsia	1,77	99,2	Dominada
	Test SOH anual + SF 5 años	1,70	99,9	Dominada
	Colonoscopia 10	1,60	105,5	6.500
	CTC DoD 5	2,16	101,2	Dominada
	CTC NCTC 5	2,17	98,0	Dominada

CTC: colonografía a 5 años esquema de National CT Colonography Trial o esquema Department of Defense. sigmoidoscopia flexible. SOH: sangre oculta en heces. SOH: sangre oculta en heces. Las técnicas fueron dominadas (más costosas y menos efectivas que el uso de hemocultivo anuales usado como referencia. Las cifras tienen la tasa de descuento anual aplicada por los autores.

El estudio de Heresbach *et al.* (2010)¹⁵ fue realizado aplicando un modelo de Markov en el que se simuló a 100.000 individuos con edades comprendidas entre 50 y 74 años. Se compararon el test inmunológico de SOH cada dos años (se usaron también como referencia el no cribado y el test de SOH de guayaco, aunque según los autores es inferior clínicamente) y la colonografía cada diez años. Los costes incluidos en el estudio fueron sólo los directos, al haber adoptado la perspectiva del pagador. La medida de la eficacia elegida fue el total de años de vida ganados. Tanto los costes como los años de vida ganados fueron

descontados al 3%. Los análisis de sensibilidad fueron realizados mediante simulaciones de Montecarlo.

Los resultados mostraron que al considerar el coste total de cada alternativa (incluyendo los tratamientos para cáncer colorrectal de los pacientes en los que no se evita), se obtenía un coste diferencial frente al no cribado de 15,77 millones de euros y 5.625 años de vida ganados, frente al test de SOH de 28,5 millones de euros y 7.685 años de vida ganados. En términos incrementales, para la colonografía frente al no cribado se calculó una ratio de 2.804 euros por año de vida ganado mientras que para la colonografía frente al test de SOH fue de 3.204 euros por año de vida ganado.

Tabla 10. Resultados coste-efectividad de Heresbach *et al.*

Intervención	Costes totales descontados (€)	Años de vida ganados	ICER	
			Frente a no cribado	Frente a SOH guayaco
Test de SOH guayaco	13.583.934	4.941	2.749	-
CTC	15.774.238	5.624	2.804	3.204
Test de SOH inmunológico	28.560.396	7.685	3.716	5.458

El trabajo realizado por Pickhardt *et al.* (2009)¹⁶ presentaba los resultados de un modelo de Markov con 100.000 pacientes de 65 años o mayores en el que se estudiaba el desarrollo de CRC y aneurisma aórtico abdominal (AAA). El cribado con colonografía se realizaba con dos estrategias, a intervalos de cinco y diez años, mientras que la colonoscopia se realizaba cada diez años. Ambas técnicas se compararon con los resultados obtenidos sin cribado. El horizonte vital del modelo era el de la vida de los pacientes.

Los costes base para la colonografía y la colonoscopia fueron de 674 \$ y 795 \$ respectivamente, y se consideraron coste indirectos basados en unos ingresos medianos por hora de 18,62 \$, además del coste de las complicaciones que contemplaba desde el seguimiento radiológico, sangrado y perforación con la colonoscopia hasta la cirugía por ruptura de AAA. La colonografía consiguió 7.786 y 7.027 años de vida ganados dependiendo de si se efectuaba a intervalos de 5 ó 10 años respectivamente, mientras que con el cribado mediante colonoscopia se obtenían 6.032 años de vida. Los resultados en términos coste-efectividad incrementales con respecto al no cribado fueron de 6.088 \$, 1.251 \$ y 1.104 \$ para la colonografía con intervalos de cinco y diez años y la

colonoscopia, respectivamente (tabla 11). Los ICER frente a la colonoscopia fueron de 23.234 \$ y 2.144 \$ por año ganado para la colonografía cada 5 y 10 años respectivamente.

Tabla 11. Resultados coste-efectividad de Pickhardt *et al.*

Intervención	Coste total	Años de vida ganados	ICER	
			Frente a no cribado	Frente a colonoscopia
Colonoscopia 10 años	211.297.150	6.032	1.104 \$/AVG	
Colonografía 10 años	213.430.059	7.027	1.251 \$/AVG	2.144 \$/AVG
Colonografía 5 años	252.044.138	7.786	6.088 \$/AVG	23.234 \$/AVG

Los autores indicaron que el aumento en la eficacia de la colonografía se debió principalmente a la prevención de problemas de AAA, dado que la detección de CRC fue similar para el cribado con colonoscopia y mediante colonografía. Al considerar un umbral de eficiencia con una disponibilidad a pagar de 50.000 \$ por AVG, se concluyó que la colonografía, debido a su capacidad para el cribado simultáneo de CRC y AAA, era altamente coste-efectiva y una estrategia de cribado clínicamente eficaz.

El trabajo de Hassan *et al.* (2008)¹⁷, al igual que el anterior, incluye resultados del cribado en términos de CRC y AAA, añadiendo también la posibilidad de detección de cáncer fuera del colon. Se aplicó un modelo de Markov con 100.000 sujetos de 50 años comparando el cribado mediante colonografía (umbral de pólipos de 6 mm) frente a colonoscopia, ambos con y sin ultrasonografía abdominal (ecografía) para la detección de AAA. Para el estudio de costes se utilizó información proveniente de Medicare con precios en dólares de 2006, mientras que la efectividad se calculó en términos de años de vida ganados gracias a la prevención. Tanto los costes como los años de vida ganados fueron descontados al 3%. El umbral de eficiencia considerado se basó en una disponibilidad a pagar por año de vida ganado de 100.000 \$.

Los resultados se resumen en la tabla 12, donde aparece el coste total medio por paciente (incluyendo cribado, seguimiento y tratamiento).

Los autores concluyeron que dado que la colonografía obtenía mejores resultados en términos de años de vida ganados (12.127) a un menor coste, resultaba una alternativa dominante cuando se consideran resultados de cáncer fuera de colon y AAA.

Hassan *et al.* (2007)¹⁰ usaron un modelo de Markov con 100.000 pacientes de 50 a 80 años con riesgo medio de cáncer de colon. Se simuló un cribado cada diez años para los tres métodos considerados: colonoscopia, SF y colonografía.

Tabla 12. Resultados en términos coste-efectividad de Hassan *et al.*

Intervención	Coste total (\$)	Años de vida	ICER		
			Respecto a no cribado	Respecto a colonoscopia y ecografía	Respecto a colonoscopia
Colonografía	856.795	12.127	12.025	Dominante	Dominante
Colonoscopia	883.442	10.669	16.350	ND	--
Colonoscopia y ecografía	901.698	11.665	16.165	--	18.338 \$/AVG

Sin un programa de cribado se estimaba que se diagnosticaban un total de 2.735 CRC, lo que se corresponde a una pérdida de 13.240 años de vida y un coste de tratamiento de 51.434.543 €. Con unas condiciones de adherencia del 65% y un cumplimiento del 80% en las revisiones, la colonoscopia fue la técnica más efectiva previniendo el 40,9% de los CRC, mientras que la colonografía previno el 38,2% y el SF el 31,8%. Las técnicas permitieron obtener 3.821, 3.589 y 2.945 años de vida respectivamente. Los costes totales de las diferentes técnicas para toda la población fueron de 16.452.126 € para la colonografía, 15.919.675 € para el SF y 21.265.352 € para la colonoscopia. Todos los cribados ahorraron costes frente a no cribar (ahorro de 281€ para la colonoscopia, 579 € para el SF y 1.274 € por año de vida ganado respectivamente).

El análisis de sensibilidad mostró que este resultado era poco consistente y estaba basado en atributos del modelo que pueden variar tales como: (1) el cribado colonográfico era menos costoso en el sistema público italiano. Según los autores ésta es la razón de la discrepancia de este resultado con otros estudios norteamericanos; (2) la sensibilidad estaba fijada para pólipos de 6mm o menores. Al reducir esta sensibilidad en la colonografía, la técnica SF pasa a dominar; (3) la adherencia al cribado es fundamental para mantener los niveles de las ratios coste-efectividad incrementales frente al no cribado; y (4) el intervalo de tiempo entre cribados considerado es relevante. A pesar de ello, los autores concluyeron que el cribado de CRC ahorraba costes en Italia, independientemente de la técnica usada y que la colonografía parecía ser más eficiente que la sigmoidoscopia flexible, pudiendo llegar a ser también una alternativa válida a la colonoscopia.

El trabajo de Pickhardt *et al.* (2007)³ tenía como objetivo evaluar la relación coste-efectividad del cribado mediante colonografía sin considerar las lesiones diminutas frente a otras técnicas de cribado. Para ello, presentaba un modelo de Markov con una cohorte hipotética de 100.000

individuos norteamericanos mayores de 50 años simulada durante tres décadas. Se compararon como alternativas de cribado la colonografía con umbral de detección de pólipos de 6mm., colonografía sin umbral, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia. Las fuentes de costes fueron los desembolsos realizados en el año 2000 por el sistema Medicare. Los efectos de los diferentes métodos de cribado se expresan en términos de años de vida ganados. La tasa de descuento tanto para costes como para efectos fue del 3%. Los análisis de sensibilidad usados fueron determinísticos.

En la tabla 13 se presentan los resultados y puede observarse que, frente al no cribado, todas las estrategias se encuentran bajo los 10.000 \$ por año de vida ganado por lo que, a priori, todas se considerarían eficientes, siendo precisamente la colonografía con umbral de detección de 6mm. la que obtiene una cifra inferior (4.361 \$/AVG). Por ello, los autores concluyeron que la colonografía sin considerar las lesiones pequeñas fue la alternativa de cribado más coste-efectiva y más segura.

Intervención	Costes por persona (\$)	Años de vida ganados AVG	Coste por año de vida ganado
Colonoscopia	696 (0-1.530)	4.641	9.180 \$/AVG
SF	401 (0-800)	3.609	7.407 \$/AVG
Colonografía	478 (0-1.502)	4.372	7.138 \$/AVG
Colonografía 6mm	478 (0-1.502)	4.266	4.361 \$/AVG
Colonoscopia y polipectomía	1.139 (0-2.506)	-	-

El artículo de Vijan *et al.* (2007)¹⁸ presentó los resultados de un modelo de Markov con una cohorte de individuos de entre 50 y 100 años y una adherencia del 60% diseñado para comparar los métodos de cribado de la colonografía (tanto 2D como 3D) cada 5 años y cada 10 años, el test de SOH anual, la sigmoidoscopia flexible, el test de SOH anual más la sigmoidoscopia flexible quinquenal y, finalmente, la opción de colonoscopia cada diez años.

Al adoptar dos perspectivas para el análisis, del pagador y social, se incluyeron en la segunda los costes de la pérdida de productividad. Los costes directos fueron tomados de los datos ofrecidos por Medicare para el año 2003, y los efectos fueron expresados en términos de años de vida

ganados, siendo ambos descontados al 3%. Los análisis de sensibilidad efectuados fueron tanto probabilísticos mediante iteraciones de Montecarlo, como determinísticos.

Frente al no cribado, todas las opciones comparadas estuvieron bajo el valor de 24.000 \$ por AVG (tabla 14) por lo que se considerarían eficientes en términos de la disponibilidad a pagar habitual frente al no cribado. Sin embargo, los valores más bajos se obtuvieron para el test de SOH anual frente al no cribado con un coste de 5.350 \$ por año de vida ganado, mientras que la colonografía casi triplicaba dicha cifra, por lo que los autores concluyeron que la colonografía era una alternativa para el cribado efectiva pero más cara que la colonoscopia.

Tabla 14. Resultados de Vijan *et al.*

Intervención	Esperanza de vida	Costes totales(\$)	Coste efectividad (vs no cribado) en \$/AVG
No cribado	17,1215	1.240	-
Colonografía 2D a 5 años	17,1738	1.990	14.290
Colonografía 2D a 10 años	17,1536	1.800	17.280
Colonografía 3D a 5 años	17,1766	1.980	13.460
Colonografía 3D a 10 años	17,1655	1.600	8.150
Test SOH anual	17,1504	1.400	5.360
SF 5 años	17,1528	1.990	23.830
Test SOH anual + SF 5 años	17,1719	2.140	18.000
Colonoscopia cada 10 años	17,1746	1.670	8.090

Walleser *et al.* (2007)⁸ realizaron una revisión de la literatura y un metaanálisis sobre la eficacia comparada de la colonografía frente a la colonoscopia tras la detección positiva con el test de SOH. Utilizando sus propios datos del metaanálisis realizaron una evaluación económica basada en un modelo de árbol de decisión que partía de un paciente con resultado positivo en el test SOH y que podía ser analizado con colonografía o con colonoscopia.

En el análisis del caso base encontraron que la colonografía resultaba una opción dominada con una efectividad menor (diferencia en contra de

colonografía de 0,019 AVG frente a colonoscopia) y un mayor coste que la colonoscopia (62 \$ más costosa). Los análisis de sensibilidad corroboraron este hecho en todos los escenarios excepto en dos: cuando se utilizaba en el modelo una sensibilidad mayor en la detección con colonografía (98%) y cuando se utilizaba en el modelo una sensibilidad menor de la colonoscopia (80%), obteniéndose unas ratios coste-efectividad incrementales de 12.669 \$/AVG y 2.305 \$/AVG respectivamente. Por ello, los autores concluyeron que la colonoscopia parecía inferior en la detección de neoplasias en individuos sintomáticos y población de alto riesgo, incluidos aquellos con resultado positivo en el test de SOH.

Heitman *et al.* (2005)¹ elaboraron un modelo para comparar la colonografía y la colonoscopia para el cribado de CRC en pacientes de riesgo medio de más de 50 años. Se eligió un periodo de tres años para el modelo, que coincide con el intervalo entre un cribado y el siguiente con colonografía. Se consideraron relevantes los pólipos mayores de 5 mm, y se dividieron en dos grupos: entre 6 y 9 mm o bien ≥ 10 mm. Se utilizó como tasa de descuento el 3% anual tanto para los costes como para los efectos.

Se consideró el riesgo de sangrados tras la polipectomía, el riesgo de perforación en el diagnóstico y en la colonoscopia terapéutica, así como la mortalidad tras la perforación del colón. Se contemplaron los costes sanitarios directos e indirectos del cribado de CRC (salarios que se dejaron de cobrar por asistir al cribado), siendo el de la colonoscopia más importante: 213,12 \$ frente a 71,04 \$ de la colonografía.

En los análisis de sensibilidad se aplicó un mayor porcentaje de adherencia al cribado mediante colonografía, por ser una técnica menos invasiva.

Entre los resultados se destaca que la colonografía costaría 2,27 \$ millones (22,7 \$ por paciente) más por cada 100.000 pacientes. Se evitarían 72.800 colonoscopias, 77 perforaciones y casi 4 muertes debido a perforaciones, sin embargo no se detectarían 3.470 adenomas pequeños y 1.420 adenomas grandes, lo cual conllevaría cuatro muertes más que con la técnica de la colonoscopia. Por lo tanto, la colonografía resultó más cara y menos efectiva. Estos resultados fueron robustos en los análisis de sensibilidad realizados variando el porcentaje de complicaciones en la colonoscopia, los costes de los procedimientos y el nivel de adherencia de los distintos tratamientos. Los autores concluyeron que la colonografía no parecía ser una opción coste-efectiva para el cribado primario de cáncer colorrectal.

Sonnenberg *et al.* (1999)⁶ presentaron los resultados de un modelo de Markov con 100.000 pacientes de 50 años y un horizonte de toda la vida del paciente, donde se contemplaba la realización del cribado cada diez años, y

se comparaba el cribado con colonografía frente a la colonoscopia. Tanto los costes como los resultados se descontaron al 3%. En el caso base, el coste por año de vida ganado fue inferior para la colonoscopia, así como la ratio coste-efectividad incremental frente al no cribado, que fue de 10.408 \$ por año de vida ganado para la colonoscopia mientras que alcanzaba 11.484 \$ por año de vida ganado para la colonografía. Desde el punto de vista de los umbrales de disponibilidad a pagar habituales, ambas técnicas podrían considerarse eficientes, si bien los autores concluyeron que para llegar a ser coste-efectiva, la colonografía debería tener capacidad ofrecer mejores tasas de detección o un coste mucho menor.

Tabla 15. Resultados de Sonneberg *et al.*

	Costes totales	Coste por año de vida	ICER frente no intervención
No intervención	6.6193.002 \$		
Colonografía	125.906.505 \$	24.215 \$	11.484 \$/AVG
Colonoscopia	142.798.804 \$	20.930 \$	10.408 \$/AVG

Por tanto, en términos coste-efectividad 8 estudios afirman que la colonografía puede considerarse eficiente mientras que cinco trabajos la presentan como una alternativa que presenta ratios coste-efectividad peores que otras alternativas de diagnóstico.

Resultados de otros tipos de estudios

Se agrupan bajo este epígrafe los resultados procedentes de otros tipos de análisis económicos que, aún siendo menos habituales en la literatura, pueden aportar información de interés a los propósitos de este estudio. Se incluyen un análisis de impacto presupuestario del cribado en el Reino Unido, un análisis coste-beneficio, donde tanto los costes como los beneficios clínicos están medidos en dólares, y los procedentes de un análisis de costes comparativo realizado también en Estados Unidos.

Sweet *et al.* (2011)¹⁹ presentaron un análisis de impacto presupuestario que abordaron mediante un modelo de Markov con una cohorte de 100.000 pacientes con el objeto de comparar el diferente impacto presupuestario de dos estrategias alternativas a la utilizada por el NHS para cribar casos de cáncer colorrectal, que consistía en utilizar para el cribado el test de SOH de forma bianual, siendo aquellos casos positivos dirigidos hacia una colonoscopia. Se consideró un segundo escenario, donde la estrategia de cribado mediante test de SOH se mantuvo, aunque los casos positivos eran analizados mediante colonografía y sólo a los positivos se les hacía colonoscopia. En un tercer escenario, el cribado se realizaba directamente mediante un programa quinquenal de cribado

mediante colonografía sin test previo. En los tres escenarios los casos confirmados se derivaban para la polipectomía.

Los resultados mostraron que el segundo escenario ahorra costes globales (15,7, 14,98 y 19, 10 millones de libras para cada escenario respectivamente, tabla 16) o en términos de coste por paciente (157,55 £, 149,78 £ y 191,03 £), si bien, aunque la tercera técnica era más cara en términos de coste global de cribado, diagnóstico y tratamiento, como estrategia a diez años en sí misma se afirma que sería el más eficiente puesto que a más largo plazo obtendría mayores beneficios en salud, aunque los autores no presentaron datos para comparar la relación coste-efecto entre estrategias. El estudio hizo énfasis además, en que dado que el modelo de Markov tenía un horizonte temporal de tan sólo 10 años, no se pudo tener en cuenta que la caída más acusada de los costes de esta estrategia se presentaría en el largo plazo. Los autores presentaron el coste total a 10 años por individuo, siendo de 55,36 £ para el caso de cribado con test SOH bianual, de 52,80 £ para el test y posterior colonografía en los positivos y de 67,62 £ para el escenario de sólo colonografía.

Tabla 16. Resultados de impacto presupuestario de Sweet <i>et al.</i>	
	Coste global: cribado, diagnóstico y tratamiento. (Libras)
Escenario 1: Test SOH bianual	15.754.729
Escenario 2: Test SOH bianual más CTC de casos positivos	14.978.446
Escenario 3: CTC quinquenal	19.102.701

El trabajo de Hassan *et al.* (2009)² es un análisis coste-beneficio realizado mediante un modelo de Markov basado en una cohorte hipotética de 100.000 pacientes de los Estados Unidos con 50 años de edad. Las técnicas comparadas fueron la colonografía, la colonoscopia, la simoidoscopia flexible y el examen con enema de bario. La adherencia considerada fue del 50%.

Los resultados se muestran en términos de beneficio neto monetario, que se estimó multiplicando la disponibilidad a pagar (100.000 dólares por año de vida) por el efecto (años de vida ganados) y restando los costes, obteniendo así una medida que compara los costes y los efectos. Un resultado positivo implicará unos mayores beneficios que costes de la estrategia y un mayor valor de la misma frente a otra estrategia de cribado, es decir, significará una alternativa más eficiente. También se calculó el valor esperado de la información perfecta (VEIP), que consiste en estimar

cuánto costaría eliminar la incertidumbre sobre la decisión de la elección del mejor sistema de cribado de cáncer colorrectal.

En el caso base para el cribado de 100.000 personas se obtuvo que la colonoscopia fue la estrategia más eficiente, con un beneficio neto de 1.945 \$ por sujeto cribado (tabla 17), que se corresponde con un coste de cribado, diagnóstico y tratamiento de población de 309,56 millones de dólares y un beneficio clínico de 5.041 AVG, que se transformó aplicando una disponibilidad a pagar por AVG de 100.000 en 504,10 millones de dólares, siendo el beneficio de 194,5 millones dólares para la colonoscopia. Este mismo cálculo para el caso de la colonografía aportaba un beneficio de 186,2 millones de dólares.

Tabla 17. Coste comparativo entre métodos Hassan *et al.*

Estrategia	Coste	Beneficio	BN por persona
	Dólares para 100.000 personas.	Años de vida ganados para 100.000 personas	
Colonoscopia	309.558.829 \$	5.041	1.945 \$
Colonografía	347.100.694 \$	5.333	1.862 \$
SF	298.961.775 \$	4.706	1.717 \$
Enema de bario	295.808.677 \$	4.611	1.653 \$

Los análisis de sensibilidad mostraron que la colonoscopia se mantenía como opción más eficiente, y que la adherencia al cribado era el parámetro que más afectaba a los resultados, siendo necesario conocer mejor la historia natural de la enfermedad.

El análisis de costes realizado por Lansdorp-Vogelaar *et al.* (2009)²⁰ se basó en un modelo de simulación denominado MISCAN-Colon (al igual que los trabajos de Vannes *et al.*⁷ y Knudsen *et al.*⁴). Considerando individuos de 50 hasta 80 años, la simulación comparó dieciséis estrategias diferentes (4 de colonoscopia y 12 de colonografía). Ambos métodos de cribado podían llevarse a cabo cada 20, 15, 10 ó 5 años, es decir, cribar cada 2, 3, 4, ó 7 veces a lo largo del periodo respectivamente. Además, las estrategias de cribado con colonografía podían tener un seguimiento de cualquier pólipo detectado independientemente del tamaño, pólipos detectados a partir de los 6 milímetros, o pólipos detectados a partir de 10 milímetros. Los costes fueron extraídos del sistema Medicare en el año 2000 y actualizados al 2007. Los efectos de cada estrategia de cribado fueron expresados en años de vida ganados. Tanto costes como efectos fueron descontados al 3%. La adherencia al cribado y seguimiento considerada fue del 100%.

El trabajo presentó los costes, el número de test de cribado y los años de vida ganados para cada una de las estrategias. El artículo no presentó la relación coste-efecto, ni calcularon los ICER, si bien representaron gráficamente una frontera coste-efectividad. Se ha tomado como información más relevante el ahorro comparado con no intervenir y los años de vida ganados. Como puede verse en la tabla 18, se obtiene más ahorro con la colonoscopia frente a la no intervención (de 1142 \$ a 1494 \$) y más AVG (de 0,096 a 0,123) que con la colonografía, aunque la opción de colonografía cada 5 años y umbral de pólipos mayores de 6 mm, al igual que con los pólipos mayores de 10 mm, los ahorros frente a no intervenir eran muy similares.

Tabla 18. Resultados de Lansdorp-Vogelaar <i>et al.</i>		
Intervención	Ahorros frente no cribado (\$)	Años de vida ganados por individuo
Colonoscopia 20	1.142	0,096
Colonoscopia 15	1.238	0,104
Colonoscopia 10	1.352	0,113
Colonoscopia 5	1.494	0,123
Sin umbral		
CTC 20	492	0,048
CTC 15	570	0,056
CTC 10	682	0,069
CTC 5	892	0,092
Umbral ≥ 6 mm		
CTC 20	767	0,068
CTC 15	875	0,078
CTC 10	1.017	0,091
CTC 5	1.236	0,111
Umbral ≥ 10 mm		
CTC 20	999	0,086
CTC 15	1.103	0,095
CTC 10	1.230	0,106
CTC 5	1.406	0,120

A modo de resumen final se ha sintetizado la información incluida de los tres análisis coste-utilidad que indicaron que la colonografía podía considerarse una alternativa de cribado eficiente frente a no cribar (con cifras por debajo de los umbrales de disponibilidad habituales).

En la tabla 19 se presentan comparativamente las ratios coste-utilidad adaptadas a euros de 2011 de la colonografía y colonoscopia frente a no cribar y entre ambas cuando estaban disponibles. Se han utilizado los tipos de cambio del Banco Central Europeo y el actualizador de rentas del Instituto Nacional de Estadística para la conversión:

Colonografía vs no cribado

Tabla 19. Síntesis resultados coste-utilidad			
Intervenciones comparadas	Heitman <i>et al.</i> 2010	Lee <i>et al.</i> 2010*	Regge <i>et al.</i> 2009
Colonoscopia frente no cribado	3.366 €/AVAC	5.469 €/AVAC	19.341 €/AVAC
Colonografía frente no cribado	8.641 €/AVAC	Domina	17.161€/AVAC
Colonografía vs colonoscopia	Colonografía Dominante	ND	ND

*Las ICER son frente a test SOH

Discusión eficiencia

El cribado de cáncer colorrectal es una estrategia de salud pública y prevención que, con los resultados obtenidos en la presente revisión, puede considerarse una intervención eficiente frente al no cribado. Los ratios de coste por año de vida o coste por año de vida ajustado por calidad se encuentran bajo los umbrales de disponibilidad a pagar habitualmente considerados en la literatura. Sin embargo, dada las posibles alternativas de realización del cribado resulta conveniente compararlas entre sí y no únicamente frente a no cribar.

Los resultados obtenidos sugieren que la colonografía puede ser una alternativa de cribado eficiente en términos coste-efectividad y coste utilidad, especialmente cuando se valoran conjuntamente otros hallazgos clínicos fuera del colon o el aneurisma aórtico abdominal, puesto que la colonografía permite la detección de ellos y, por consiguiente, evita las complicaciones asociadas.

Sin embargo, muchos trabajos indican que la colonoscopia, o incluso el cribado mediante el test de sangre oculta en heces, permiten obtener resultados de efectividad comparables a la colonografía a un coste menor. Los resultados han de tomarse con cautela pues los estudios comparan opciones muy distintas con frecuencia (horizonte temporal amplio frente a modelos a corto plazo, distintos periodos temporales para el cribado encontrándonos anuales, bianuales, quinquenales y diferentes porcentaje de adherencia a los programas de cribado). Estos parámetros tan dispares alteran los resultados de forma que la colonografía puede llegar a ser una alternativa con mejor relación coste-consecuencia en función de las consideraciones al respecto, por lo que la implementación de un cribado sería conveniente que se adaptara a las condiciones existentes de cribado en el sistema de salud y requeriría un estudio pormenorizado de la alternativas existentes.

En otros de revisión trabajos anteriores (van Gils *et al.* 2009²¹) los resultados son coincidentes con los hallados en la presente revisión, además se indicaba que es recomendable que las asunciones de eficacia en la detección fuesen realistas y que los estudios se hicieran desde la perspectiva social (incluyendo coste sanitarios directos e indirectos y costes no sanitarios). En la presente revisión sólo dos estudios incluidos se realizaron con la perspectiva social y por tanto, pueden mantenerse los citados comentarios indicados por van Gils *et al.* 2009²¹ al respecto.

Finalmente, la transferibilidad de resultados y aplicabilidad de los estudios a distintos entornos debe hacerse de forma juiciosa por cuanto

existen diferencias notables en la configuración de los sistemas de salud de los distintos países.

Conclusiones eficiencia

Los resultados de la presente revisión muestran que el cribado de CCR es una alternativa eficiente en términos coste-utilidad con los umbrales de decisión habituales, en cualquiera de sus modalidades frente a no cribar a la población.

Son necesarios más estudios que compararen directamente las alternativas de cribado de CCR (colonografía frente a colonoscopia) y estimen las ratios de coste-efectividad y coste-utilidad entre las mismas en nuestro entorno.

Referencias

1. Heitman SJ, Manns BJ, Hilsden RJ, Fong A, Dean S, Romagnuolo J. Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *Can Med Assoc J.* 2005;173:877-81.
2. Hassan C, Hunink MGM, Laghi A, Pickhardt PJ, Zullo A, Kim DH, *et al.* Value-of-information analysis to guide future research in colorectal cancer screening. *Radiology.* 2009;253:745-52.
3. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Morini S. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: The impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer.* 2007;109:2213-21.
4. Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van BM, Kuntz KM, *et al.* Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1238-52.
5. Lee D, Muston D, Sweet A, Cunningham C, Slater A, Lock K. Cost effectiveness of CT colonography for UK NHS colorectal cancer screening of asymptomatic adults aged 60-69 years. *Applied Health Economics & Health Policy.* 2010;8:141-54.
6. Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2268-74.
7. Vanness DJ, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Gareen IF, Herman BA, *et al.* Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations. *Radiology.* 2011;261:487-98.
8. Walleser S, Griffiths A, Lord SJ, Howard K, Solomon MJ, GebSKI V. What is the value of computered tomography colonography in patients screening positive for fecal occult blood? A systematic review and economic evaluation. [Review] [42 refs]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology.* 2007;5:1439-46.
9. Allameh Z, Davari M, Eammi MH. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening methods in Iran. *Arch Iran Med.* 2011;14:110-4.

10. Hassan C, Zullo A, Laghi A, Reitano I, Taggi F, Cerro P, *et al.* Colon cancer prevention in Italy: Cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2007;39:242-50.
11. Lucidarme O, Cadi M, Berger G, Taieb J, Poynard T, Grenier P, *et al.* Cost-effectiveness modeling of colorectal cancer: Computed tomography colonography vs colonoscopy or fecal occult blood tests. *Eur J Radiol.* 2012;81:1413-9.
12. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafrate F, *et al.* Clinical management of small (6- to 9-mm) polyps detected at screening CT colonography: a cost-effectiveness analysis. *AJR.* 2008;American:1509-16.
13. Sweet A, Muston D, Lock K, Lee DW. Colorectal cancer screening: Cost-effectiveness of CT colonography. *Value Health.* 2009;12:A275.
14. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk north americans: An economic evaluation. *PLoS Med.* 2010;7.
15. Heresbach D, Chauvin P, Grolier J, Josselin JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2010;22:1372-9.
16. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Kim DH. CT colonography to screen for colorectal cancer and aortic aneurysm in the Medicare population: cost-effectiveness analysis. *AJR.* 2009;American:1332-40.
17. Hassan C, Pickhardt P, Laghi A, Kim D, Zullo A, Iafrate F, *et al.* Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: Model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168:696-705.
18. Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski J, *et al.* The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:380-90.
19. Sweet A, Lee D, Gairy K, Phiri D, Reason T, Lock K. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Applied Health Economics & Health Policy.* 2011;9:51-64.
20. Lansdorp-Vogelaar I, van BM, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Habbema JD. At what costs will screening with CT colonography

be competitive? A cost-effectiveness approach. *International Journal of Cancer*. 2009;124:1161-8.

21. van GP, van den BM, van KH, de Wit AG. A literature review of assumptions on test characteristics and adherence in economic evaluations of colonoscopy and CT-colonography screening. [Review] [37 refs]. *European Journal of Cancer*. 2009;45:1554-9.

Anexos

Anexo 1: Estrategias de búsqueda utilizadas

MEDLINE (eficacia y seguridad)

1. exp *Colorectal Neoplasms/ 103455
2. (colorectal or colon).ti.
3. 1 or 2
4. Colonography, Computed Tomographic/
5. ((ct or "computed tomography" or virtual) and (colonoscopy or colonography)).ti.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
9. 7 and 8
10. limit 9 to yr="2009 -Current"

EMBASE (Eficiencia y seguridad)

- ```
#9 #7 AND #8 AND [embase]/lim AND [2009-2012]/py
#8 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR
'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR
'crossover procedure'/de OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR
editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND
'animal'/de)))
#7 #3 AND #6
#6 #4 OR #5
#5 ct:ti OR 'computed tomography':ti OR virtual:ti AND
(colonoscopy:ti OR
colonography:ti)
#4 'computed tomographic colonography'/de
#3 #1 OR #2
#2 colorectal:ti OR colon:ti
#1 'colorectal tumor'/mj
```

## Anexo 2: Características de los estudios incluidos

| Autor, año                  | Edad* (años) | Riesgo                                     | Ámbito/ubicación           | Criterios de inclusión                                                | Criterios de exclusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Limpieza intestinal                                                                                                                                                                                                  | Pruebas fecales | Prueba de referencia     | Selección   |
|-----------------------------|--------------|--------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| Graser, 2009 <sup>27</sup>  | 60,5 (±7,0)  | Medio                                      | Alemania Único             | Asintomáticos. Edad superior a 50 años.                               | NR <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4 litros polietilenglicol +20 mg bisacodil y 30 ml de fosfato de sodio.                                                                                                                                              | Si              | Colonoscopia/histología  | Consecutiva |
| Johnson, 2007 <sup>30</sup> | 65 (±8)      | Medio                                      | Norteamérica Único         | Asintomáticos. Edad superior a 40 años.                               | Sintomáticos (melenas hematoquecia) EII, y FAP.                                                                                                                                                                                                                                                                           | Polietilenglicol y 10 mg de bisacodil en e3l 82% citrato de magnesio 300 ml +20 mg bisacodil en el 3% y salino oral en el15%.                                                                                        | No              | Análisis histopatológico | Consecutiva |
| Johnson, 2008 <sup>32</sup> | 58,3 años    | Medio (89%)<br>Moderado (10%)<br>Alto (1%) | Norteamérica Multicéntrico | Asintomáticos. Edad superior a 50 años. Programación de colonoscopia. | Síntomas (melenas, hematoquecia en más de una ocasión en los previos 6 meses, dolor abdominal) EII, PAF, problema médico asociado al aumento de riesgo de las complicaciones de la colonoscopia, colonoscopia en los últimos cinco años, anemia ferropénica o resultados positivos en los test de sangre oculta en heces. | Polietilenglicol (40% de los pacientes), fosfato de sodio (55%) citrato de magnesio (4%) y otras sustancias (<1%). El sulfato yodado se realizó en el 98% y el 94% respectivamente. Se administró glucagón en el 3%. | Si              | Colonoscopia/histología  | NR          |

\* Entre paréntesis se muestra la desviación estándar, en los casos en los que este dato estaba disponible.

§ NR: No referido.

| Autor, año                  | Edad* (años) | Riesgo                      | Ámbito/ubicación      | Criterios de inclusión                                                                                                                                                        | Criterios de exclusión                                                                                                                                                    | Limpieza intestinal                                                                                                                                         | Pruebas fecales | Prueba de referencia     | Selección   |
|-----------------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| Juchems, 2010 <sup>28</sup> | 62,6         | Medio                       | Alemania<br>Único     | Asintomáticos.<br>Edad: 55 a 75 años<br>sin antecedentes de adenomas colónicos y/o cáncer colorectal o familiares de primer grado con cáncer colorectal antes de los 60 años. | Síntomas (pérdida de sangre perianal, molestias abdominales, alteraciones del hábito intestinal).                                                                         | Cloruro de Potasio 0.185 g; Cloruro de Sodio 1.400 g; Bicarbonato de Sodio 0.715 g; Polietilenglicol 3350 (Macrogol) 52.500 g. Si espasmoilítico.           | No              | Análisis histopatológico | NR          |
| Kim, <sup>29</sup> 2008     | 57,6 (±4,9)  | Moderado (95%)<br>Alto (5%) | Norteamérica<br>Único | Asintomáticos.<br>Edad superior a 50 años con riesgo moderado.<br>Edad superior a 40 años con antecedentes familiares.                                                        | Condiciones médicas que contraindiquen la preparación intestinal, historia de pólipos adenomatosos, PFA, HNPCC o cirugía colorrectal previa, EII, obstrucción intestinal. | 4 litros polietilén glicol o 90 ml de fosfato de sodio, 10 mg bisacodil y 20 mg bisacodil una hora antes. No se usó contraste o medicación antiespasmódica. | No              | Análisis histopatológico | Consecutiva |
| Macari, <sup>33</sup> 2004  | 55           | Medio                       | Norteamérica<br>Único | Asintomáticos.<br>Edad superior a 50 años.<br>Resultados negativos al test de sangre oculta en heces, y sin antecedentes familiares de cáncer de colon.                       | NR                                                                                                                                                                        | 45 ml de fosfosa.                                                                                                                                           | Si              | Colonoscopia             | NR          |

\* Entre paréntesis se muestra la desviación estándar, en los casos en los que este dato estaba disponible.

§ NR: No referido.

| Autor, año                    | Edad* (años) | Riesgo                           | Ámbito/ubicación              | Criterios de inclusión                                                                                                            | Criterios de exclusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Limpieza intestinal                                                                                                             | Pruebas fecales | Prueba de referencia | Selección   |
|-------------------------------|--------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-------------|
| Pickhardt, 2003 <sup>31</sup> | 57,8         | Medio (97,4%)<br>Moderado (2,6%) | Norteamérica<br>Multicéntrico | Asintomáticos.<br>Edad entre 50-79 años con riesgo medio.<br>Edad entre 40 a 79 años con historia familiar de cáncer colorrectal. | Pruebas de heces positivas, anemia ferropénica (ambos en los seis meses previos), sangrado rectal, hematoquecia o pérdida de peso no intencionada de más de 4,5 kg en el año previo, colonoscopia, enema de bario en los previos 5 años, historia de pólipos adenomatosos, cáncer colorrectal, EII, historia familiar de PAF o HNCs, contraindicación de colonoscopia por alguna razón o condición médica que imposibilite el uso de fosfato de sodio, embarazo. | 90 ml de fosfato de sodio y 10 mg de bisacodil con 500 ml de bario y 120 ml de ditriazoato de meglumina y ditriazoato de sodio. | No              | Colonoscopia         | Consecutiva |

\* Entre paréntesis se muestra la desviación estándar, en los casos en los que este dato estaba disponible.

§ NR: No referido.

| Autor, año                | Edad* (años) | Riesgo                       | Ámbito/ubicación  | Criterios de inclusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Criterios de exclusión | Limpieza intestinal                                                                                                                                     | Pruebas fecales          | Prueba de referencia    | Selección                                                   |
|---------------------------|--------------|------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Regge, 2009 <sup>34</sup> | 60           | Moderado (63%)<br>Alto (37%) | Italia<br>Único   | Grupo 1: pacientes con familiares de primer grado afectados de cáncer colorrectal avanzado antes de los 60 años y con edad entre los 40 y 65 años. Grupo 2: pacientes en seguimiento por extirpación endoscópica de adenomas colorrectales con edad entre los 18 y los 70 años. Grupo 3: pacientes con test de sangre oculta en heces positivo con edades entre 59-69 años que participan en un programa de cribado de cáncer (asintomáticos) colorrectal. | NR                     | Agentes yodados hidrosolubles solos o en combinación con sulfato de bario para el contraste oral. Además preparación intestinal completa no específica. | Si (23% de la población) | Colonoscopia/histología | A través del contacto con pacientes con cáncer colorrectal. |
| Vogl, 2004 <sup>26</sup>  | 58           | Moderado                     | Alemania<br>Único | Riesgo medio con indicación de colonoscopia por síntomas no específicamente abdominales (estreñimiento o dolor abdominal).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NR                     | Bisacodil +4-5 litros de polietilenglicol.                                                                                                              | No                       | Colonoscopia            | Consecutiva                                                 |

\* Entre paréntesis se muestra la desviación estándar, en los casos en los que este dato estaba disponible.

§ NR: No referido.

## Anexo 3: Motivos de exclusión de los estudios excluidos

| <b>Motivos de exclusión de los estudios excluidos</b> |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autor, año</b>                                     | <b>Motivo de exclusión</b>                                                                                           |
| Chaparro, 2009 <sup>23</sup>                          | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |
| De Haan, 2011 <sup>25</sup>                           | No se incluyeron otros estudios con criterios de inclusión.                                                          |
| De Wijkerslooth, 2010 <sup>46</sup>                   | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| De Wijkerslooth, 2011 <sup>47</sup>                   | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| El-Maraghi, 2009 <sup>48</sup>                        | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| Heresbach, 2011 <sup>49</sup>                         | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |
| Keegan, 2010 <sup>50</sup>                            | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| Leksowski, 2011 <sup>51</sup>                         | Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal.                                            |
| Liedenbaum, 2010 <sup>52</sup>                        | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |
| Macari, 2000 <sup>53</sup>                            | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| Martin-Lopez, 2011 <sup>54</sup>                      | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |
| Medical Advisory <sup>55</sup>                        | No se lleva a cabo una comparación entre la rentabilidad diagnóstica de la CTC y la colonoscopia.                    |
| Pickhardt, 2011 <sup>24</sup>                         | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |
| Rex, 1999 <sup>56</sup>                               | No se proporcionaron datos suficientes para el cálculo de la rentabilidad diagnóstica de la CTC y/o la colonoscopia. |
| Stoop, 2011 <sup>57</sup>                             | El diseño del estudio era un resumen para congreso.                                                                  |
| Stoop, 2012 <sup>58</sup>                             | No estudia la efectividad de la colonoscopia y/o la CTC.                                                             |
| White, 2009 <sup>59</sup>                             | Se incluyeron poblaciones sintomáticas.                                                                              |

## Anexo 4: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

|                 | Espectro representativo | Criterios de selección claramente descritos | Prueba de referencia adecuada | Periodo de tiempo entre pruebas aceptable | La prueba de referencia se aplicó a toda la población de estudio o a una selección aleatoria del mismo | Aplicación de la misma prueba de referencia independientemente de los resultados de la prueba índice | Independencia de la prueba de referencia de la prueba índice | Ejecución de la prueba índice descrita con detalle | Ejecución de la prueba de referencia descrita con detalle | Interpretación cegada de la prueba índice | Interpretación cegada de la prueba de referencia | Disponibilidad de datos clínicos semejante a la práctica clínica | Resultados interpretables, determinados y no intermedios | Descripción y justificación de las pérdidas | Posición del paciente | Uso de espasmodicos | Insuflación intestinal | Empleo de contraste intravenoso |
|-----------------|-------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------|
| Graser 2009     | +                       | +                                           | +                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | -                                                | -                                                                | +                                                        | +                                           | +                     | -                   | +                      | -                               |
| Johnson, 2007   | +                       | +                                           | +                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | -                                                         | +                                         | +                                                | -                                                                | -                                                        | +                                           | +                     | -                   | -                      | -                               |
| Johnson, 2008   | +                       | +                                           | +                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | -                                                         | +                                         | +                                                | -                                                                | +                                                        | -                                           | +                     | -                   | +                      | -                               |
| Juchems, 2010   | +                       | +                                           | +                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | -                                                | -                                                                | +                                                        | -                                           | +                     | +                   | -                      | -                               |
| Kim, 2008       | +                       | +                                           | +                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | -                                                | -                                                                | +                                                        | -                                           | -                     | -                   | +                      | +                               |
| Macari, 2004    | -                       | +                                           | -                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | -                                                         | +                                         | +                                                | -                                                                | -                                                        | ?                                           | +                     | -                   | -                      | -                               |
| Pickhardt, 2007 | +                       | +                                           | -                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | -                                                | -                                                                | +                                                        | +                                           | +                     | -                   | -                      | -                               |
| Regee, 2009     | -                       | +                                           | -                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | -                                                | -                                                                | +                                                        | -                                           | +                     | +                   | +                      | -                               |
| Vogt, 2004      | -                       | -                                           | -                             | +                                         | +                                                                                                      | +                                                                                                    | +                                                            | +                                                  | +                                                         | +                                         | +                                                | -                                                                | -                                                        | +                                           | -                     | -                   | -                      | -                               |

## Anexo 5: Características y determinantes de calidad empleados en la aplicación de la CTC y la colonoscopia

| Autor, año       | Preparación intestinal                                                                                                           | Tipo CTC<br>Contraste<br>intravenoso | Posición<br>paciente | Colimación<br>e IR* (mm) | Radiación<br>Modo de<br>imagen | Profesional<br>CTC y<br>colonoscopia                                                          | Medicación<br>colonoscopia | Método<br>insuflación               | Tiempo entre<br>pruebas                            | Interpretación                  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Graser,<br>2009  | 4 litros<br>polietilenglicol<br>20 mg bisacodil<br>30 ml de fosfato de<br>sodio                                                  | M <sup>s</sup><br>No                 | Supino y<br>prono    | 0,6 (<5)<br>0,75         | <100<br>4D                     | Radiólogo<br>Endoscopista                                                                     | Propofol a<br>demanda      | CO2<br>determinada<br>por TC        | Inmediata                                          | Radiólogos                      |
| Johnson,<br>2007 | ¿Propietilenglicol<br>10 mg de bisacodil<br>(82%), Citrato de<br>magnesio 300 ml<br>20 mg bisacodil<br>(3%) salino oral<br>(15%) | M<br>No                              | Supino y<br>prono    | 1,25<br>1,25             | <100<br>2D                     | Radiólogo con<br>experiencia<br>gastroenterólogo<br>o sin nivel de<br>experiencia<br>descrito | NR                         | Enema con<br>insuflación<br>manual  | En el mismo<br>día, no se<br>concreta el<br>tiempo | Radiólogos con<br>experiencia   |
| Johnson,<br>2008 | Propietilenglicol<br>(40%), fosfato de<br>sodio (55%) citrato<br>de magnesio (4%) y<br>otras sustancias<br>(<1%)                 | M<br>No, contraste<br>intestinal     | Supino y<br>prono    | 0,5-1<br>0,8             | <100<br>2D                     | Radiólogos<br>Endoscopista<br>experimentado                                                   | NR                         | Insuflación<br>de CO2<br>automática | Mismo día<br>(99% de la<br>población)              | Endoscopistas<br>experimentados |

| Autor, año       | Preparación intestinal                                                                                                                           | Tipo CTC<br>Contraste<br>intravenoso | Posición<br>paciente | Colimación<br>e IR* (mm) | Radiación<br>Modo de<br>imagen | Profesional CTC Y<br>colonoscopia                                       | Medicación<br>colonoscopia                                     | Método<br>insuflación                                                   | Tiempo entre<br>pruebas                     | Interpretación                |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| Juchems,<br>2010 | Cloruro de<br>Potasio 0.185 g;<br>Cloruro de Sodio<br>1.400 g;<br>Bicarbonato de<br>Sodio 0.715 g;<br>Polietilenglicol<br>3350<br>Espasmolíticos | M<br>No                              | Supino y<br>prono    | 0,75 mm<br>1 mm          | <100<br>2D                     | Investigadores<br>con experiencia<br>Endoscopista<br>experimentado      | Midazolam<br>(2.5 a 5 mg) y<br>Diprivan<br>(20 mg a<br>100 mg) | Insuflación<br>manual                                                   | En el mismo<br>día,<br>inmediatamente       | Radiólogos y<br>endoscopistas |
| Kim,<br>2008     | 4 litros polietilen<br>glicol o 90 ml de<br>fosfato de sodio,<br>10 mg bisacodil y<br>20 mg bisacodil                                            | M<br>Si                              | Prono                | 2,0 mm<br>1,0 mm         | >100<br>2D                     | Radiólogos<br>gastrointestinales<br>con experiencia<br>Gastroenterólogo | Midazolam a<br>demanda                                         | Enema de<br>CO2 hasta<br>máxima<br>tolerancia<br>confirmado<br>con CTC. | Dos horas en el<br>mismo día                | Gastroenterólogo              |
| Macari,<br>2004  | 45 ml de<br>fosfosa                                                                                                                              | M<br>No                              | Supino y<br>prono    | 1 mm<br>1 mm             | <100<br>2D                     | Radiólogo con<br>experiencia<br>Endoscopista con<br>experiencia         | NR                                                             | Insuflación<br>con aire<br>hasta<br>tolerancia<br>del paciente          | Mismo día con<br>un intervalo de<br>3 horas | Radiólogos y<br>endoscopistas |

| Autor, año      | Preparación intestinal                                                                                                                                 | Tipo CTC<br>Contraste intravenoso                             | Posición paciente | Colimación e IR* (mm)    | Radiación Modo de imagen | Profesional CTC Y colonoscopia                                 | Medicación colonoscopia  | Método insuflación                                                                           | Tiempo entre pruebas                          | Interpretación                            |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pickhardt, 2003 | 90 ml de fosfato de sodio 10 mg de bisacodil con 500 ml de bario 120 ml de ditrizoato de meglumina y diatrizoato de sodio                              | M<br>Contraste intestinal (bario)                             | Supino y prono    | 1,25-2,5<br>1            | >100<br>3D               | Radiólogos formados previamente y con experiencia<br>Radiólogo | NR                       | Insuflación por el paciente de aire controlado por el paciente                               | En el mismo día, no se concreta el tiempo     | Radiólogos y Digestólogos                 |
| Regee, 2009     | Agentes yodados hidrosolubles solos o en combinación con sulfato de bario para el contraste oral. Además preparación intestinal completa no específica | NR<br>NO. Se administró nbutil escopolamina intravenosamente. | Supino y prono    | 2,5 mm<br>No determinado | <100<br>2D               | Radiólogo Endoscopista                                         | Sedación no especificada | Insuflación manual con aire o CO2 o con automática hasta máxima tolerancia                   | Mismo día dentro de las tres horas siguientes | Radiólogos y endoscopistas                |
| Vogt, 2004      | Bisacodil 4-5 litros de polietilenglicol                                                                                                               | M<br>No                                                       | Supino            | 4*1<br>1,25              | <100<br>2D-3D            | Radiólogo y gastroenterólogo con experiencia                   | Midazolam y Propofol     | Autoinsuflación por el paciente con bulbo de aire hasta máxima tolerancia controlado por TC. | Inmediato, antes de la colonoscopia           | Radiólogo y gastroenterólogo por consenso |

## Anexo 6: Listado de artículos excluidos a texto completo y motivos de exclusión

| Listado de artículos excluidos a texto completo y motivo de exclusión |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia                                                            | Motivo de exclusión                                                               |
| Church <i>et al.</i> 2005                                             | No aporta información económica relevante sino tomada de otro autor.              |
| Flicker <i>et al.</i> 2008                                            | No presenta resultados comparativos de cribado sino de hallazgos fuera del colon. |
| Hassan <i>et al.</i> 2008                                             | No presenta resultados, se trata de una corrección de errores de otro artículo.   |
| Walleser <i>et al.</i> 2007                                           | No tipo de estudio.<br>Se trata de un trabajo de revisión.                        |
| Heitman <i>et al.</i> 2009                                            | No tipo de estudio.                                                               |
| Sweet <i>et al.</i> 2009                                              | No tipo de estudio, resumen de congreso.                                          |
| Wittenberg GM <i>et al.</i> 2009                                      | No tipo de estudio, resumen de congreso.                                          |
| Zauber AG <i>et al.</i> 2009                                          | No tipo de estudio, resumen de congreso.                                          |
| Heresbach <i>et al.</i> 2010                                          | No usa comparador sino dos formas de CTC                                          |
| Pickhardt <i>et al.</i> 2008                                          | No usa comparador de cribado.                                                     |
| Xiong <i>et al.</i> 2006                                              | No presenta resultados comparativos de cribado sino de hallazgos fuera del colon. |

## Anexo 7: Evaluación de calidad evaluaciones económicas

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Heitman<br><i>et al.</i> , 2005. | Allameh<br><i>et al.</i> , 2011. | Hassan<br><i>et al.</i> , 2006. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                                  |                                  |                                 |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                                  |                                  |                                 |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | SÍ                               | SÍ                               | SÍ                              |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | SÍ                               | SÍ                               | SÍ                              |
| ¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?                                                                        |                                  |                                  |                                 |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | SI                               | SÍ                               | SÍ                              |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | SÍ                               | SÍ                               | SÍ                              |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | SÍ                               | SÍ                               | SÍ                              |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | SI                               | NO                               | NP                              |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                                  |                                  |                                 |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | DÓLAR CANADÁ                     | RIAL IRANÍ POR CASO              | EURO                            |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | SÍ                               | NO                               | SÍ                              |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                                  |                                  |                                 |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | SÍ                               | NP                               | SÍ                              |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | SÍ                               | NO                               | SÍ                              |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | NP                               | NO                               | SÍ                              |

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Hassan <i>et al.</i> , 2009. | Pickhardt <i>et al.</i> , 2008. | Pickhardt <i>et al.</i> , 2009. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                              |                                 |                                 |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                              |                                 |                                 |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| ¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?                                                                        |                              |                                 |                                 |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | NP                           | NP                              | NP                              |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                              |                                 |                                 |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | Dólar                        | Dólar                           | Dólar                           |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                              |                                 |                                 |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | SÍ                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | NO                           | SÍ                              | SÍ                              |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | NO                           | SÍ                              | SÍ                              |

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Sonnenberg<br><i>et al.</i> , 1999. | Sweet<br><i>et al.</i> , 2010. | Vaness<br><i>et al.</i> , 2011. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>A. ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                                     |                                |                                 |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                                     |                                |                                 |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | SÍ                                  | SÍ                             | SI                              |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | SÍ                                  | NO                             | SI                              |
| ¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?                                                                        |                                     |                                |                                 |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | SI                                  | SÍ                             | SI                              |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | SI                                  | NO                             | SI                              |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | SÍ                                  | SÍ                             | SI                              |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | SÍ                                  | NO                             | SI                              |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                                     |                                |                                 |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | Dólar                               | Libras británicas              | Dólar                           |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | SÍ                                  | SÍ                             | SI                              |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                                     |                                |                                 |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | SÍ                                  | SÍ                             | SI                              |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | NO                                  | SÍ                             | NO                              |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | NO                                  | SÍ                             | NO                              |

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Hassan<br><i>et al.</i> , 2008. | Knudsen<br><i>et al.</i> , 2009. | Heresbach<br><i>et al.</i> , 2009. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                                 |                                  |                                    |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                                 |                                  |                                    |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| ¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?                                                                        |                                 |                                  |                                    |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                                 |                                  |                                    |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | Dólar                           | Dólar                            | Euros                              |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                                 |                                  |                                    |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | SÍ                              | SÍ                               | SÍ                                 |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | NO                              | NO                               | NO                                 |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | NO                              | NO                               | NO                                 |

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Lucidarme,<br>2012. | Pickhardt<br><i>et al.</i> , 2007. | Lansdorp-<br>Vogelaar,<br>2009. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                     |                                    |                                 |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                     |                                    |                                 |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| ¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?                                                                        |                     |                                    |                                 |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                     |                                    |                                 |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | EUROS               | Dólar                              | Dólar                           |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                     |                                    |                                 |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | Sí                  | Sí                                 | Sí                              |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | SÍ                  | NO                                 | NO                              |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | SÍ                  | NO                                 | NO                              |

| Guía CASPe para evaluaciones económicas                                                                        | Regge<br><i>et al.</i> , 2009. | Vijan<br><i>et al.</i> , 2007. | Heitmann<br><i>et al.</i> , 2010. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>                                                                |                                |                                |                                   |
| Preguntas de eliminación                                                                                       |                                |                                |                                   |
| 1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?                                                | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?                  | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?                                | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?                | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente? | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?                      | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| <b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                          |                                |                                |                                   |
| 7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?                                                                | Dólar                          | Dólar                          | Dólar<br>canadiense<br>por AVAC   |
| 8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?                                                           | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| <b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>                                                                          |                                |                                |                                   |
| 9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?                                                         | SÍ                             | SÍ                             | SÍ                                |
| 10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?                                                                | NO                             | NO                             | NO                                |
| 11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?                                                                     | NO                             | NO                             | NO                                |





